



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA**

Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020.

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN
BIOLOGÍA – MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA**

AUTORAS

Br. Sandoval Chapoñan Patricia Katherine

Br. Vásquez Vásquez Lily

ASESORA

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

Lambayeque - Perú

2022

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE

MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020.

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADA EN

BIOLOGÍA – MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA

AUTORAS

Br. Sandoval Chapoñan Patricia Katherine

Br. Vásquez Vásquez Lily

APROBADO POR

Mblga. María Teresa Silva García



PRESIDENTA

Lic. Wilmer Leoncio Calderón Mundaca



SECRETARIO

MSc. Fransk Amarildo Carrasco Solano



Franck A. Carrasco Solano
MICROBIOLOGÍA PARASITOLOGÍA
DOCENTE UNPRO - FCBP
C.B.P. 5545

VOCAL

Dra. Martha Arminda Vergara Espinoz



ASESORA

*“Todos los triunfos nacen
cuando nos atrevemos a comenzar”*

Eugène Ware

DEDICATORIA

Dedico a Dios por brindarme sabiduría y por guiarme en el camino para lograr mis objetivos.

A mis padres Lilia y Segundo Vitelio, por brindarme siempre el apoyo incondicional y quienes me enseñaron acerca de la perseverancia para lograr los objetivos. Gracias a su esfuerzo y dedicación lograron darme la mejor herencia “Mi profesión”. Este logro también es de ustedes.

A mi Tía Ermila por todo su amor y apoyo incondicional.

A mis hermanos Carlos y Miguel por ser mi motivo de seguir adelante.

Lily Vásquez Vásquez

Dedico todos mis esfuerzos a Dios por hacer posible esta meta y a mi madre Lidia por ser mi fortaleza, mi mayor motivación y ser mi ejemplo de perseverancia para ayudarme a alcanzar cada uno de mis propósitos de vida.

A mi abuela Andrea y a mis hermanos Jaqueline y Sergio por su apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis amistades por siempre confiar en mí, por sus nobles consejos y su respaldo.

Cada paso que doy en la vida es por y para ustedes.

Patricia K. Sandoval Chapoñan

AGRADECIMIENTOS

Agradecidas en primera instancia a Dios todopoderoso por guiarnos durante esta etapa de nuestra vida profesional y brindarnos la sabiduría para culminar con éxito.

A nuestros padres y demás familiares por transmitirnos fortaleza para alcanzar la meta propuesta y brindarnos su apoyo y soporte incondicional.

A nuestra asesora de tesis, Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza, quien nos brindó su apoyo durante el desarrollo de nuestro proyecto y por haber aceptado orientarnos en este largo trayecto, compartiendo sus conocimientos.

A nuestro docente, MSc. Roberto Ventura Flores, por habernos brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico.

Y para finalizar, también agradecemos a nuestras compañeras y amigas de clase, Ana y Liliana, gracias a su compañerismo, amistad y apoyo moral, han aportado a la culminación de nuestra carrera profesional.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	9
MARCO TEORICO	11
ANTECEDENTES	11
BASES TEORICAS	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
Tipo y diseño de contrastación de hipótesis	16
Población y muestra de estudio.....	16
Población.....	16
Muestra	16
Procesamiento y análisis de datos.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	33
RECOMENDACIONES.....	34
REFERENCIAS	35
ANEXOS	44
Anexo A	44
Anexo B	45
Anexo C	46
Anexo D	47

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según países de América Latina 2010- 2020..	18
Tabla 2 Características epidemiológicas de pacientes VIH positivos según especies de <i>Cryptococcus</i> en América Latina 2010-2020	19
Tabla 3 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según la metodología de susceptibilidad investigaciones revisadas y cepas	20
Tabla 4 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según metodología de concentración Mínima Inhibitoria.....	20
Tabla 5 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración Mínima Inhibitoria de anfotericina B y flucitosina en América Latina 2010-2020.....	21
Tabla 6 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración Mínima Inhibitoria de fluconazol, itraconazol y voriconazol en América Latina 2010-2020	22
Tabla 7 Susceptibilidad a antimicóticos de <i>C. neoformans</i> aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración disco de difusión de anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol en América Latina 2010-2020	23

RESUMEN

Una de las infecciones oportunistas más importantes en pacientes VIH es la criptococosis que es una enfermedad fúngica de importancia mundial, con alta morbilidad y mortalidad ocurre por inhalación de esporas o conidias del hongo, generando una infección primaria en el pulmón con presentación asintomática o manifestación de una neumonía, posteriormente se disemina por vía hematógica al sistema nervioso central, hueso, próstata, piel y otros órganos, siendo el cuadro clínico típico y mortal la meningoencefalitis. El objetivo general de la investigación fue determinar la susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana América Latina, 2010-2020. La investigación es de tipo observacional, retrospectiva, documental, con un diseño no experimental. Los datos se adquirieron de revisiones anteriores sobre la susceptibilidad a antimicóticos de *C. neoformans* en pacientes VIH en América Latina, durante el periodo 2010 hasta el 2020, se analizaron los resultados de susceptibilidad de 3823 cepas *C. neoformans*, lo que determinó una alta sensibilidad antifúngica a los fármacos anfotericina B, fluconazol, flucitosina, voriconazol a excepción de itraconazol que muestra una baja actividad in vitro con altos valores de CIM.

Palabras claves: *Cryptococcus neoformans*, Criptococosis, Susceptibilidad antifúngica, Resistencia antifúngica, VIH, Concentración Mínima Inhibitoria, Disco de difusión.

ABSTRACT

One of the most important opportunistic infections in patients with HIV is cryptococcosis, which is a fungal disease of global importance, with high morbidity and mortality due to inhalation of spores or fungal infections, generating a primary infection in the lung with asymptomatic presentation or manifestation of a pneumonia, then it spreads by hematogenous route to the central nervous system, bone, prostate, skin and other organs, being the typical and fatal clinical picture of meningoencephalitis. The general objective of the research was to determine the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolated from patients with Human Immunodeficiency Virus in Latin America, 2010-2020. The research is observational, retrospective, documentary, with a non-experimental design. Data from previous reviews on the susceptibility to antifungals of *C. neoformans* in patients with HIV in Latin America were acquired, during the period 2010 to 2020 the susceptibility results of 3823 strains of *C. neoformans* were analyzed, which determined an antifungal of high sensitivity to drugs amphotericin B, fluconazole, flucytosine, voriconazole with the exception of itraconazole which shows low activity invitro with high MIC values.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, Criptococcosis, Antifungal susceptibility, Antifungal resistance, HIV, Minimum Inhibitory Concentration, Diffusion dis

INTRODUCCIÓN

La criptococosis es una enfermedad fúngica oportunista de importancia mundial, con alta morbilidad y mortalidad (Gushiken et al., 2021), ocurre por inhalación de esporas o conidias del hongo, generando una infección primaria en el pulmón con presentación asintomática o manifestación de una neumonía, posteriormente se disemina por vía hematógena al sistema nervioso central, hueso, próstata, piel y otros órganos, siendo el cuadro clínico típico y mortal la meningoencefalitis (Zaragoza, 2019).

Cryptococcus neoformans es una levadura ampliamente distribuido en el medio ambiente y es el agente causal más frecuente de criptococosis (Alba et al., 2020) siendo un patógeno intracelular facultativo que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-VIH (Alanio, 2020), presenta una alta morbilidad a nivel mundial estimando 280 000 casos por año, ocasionando el 15% de muertes en este tipo de pacientes, en América Latina supera 5,000 individuos cada año y ocasiona 2,400 muertes anuales debido principalmente a la deficiente economía de los países en vía de desarrollo que limita la adecuada aplicación de los programas de control y prevención (Firacative et al., 2018); la meningitis criptocócica es la manifestación más común con el 80% de los casos (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas/ Ministerio de Salud [DIGEMID/MINSA], 2012 y Timaná et al., 2015).

Existen reportes de incidencia anual en Brasil y Colombia de 2.4 a 4.5 casos de criptococosis meníngea por millón de habitantes y solo en Brasil se reporta una prevalencia de 73%, mientras que en Argentina, Colombia, Guatemala, México y Venezuela oscila entre el 10% al 76% y una mortalidad del 30% al 60% (Firacative et al., 2018). En Perú en el 2018 se estimó 500 casos de criptococosis (Van de Wiele et al., 2020).

El VIH ataca y debilita al sistema inmunológico, afectando a los linfocitos T CD4, por lo que la persona infectada tiene un alto riesgo de contraer infecciones cuando el conteo de linfocitos T CD4 es menor de 200 células por mm³, siendo afectados por microorganismos oportunistas, ocupando el segundo lugar en América Latina las

infecciones por *Cryptococcus* (Caldera y Nava, 2022). Según reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial hasta el año 2021 existen 38 millones de personas que viven con el VIH de las cuales el 31.5% no recibe tratamiento, en América Latina desde el año 2010 se reportó un aumento del 21% de casos, existiendo 2,2 millones de personas infectadas hasta el 2021 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021)

En los pacientes que desarrollan una coinfección con *Cryptococcus* y el VIH el tratamiento implica un manejo de ambas enfermedades por separado, debiendo suspenderse el tratamiento antirretroviral (TARV) mientras se está prescribiendo la fase de inducción del tratamiento antimicótico, con anfotericina B (ANF B)– fluconazol (FLZ) o anfotericina B-flucitosina (FLU), incorporándose el TARV en la fase de consolidación y mantenimiento con el uso de fluconazol (Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, 2020).

Sin embargo, diversas investigaciones evidencian una creciente resistencia de *C. neoformans* a los azoles, así por ejemplo Nascimento et al. (2017) reporta que el 50% de los aislamientos de *Cryptococcus* son resistentes a los antifúngicos, Gómez (2018) informa resistencia al fluconazol en el 24.2% de los aislamientos y Sánchez et al. (2017) manifiesta 93% de resistencia al mismo antifúngico.

El fracaso terapéutico de la infección micótica causa una mayor complicación del estado del paciente con VIH ya que ambas enfermedades progresan con altos índices de mortalidad. Por lo tanto, siendo el problema el incremento gradual de la resistencia de *Cryptococcus* a los antimicóticos se cuestionó ¿Cuál es la susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana América Latina, 2010-2020?

Para resolver la interrogante se planteó la siguiente investigación cuyo objetivo fue determinar la susceptibilidad de *C. neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, América Latina, 2010-2020, se pretende con esta investigación contribuir con el conocimiento y con el fundamento de las decisiones terapéuticas en el tratamiento de los pacientes VIH positivos con comorbilidad de criptococosis, particularmente en América Latina donde algunos países ostentan los más altos índices de infección por VIH.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

En un hospital de Brasil realizaron un estudio a 72 cepas aisladas a partir de muestras clínicas (Líquido ceforraquídeo-LCR, sangre y biopsias), correspondiendo a pacientes VIH positivos y negativos, donde se logró identificar a 64 cepas (88,9%) como *C. neoformans* y 8 cepas (11,1%) como *C. gatti*, la susceptibilidad antifúngica a las 72 cepas utilizando el método de microdilución en caldo M27-A3 y M27-S3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para anfotericina B (AMB), itraconazol (ITR), voriconazol (VOR), fluconazol (FLU) y flucitosina (5-FC), los aislados fueron sensibles a los fármacos, sin embargo en *C. neoformans* demostró una CIM más alta para fluconazol e itraconazol (Grizante et al., 2020).

Se realizó una investigación para evaluar la prevalencia de la resistencia al fluconazol en *Cryptococcus spp*, desde 1988 hasta mayo de 2017, de los cuales fueron un total de 4995 aislamientos de *Cryptococcus*, la resistencia al fluconazol para los aislados incidentes fue de 4747 (10,6%), para los aislados de recaída 248 (24,1%) y 936 (18,7%) tenían CIM por encima de los valores de corte, demostrando en el estudio que a lo largo de los años, se ha producido un aumento gradual de la resistencia al fluconazol en aislados clínicos de *C. neoformans* (Bongomin et al., 2018).

En Brasil se estudiaron las características moleculares y la susceptibilidad antifúngica de *C. neoformans* aislado de 41 pacientes (2004- 2013), el microorganismo se logró aislar del LCR de 21 pacientes (51%); 8 (19%) solo del hemocultivo, 10 (24%) del LCR y hemocultivo, 1 (3%) de las secreciones de lesiones cutáneas y 1 (3%) del lavado broncoalveolar, la meningoencefalitis fue la manifestación infecciosa más frecuente (75%). La susceptibilidad antifúngica se identificó utilizando la VITEK® 2 sistema (Biomérieux), determinaron que todos los aislamientos mostraron la susceptibilidad a los antifúngicos anfotericina B, fluconazol, voriconazol, y flucitosina (Aguar et al., 2017).

En Argentina, Buenos Aires realizaron un estudio de 2041 pacientes con criptococosis, siendo el agente causal en la mayoría de los casos *C. neoformans* y el 75% de los pacientes VIH positivos, se observó compromiso meníngeo en el 90% de los pacientes. La susceptibilidad antifúngica de los aislados se determinó mediante las CIM para anfotericina B, fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol y isavuconazol, los

valores de las CIM estuvieron en su mayoría (98.4% de los aislamientos) por debajo de los puntos de corte, sin embargo, el 1.6 % presentaron CIM por encima de los puntos de corte para anfotericina B y fluconazol (Arechavala et al., 2017).

En un estudio realizado en Colombia a partir de 29 aislamientos clínicos de *C. neoformans* mostraron que el 100% fueron sensibles a anfotericina B y voriconazol y el 75,8% de los aislamientos fueron sensibles a fluconazol, de tal manera que el 24.2 % son resistentes, por lo que se considera que las resistencias a los azoles pueden llevar a un fracaso terapéutico asociado con una alta mortalidad, según Gómez (2018), en una investigación en el Ecuador lograron aislar 27 cepas de *C. neoformans*, de las cuales 25 fueron resistentes a fluconazol, los aislamientos se obtuvieron de LCR de pacientes con VIH (Sánchez et al., 2017).

En México realizaron un estudio de identificación y susceptibilidad de *Cryptococcus*, obtuvieron 179 cepas, provenientes de pacientes atendidos en 6 hospitales entre los años de 1995 y 2011, mediante pruebas fenólicas identificaron a 153 aislamientos como *C. neoformans* (92,16%) y 13 como *C. gattii* (7,83%). Las pruebas de susceptibilidad realizadas con el método de microdilución determinaron que todos los aislamientos de *Cryptococcus* fueron susceptibles a la anfotericina B, fluconazol y voriconazol (Gonzales et al., 2016).

Una investigación en Ribeirao Preto, Sao Paulo de 50 cepas de *Cryptococcus* obtenidas de pacientes VIH positivo, se identificaron 39 cepas de *C. neoformans* (78,1%) y 11 cepas *C. gattii* (21,9%), además se evaluaron la susceptibilidad *in vitro* de dichas cepas mediante el método de microdilución, demostrando que el 100% de las cepas son sensibles a anfotericina B, ketoconazol y fluconazol, además presenta una alta frecuencia de valores de CMI para itraconazol, correspondiente a un patrón de resistencia dependiente de la dosis (Figueiredo et al., 2016).

En Perú se realizó un estudio de susceptibilidad antifúngica y caracterización molecular de *Cryptococcus*, para ello se recolectaron 32 muestras clínicas de pacientes VIH positivo y negativo además de muestras ambientales (excretas de aves), por procesos moleculares las cepas se identificaron como *C. neoformans* (*C. neoformans* var. *grubii*, *C. neoformans* var. *neoformans*) y *C. neoformans* (genotipo AFLP3). Los resultados obtenidos al realizar las pruebas de susceptibilidad antifúngica

para anfotericina B, fluconazol y voriconazol frente a las 32 cepas de *C. neoformans*, determinó que son sensibles a los compuestos antifúngicos (Bejar et al., 2015).

Un estudio realizado a 40 aislados clínicos de *Cryptococcus* obtenidos de pacientes de la Fundación de Medicina Tropical de Amazonas (FMTA) entre el año 2006-2008, donde se demostró que 31 (75,5%) de los aislados clínicos correspondían a *C. neoformans* y 9 (22,5%) a *C. gattii*, además determinaron la susceptibilidad de *C. neoformans*, utilizando la prueba de difusión en disco (CLSI M44-A), concluyendo que 81% ,35% y 100% de los aislados de *C. neoformans* se caracterizaron como sensibles a fluconazol, itraconazol y anfotericina B, respectivamente, siendo los pacientes con VIH/SIDA los más afectados por la criptococosis (Da Silva et al., 2012).

Se analizaron 63 aislados de *Cryptococcus* obtenidos de LCR de pacientes con meningitis diagnosticados entre 2008-2010 en Teresina – Brasil, 37 pacientes (58,7%) eran VIH positivos. Además, identificaron a *C. neoformans* genotipo VNI en 32 aislados (86,5%), la letalidad ocurrió en 18 pacientes con VIH positivo (48,6%) justificando de esta manera que *C. neoformans* es la causa principal la criptococosis en pacientes inmunocomprometidos (Martins et al., 2011).

En un estudio realizado a pacientes cubanos con meningitis criptocócica recurrente, lograron aislar 19 cepas identificadas como *C. neoformans* var. *grubii* estas cepas fueron aisladas de LCR, sangre, orina y semen, a las cuales se determinó la susceptibilidades antifúngicas para anfotericina B, fluconazol, flucitosina, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol mediante el método de microdilución en caldo M27A3 del CLSI ninguna de las cepas fue resistente a los fármacos estudiados, sin embargo los valores de MIC de los triazoles aumentaron de 4 a 5 diluciones en dos pacientes lo que sugiere el desarrollo de niveles reducidos de susceptibilidad antifúngica con el tiempo (Illnait et al., 2010).

En la región del Medio Oeste de Brasil una investigación realizada a 124 aislados de *Cryptococcus* extraídas del LCR de pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y 40 cepas ambientales obtenidas de excretas de palomas, por procesos moleculares se lograron identificar que 120 aislamientos pertenecían a *C. neoformans* y 4 a *C. gattii*. Se demostró la susceptibilidad *in vitro* con el método de microdilución a *C. neoformans*, frente a la anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol como resultado no se encontraron resistencias para todos los aislamientos,

cabe destaca que los valores de las MIC para *C. neoformans* aislados de muestras clínicas fueron más altos que los aislamientos ambientales (Souza et al., 2010).

BASES TEORICAS

C. neoformans es una levadura presente en excretas de aves, tierra y una gran variedad de árboles e ingresa a la persona por inhalación (Mayer y Kronstad, 2019), es un microorganismo oportunista que causa infecciones potencialmente mortales a pacientes con enfermedad de base o a pacientes inmunodeficientes (Vasconcelos et al., 2019), posee como factores de virulencia melanina, enzimas extracelulares y una cápsula de polisacárido que la rodea evitando la fagocitosis (Matsumoto et al., 2019).

Criptococosis es una micosis sistémica que causa infecciones que puede ser pulmonares, cutáneas, meníngeas. Siendo la más frecuente la meningitis criptocócica que es metabólicamente más activo debido a que el LCR no presenta factores inhibidores de crecimiento microbiano adaptándose a los niveles subóptimos de oxígeno y condiciones nutricionales del cerebro para multiplicarse y causar meningoencefalitis (May et al., 2016).

Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus que ataca directamente a los linfocitos T CD4 causando un grave defecto inmunológico debido a que dichas células son responsables de la inmunidad celular haciendo susceptible a los pacientes a contraer infecciones por agentes oportunistas como *C. neoformans*, conforme progresa la infección viral disminuyen los TCD4, con lo que aumenta el riesgo de sufrir infecciones (Rodríguez et al., 2017).

El tratamiento está indicado teniendo en cuenta dos factores principales, el sitio anatómico involucrado y el estado inmunológico del paciente, en pacientes con VIH cuando presenta síntomas leves sin afección del Sistema Nervioso Central (SNC) se usa fluconazol vía oral 400 mg diariamente por 6 a 12 semanas. En casos severos con compromisos del SNC, se indica una primera fase de inducción con anfotericina B vía endovenosa (VE) a dosis de 0,7mg/kg diario combinado con flucitosina VE a dosis de 100mg/kg, divididos en cuatro dosis, por dos semanas, seguidos por una fase de mantenimiento con fluconazol 400 a 800mg vía oral (VO) diarios por un mínimo de 8 semanas (“Panel on Antiretroviral Guidelines”, 2013).

Sin embargo, el mayor porcentaje de países en América Latina no cuentan con flucitosina, por lo que adaptan el tratamiento con antimicóticos disponibles anfotericina

B 0,7mg/kg de peso/ día VE + fluconazol 800mg/día VO durante 2 semanas en la fase de inducción, en la fase de mantenimiento se utiliza fluconazol 800mg/día VO por un mínimo de 8 semanas. En los pacientes con VIH que han completado las 10 semanas de tratamiento se les debe administrar una dosis de fluconazol 200mg/día de manera permanente o hasta que se produzca una mejora de su inmunidad conjuntamente con el tratamiento TARV (Castañeda y Lizarazo, 2012).

Existen cepas resistentes particularmente al fluconazol en las que se desarrollan mecanismos relacionados con la resistencia a azoles como 1) Activación de bombas de eflujo que se encuentran asociadas a las proteínas de membrana que conducen a una disminución de la concentración del fármaco, 2) mutación de la enzima diana, las mutaciones en ERG11 que originan modificaciones en la secuencia de aminoácidos y en consecuencia, cambios en la estructura de la enzima diana lanosterol 14- α - desmetilasa, produciendo una alteración en el sitio de unión a los azoles, 3) desregulación de la enzima diana la sobreexpresión de ERG11 da como resultado concentraciones aumentadas de lanosterol 14 α -desmetilasa y en consecuencia, se requieren cantidades mayores del antifúngico para inhibir la enzima y por último la alteración de la ruta de biosíntesis de ergosterol (Valencia, 2018).

La evaluación de susceptibilidad *in vitro* para *C. neoformans* sirve como una importante guía clínica en la selección del agente antifúngico apropiado para el tratamiento de la criptococosis, así como para la detección de la aparición de aislamientos resistentes durante la ejecución de la vigilancia pasiva, actualmente existen tres métodos de referencia estandarizados para realizar pruebas de susceptibilidad *in vitro* con levaduras: primero por el CLSI (documento "M27-A3" y sus suplementos "M27-S3" y "M27-S4") , el segundo por EUCAST (Comité Europeo sobre las pruebas de susceptibilidad antibiótica), ambos basados en la técnica de microdilución en caldo, y el tercero es el método de difusión de disco, también desarrollado por el CLSI- Documento "M44-A2" (Gómez, 2018).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de contrastación de hipótesis

El presente trabajo de investigación fue de tipo observacional, retrospectiva, documental; con un diseño no experimental (Tantalean, 2015).

Población y muestra de estudio.

Población:

La población incluyó todas las investigaciones científicas revisadas relacionados a la susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010-2020.

Muestra:

La muestra estuvo constituida por 25 publicaciones de países correspondientes a América Latina, 2010-2020, teniendo en cuenta la fórmula de Zacarias y Supo (2020) se logró establecer dicho número de muestra (Anexo A).

Procesamiento y análisis de datos

Los datos se adquirieron de revisiones anteriores sobre la susceptibilidad a antimicóticos de *C. neoformans* en pacientes VIH en América Latina, durante periodos de 2010 hasta el 2020 que incluyo publicaciones en inglés, español y portugués de la base de datos SciELO, PubMed, Scopus y Repositorios. La búsqueda bibliográfica se basó en palabras claves “*Cryptococcus neoformans*, Criptococosis, Susceptibilidad antifúngica, Resistencia antifúngica, VIH, Concentración Mínima Inhibitoria, Disco de difusión” en combinación con los nombres de países Latinoamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela).

Se recopilaron en una base de datos del programa Excel y luego se analizaron los resultados obtenidos sobre las pruebas de susceptibilidad independientemente de la metodología empleada en cada investigación, considerando los valores del rango, MIC 50 y MIC 90 de anfotericina B, flucitosina, fluconazol, itraconazol y voriconazol. Se consideró los valores de punto de corte clínico para *C. neoformans* establecidos según Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, 2008), estos puntos de corte categorizan un aislado como sensible (S), sensible dependiente de la dosis (SDD) y resistente (R) para cada agente antimicótico. (Anexo B).

Los datos de susceptibilidad antifúngica incluidos en esta revisión se obtuvieron mediante el método de microdilución en caldo RPMI de acuerdo con la guía M27-A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), método E.Def.7.2 del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana-Subcomité de Pruebas de Susceptibilidad Antifúngica (EUCAST-AFST), placas Sensititre YeastOne (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.), el sistema Vitek-2 Compact (bioMérieux, Francia) y difusión en disco.

RESULTADOS

De las 25 investigaciones realizadas en América Latina en el periodo 2010- 2020 se muestran que Brasil es el país en donde más publicaciones se han realizado.

Tabla 1

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según países de América Latina 2010- 2020.

Países	N	%
Brasil	15	60
Argentina	2	8
Colombia	2	8
Chile	1	4
Costa Rica	1	4
Cuba	1	4
Ecuador	1	4
México	1	4
Perú	1	4
Total	25	100

De 3894 cepas evaluadas en 25 artículos de susceptibilidad el 98.2 % fueron de *C. neoformans*, de ellos el 76.3% correspondió al sexo masculino y 23.7% al femenino, donde la edad reproductiva de 17 a 45 años fue la más afectada. De las muestras procesadas 3270 (85.5%), 381 (10.0%) y 63 (1.65%) correspondieron a LCR, hemocultivo, lavado bronco alveolar respectivamente, siendo la presentación clínica más frecuente la meníngea con 95.6%.

Tabla 2

Características epidemiológicas de pacientes VIH positivos según especies de Cryptococcus en América Latina 2010-2020.

Características epidemiológicas	Especies de <i>Cryptococcus</i>		Total
	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gatii</i>	
	<u>n (%)</u>	<u>n (%)</u>	
Infección por VIH			
Positivo	3823 (98.2)	71 (1.8)	3894
Negativo	133(71.0)	54 (29)	187
Grupo Etario			
0 - 9	-	2 (5.1)	2
10-16	6 (1.1)	-	6
17 - 30	91 (16.8)	9 (23.0)	100
31 - 45	342 (63.2)	26 (66.7)	368
46 - 60	84 (15.5)	1 (2.6)	8
			5
>60	18 (3.4)	1 (2.6)	1
			9
Sexo			
Masculino	2094 (76.3)	22 (75.9)	2116
Femenino	648 (23.7)	7(23.1)	655
Muestra Biológica			
LCR	3270 (85.5)	61 (86)	3331
Hemocultivo	381 (10.0)	10(14)	391
Lavado bronco alveolar	63(1.65)	-	6
			3
Orina	36 (0.94)	-	3
			6
Raspado de piel-biopsia	25(0.65)	-	2
			5
Espuito	16(0.42)	-	1
			6
Aspiración de medula ósea	12(0.31)	-	1
			2
Aspiración de ganglio linfático	8(0.21)	-	8
Sangre + LCR	7(0.18)	-	7
Líquido pleural	3(0.08)	-	3
Biopsia hepática	2(0.06)	-	2
Tipos de Criptococosis			
C. meníngea	3654 (95.6)	71 (100)	3725
C. pulmonar	75 (2.0)	-	7
			5
Fungemia	58 (1.5)	-	2
			6
C. cutánea	26 (0.7)	-	5
			8
Meningitis - fungemia	10 (0.2)	-	1
			0

En la tabla 3 se muestra las metodologías empleadas en las pruebas de susceptibilidad siendo la más frecuente la metodología de concentración mínima inhibitoria con el 84% y fue empleada para 3669 cepas.

Tabla 3

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según la metodología de susceptibilidad investigaciones revisadas y cepas.

Metodología	Investigaciones	Cepas
	n (%)	n (%)
Concentración Mínima Inhibitoria	21(84)	3669 (96)
Disco de Difusión	4 (16)	154 (4)
Total	25 (100)	3823 (100)

En la tabla 4 muestra la susceptibilidad de los antifúngicos más comunes, utilizando el método de microdilución en caldo (CLSI) de aislamientos clínicos de *C. neoformans* de América Latina, según resultados recopilados de 21 publicaciones, destacando que la mayoría tienen datos de anfotericina B y fluconazol y siendo menos frecuentes los de flucitosina, itraconazol y voriconazol. Las publicaciones mostraron una alta sensibilidad para anfotericina B con 94.6%, fluconazol y voriconazol con 92% a diferencia de itraconazol y flucitosina que presentan una susceptibilidad dependiente de la dosis de 32.2% y 29.6% respectivamente.

Tabla 4

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según metodología de concentración Mínima Inhibitoria.

Antimicóticos	S	SDD	R	Total de cepas
	n(%)	n (%)	n(%)	n
Anfotericina B	3347 (94.6)	169 (4.7)	19 (0.7)	3535
Fluconazol	3320 (92)	240 (6.6)	47 (1.4)	3607
Itraconazol	1004 (65.3)	495 (32.2)	38 (2.5)	1537
Voriconazol	1275 (92)	101 (7.3)	9 (0.7)	1385
Flucitosina	773 (70)	314 (29.6)	16 (1.4)	1103

S= Sensible, SDD= Sensible dependiente de la dosis, R= resistente

La tabla 5 muestran los resultados de la MIC 50 de las publicaciones para anfotericina B que se encuentran entre el rango de 0.03 a 1 ug/mL y la MIC 90 va de 0.125 a 2 ug/mL y para flucitosina la MIC 50 se encuentra de 1 a 8 ug/ mL y la MIC 90 de 2 a 16 ug/mL.

Tabla 5

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración Mínima Inhibitoria de anfotericina B y flucitosina en América Latina 2010-2020.

Autores	# CEPAS	Anfotericina B ug/mL		Flucitosina ug/mL	
		MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90
Ilnait et al. (2010)	15	0.125	0.25	2	8
Souza et al. (2010)	80	0.5	0.5	—	—
Favalessa et al. (2010)	26	0.5	1	—	—
Trillés et al. (2012)	10	—	1	—	8
Martins (2012)	99	1	1	4	4
Matos et al. (2012)	49	0.5	1	8	16
Andrade et al. (2013)	95	1	2	—	—
Cometti et al. (2014)	13	0.5	1	4	4
Heins et al. (2014)	51	0.25	2	—	—
Figueiredo et al. (2016)	43	0.125	0.5	2	4
Cordova et al. (2016)	692	0.25	0.5	8	16
Gonzales et al. (2016)	153	0.25	1	—	—
Dias et al. (2017)	34	0.5	1	8	16
Arechavala et al. (2017)	1914	0.25	0.5	—	—
Nascimento et al. (2017)	61	0.25	0.5	8	16
Silva et al. (2018)	26	0.03	0.25	—	—
Herkert et al. (2018)	136	0.125	0.125	2	4
Gómez (2018)	29	0.03	1	—	—
Grizante et al. (2020)	51	0.125	0.25	1	2
Cruz et al. (2020)	21	0.25	0.5	—	—

MIC: Concentración Mínima Inhibitoria.

CIM 50: Concentración necesaria para inhibir el 50% de la población fúngica.

CIM 90: Concentración necesaria para inhibir el 90% de la población fúngica.

En la tabla 6 se muestra la MIC 50 para fluconazol que se encuentra entre los rangos de 0.12 – 8ug/mL, y la MIC 90 de 0.5 – 72 ug/mL, para itraconazol la MIC 50 va desde 0.015- 0.5 ug/mL y la MIC 90 de 0.063- 1 ug/mL y finalmente voriconazol con una MIC 50 de 0.016- 0.5 ug/mL y la MIC 90 de 0.06- 16ug/mL

Tabla 6

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración Mínima Inhibitoria de fluconazol, itraconazol y voriconazol en América Latina 2010-2020.

Autores	# CEPAS	Fluconazol ug/mL		Itraconazol ug/mL		Voriconazol ug/mL	
		MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90
Favalessa et al. (2010)	26	8	72	0.094	0.38	0.032	0.064
Souza et al.(2010)	80	4	8	0.06	0.125	0.06	0.125
Ilhait et al. (2010)	15	2	4	0.031	0.125	0.016	0.125
Trillés et al. (2012)	10	–	4	-	0.125	–	0.06
Matos et al. (2012)	49	8	16	0.125	0.25	–	–
Martins (2012)	99	4	4	0.125	0.25	0.064	0.064
Andrade et al. (2013)	95	8	16	0.5	1	0.12	0.25
Heins et al. (2014)	51	8	16	0.03	0.25	–	–
Cometti et al.(2014)	13	4	8	0.12	0.25	0.5	0.5
Figueiredo et al. (2016)	43	2	4	0.25	0.5	–	–
González et al. (2016)	153	2	2	–	–	0.06	0.125
Cordova et al. (2016)	692	8	32	0.015	0.13	0.13	0.25
Arechavala et al. (2017)	1842	4	8	–	–	0.06	0.06
Nascimento et al. (2017)	61	4	8	0.06	0.25	0.25	0.5
Dias et al. (2017)	34	4	8	–	–	0.5	8
Gomez (2018)	29	0.12	32	–	–	0.12	16
Jaikel (2018)	71	0.25	4	–	–	–	–
Herkert et al. (2018)	136	0.5	0.5	0.031	0.063	0.016	0.063
Silva et al. (2018)	26	2	32	0.03	0.5	–	–
Grizante et al.(2020)	51	1	4	0.125	0.125	0.062	0.25
Cruz et al. (2020)	21	8	16	–	–	0.06	0.25

MIC: Concentración Mínima Inhibitoria.

CIM 50: Concentración necesaria para inhibir el 50% de la población fúngica.

CIM 90: Concentración necesaria para inhibir el 90% de la población fúngica.

En la tabla 7 muestra la susceptibilidad antifúngica utilizando el método de disco de difusión mostrando una alta sensibilidad (100%) para anfotericina B y voriconazol sin embargo fluconazol muestra una resistencia de 45.2% y itraconazol una sensibilidad dependiente de la dosis de 83.4%.

Tabla 7

Susceptibilidad a antimicóticos de C. neoformans aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana según concentración disco de difusión de anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol en América Latina 2010-2020.

Autores	# Cepas	Anfotericina B			Fluconazol			Voriconazol			Itraconazol		
		S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	R
Da Silva et al. (2012)	24	24	0	0	18	5	1	—	—	—	4	20	0
Bejar et al. (2015)	32	32	0	0	—	—	—	32	0	0	—	—	—
Agudelo et al. (2015)	71	—	—	—	36	20	15	—	—	—	—	—	—
Sánchez et al. (2017)	27	—	—	—	11	0	16	—	—	—	—	—	—
n		56	0	0	65	25	32	32	0	0	4	20	0
(%)		100	0	0	34.4	20.4	45.2	100	0	0	16.6	83.4	0

S=Sensible, SDD= Sensible dependiente de la dosis, R= resistente. %= Porcentaje del número de cepas.

De los 25 estudios obtenidos, el 8% fueron tesis de repositorios y 92% artículos científicos. De ellos el 88% fueron originales publicados durante el 2017 y 2018 (**Anexo C**). Siendo la Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo y Revista Iberoamericana de Micología con el 16% con más publicaciones relacionado al tema, mientras que el inglés predomino con 72% (**Anexo D**).

DISCUSIÓN

La presente investigación da a conocer el análisis bibliográfico de 25 investigaciones de países de América Latina en el periodo 2010-2020 acerca de la susceptibilidad de 3823 cepas de *C. neoformans* aisladas de pacientes con VIH, destaca Brasil con más del 50% de los reportes, esto contrasta con el menor porcentaje de publicaciones de los ocho países restantes que en su conjunto no superan el 40% de publicaciones (Favalessa et al., 2010; Souza et al., 2010; Iltnait et al., 2010; Da Silva et al., 2012; Trilles et al., 2012; Matos et al., 2012; Martins et al., 2012; Andrade et al., 2013; Heins et al., 2014; Cometti et al., 2014; Agudelo et al., 2015; Bejar et al., 2015; Figueiredo et al., 2016; Gonzales et al., 2016; Cordova et al., 2016; Arechavala et al., 2017; Nascimento et al., 2017; Dias et al., 2017; Sanchez et al., 2017; Gomez , 2018; Jikel, 2018; Herkert et al., 2018; Silva et al., 2018; Cruz et al., 2020 y Grizante et al., 2020), se explica en que, Brasil es el país Latinoamericano con la mayoría de casos de VIH-SIDA sustentado en el hecho de ser el país con el más vasto territorio de la región, además de desarrollarse una de las fiestas más populares y concurridas del mundo que es el Carnaval de Río de Janeiro durante el cual muchos de los participantes tienen actividades sexuales y se da el consumo indiscriminado de drogas, que facilita la transmisión del VIH, así es el país latinoamericano que ostenta el mayor porcentaje de casos de infección VIH-SIDA, situación condicionante para el desarrollo de infecciones oportunistas como por ejemplo la criptococosis (Ribeiro et al., 2019).

Independientemente del país, en América Latina, las levaduras del género *Cryptococcus* ocupan el segundo lugar como agente oportunista en pacientes VIH seguidas del género *Cándida*, lo que se explica en la ubicación del microorganismo, así *Cándida* forma parte de la flora normal de la piel y mucosas de las personas lo que le permite un fácil y mayor acceso a las diferentes partes del organismo, no ocurre con *Cryptococcus* que se encuentra en la naturaleza y debe primero ingresar, colonizar y diseminarse, lo que amplía el tiempo y el espacio de la infección en pacientes VIH (Caldera y Nava, 2022).

Todos los resultados analizados en este estudio reportan que en América Latina la criptococosis que afecta a pacientes con infección por VIH es causada frecuentemente por *C. neoformans*, esto en comparación con *C. gatti*, estos resultados coinciden con lo reportado

por Maziarz y Perfect, (2016) y Caicedo y Alvarez, (2020) y se justifica en que *C. neoformans* es un hongo ubicuo que se aísla frecuentemente de excretas de aves, suelos y árboles mientras que *C. gatii* es una especie que tiene una distribución geográfica y un hábitat muy restringido aislándose generalmente de diferentes especies de árboles nativos de regiones tropicales y subtropicales como *Eucalyptus camaldulensis* y *E. tereticornis*, almendros y abetos, como lo expresan los autores mencionados.

El análisis documental muestra que la criptococosis ocurre principalmente en varones jóvenes con infección por VIH (Da Silva et al., 2012; Cometti et al., 2014; Arechavala et al., 2017; Dias et al., 2017; Herkert et al., 2018 y Grizante, et al., 2020) concordando con otros estudios epidemiológicos realizados por Mora et al. (2012) y McClellan et al. (2013) donde establecen la preferencia de *C. neoformans* por este grupo de pacientes ya mencionados, cabe destacar que estas personas tienen poca información de la enfermedad, llevan una vida más activa, muchos ejecutan acciones productivas para obtener recursos económicos de manera liberal y con varias parejas sexuales, aumentando en ellos la probabilidad de adquirir el microorganismo oportunista.

Además, la preferencia del microorganismo por el huésped masculino es justificada en el hecho de que la testosterona induce a *C. neoformans* a producir en mayor cantidad ácido giberélico (AG) el que a su vez la estimula a dicha levadura a producir melanina la que disminuye la respuesta inmune celular mediada por los macrófagos, por tanto, incrementa su virulencia (Tucker et al., 2020). Esto no ocurre en las mujeres en las que el estrógeno retarda el crecimiento de la levadura y a su vez neutraliza el polisacárido galactoxilomanano (GXM) presente en la superficie de la levadura interfiriendo con su reconocimiento por el sistema inmunológico del huésped para que responda de una manera más eficaz (Mohr et al., 1974).

La criptococosis meníngea fue la micosis sistémica más diagnosticada en todas las investigaciones analizadas, resultados que concuerda con los reportes de Tello et al. (2013) y Ministerio de Salud de Ciencias Neurológicas (2020) que señalan que en América Latina del 80 a 90% de pacientes VIH positivos presentan la mencionada enfermedad. En relación a estos resultados se sostiene que la invasión de *C. neoformans* hacia las meninges se debe a que un gran porcentaje de los pacientes evaluados no tenían TARV, vivían en áreas limitadas a la salud pública, tenían diagnósticos incorrectos o no los tenían (Andrade et al., 2013;

Arechavala et al., 2017; Cometti et al., 2014; Da Silva et al., 2012; Dias et al., 2017; Grizante et al., 2020 y Herkert et al., 2018). Además, Dolande (2001) menciona que la criptococosis meníngea es consecuencia, del tropismo que presenta *C. neoformans* por el SNC, esto debido, por un lado, de la baja respuesta fagocitaria en el cerebro y las meninges y por otro, de la presencia de factores nutricionales que estimulan el crecimiento del agente y a la baja concentración de glucosa en el cerebro que favorece la síntesis de la enzima fenoloxidasa que lo protege de las sustancias oxidantes generadas por las células efectoras del huésped, como los linfocitos T.

Lo anteriormente tratado justifica que el LCR sea referido en las investigaciones como la muestra más utilizada en el diagnóstico de laboratorio aplicando el examen directo con tinta china en el cual se observa a las levaduras brillantes y rodeadas de una prominente cápsula sobre un fondo oscuro, característica diferencial que presenta *Cryptococcus* (Ilnait et al., 2010; Souza et al., 2010; Da Silva et al., 2012; Nishikawa, 2012; Trillés et al., 2012; Andrade et al., 2013; Cometti et al., 2014; Heins et al., 2014; Agudelo et al., 2015; Bejar et al., 2015; Córdova et al., 2016; Figueiredo et al., 2016; González et al., 2016; Arechavala et al., 2017; Dias et al., 2017; Nascimento et al., 2017; Gómez, 2018; Herkert et al., 2018; Jaikel et al., 2018; Silva et al., 2018; Cruz et al., 2020 y Grizante et al., 2020); resultados similares fueron obtenidos por otros investigadores como Mazuelos et al. (2010) y Mpoza et al. (2017) donde destacan el uso del método de examen directo para la muestra de LCR, debido a que es útil en el diagnóstico ya que su sensibilidad es del 80%.

En relación a las pruebas de susceptibilidad de *C. neoformans* a los antimicóticos, en la presente investigación se encontró que en la mayoría de estudios se ha ejecutado el método de la CIM (Ilnait et al., 2010; Favalessa et al., 2010; Souza et al., 2010; Matos et al., 2012; Trilles et al., 2012; Martins, 2012; Andrade et al., 2013; Cometti, et al., 2014; Heins et al., 2014; Córdova, et al., 2016; Figueiredo et al., 2016; Arechavala et al., 2017; Nascimento et al., 2017; Dias et al., 2017; Gómez, 2018; Herkert et al., 2018; Jaikel et al., 2018; Silva et al., 2018, Cruz et al., 2020 y Grizante et al., 2020), esto se justifica en el hecho de que este método es el más aplicado en la determinación de la dosis terapéutica para el tratamiento de pacientes con criptococosis a diferencia del método de disco de difusión, que es menos utilizado en las investigaciones, ya que es un método preliminar, determina sensibilidad o resistencia y es de

menor valor en el uso terapéutico (Cuenca et al., 2013), además es un método orientador para la determinación de la CIM (Da Silva et al., 2012; Agudelo et al., 2015; Bejar et al., 2015; y Sánchez et al., 2017).

En esta investigación se ha determinado que los antimicóticos más utilizados en las pruebas de susceptibilidad de *C. neoformans* son anfotericina B y fluconazol, ya que estos fármacos se prescriben frecuentemente en la fase de inducción, consolidación y mantenimiento de la terapia en la mayoría de los países latinoamericanos (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2018 y Firecative et al. 2018); anfotericina B es uno de los antifúngicos de amplio espectro, este mediante la micosamina y el grupo hidroxilo del carbono 35, componentes del polieno, interactúan con el ergosterol de la membrana plasmática, formando canales iónicos o poros que atraviesa la bicapa lipídica y que modifica la permeabilidad celular ya sea facilitando el ingreso de una mayor cantidad de fármacos o de otras moléculas nocivas o disminuyendo el control de la excreción de sustancias benéficas para la levadura. Otro mecanismo lo constituye la formación de complejos de anfotericina B y ergosterol que interfiere con la estabilidad de la membrana plasmática fúngica (Rivera et al., 2020).

Los fármacos menos usados en los estudios analizados son itraconazol, voriconazol y flucitosina, debido a que su eficacia de estos otros azoles en el tratamiento de la criptococosis no está bien establecida, aun así se refiere el uso de flucitosina en la fase de inducción del tratamiento junto con anfotericina B (Whitney y Bicamic, 2014), pero en algunos países de América Latina el uso de dicho producto no está autorizado y además es poco accesible debido a su elevado precio, lo que conlleva a adoptar el fluconazol para el tratamiento de la criptococosis (Grizante et al., 2020) destacando de esta manera que en países latinoamericanos, en la fase de inducción se utiliza el tratamiento combinado de anfotericina B y fluconazol (Cordova et al., 2016; Gómez, 2018 y Messina et al., 2014), mientras que en otros países europeos se utiliza la combinación anfotericina B y flucitosina (Colom et al., 2001).

Las referencias analizadas establecen que *C. neoformans* muestran una elevada sensibilidad a los antimicóticos más utilizados anfotericina B y fluconazol, a pesar de ello también se evidencia que un gran porcentaje de estas cepas son sensibles a voriconazol y a

la flucitosina, evidenciando resultados similares según el reportes de Thompson et al. (2009), que muestra una excelente actividad *in vitro* de todas las cepas de *C. neoformans* frente a anfotericina B, fluconazol, flucitosina, isavuconazol, posaconazol y voriconazol sugiriendo que el uso de triazoles de espectro extendido sean utilizados como alternativa de tratamiento en aislamientos que presenten las mismas características, de esta manera cabe destacar que los azoles tienen la propiedad de ser fungistáticos y la flucitocina presenta característica de ser un antifúngico de limitado espectro, las primeras actúan inhibiendo las enzima lanosterol 14- α demetilasa, bloqueando la conversión de lanosterol en ergosterol impidiendo la formación adecuada de la membrana celular fúngica (Catalán y Montejo, 2006) y la flucitosina penetra en la célula fúngica a través de una citosina permeasa transformándose en 5-fluorouracilo interfiriendo en la síntesis de ARN, ADN y proteínas (Martins, 2012).

La evaluación de la CIM 90, como es de esperar, en la mayoría de las investigaciones es mayor en comparación con la CIM 50 dado que esta se interpreta como la concentración mínima del antifúngico que inhibe el 50% de la población mientras que la MIC 90 como la concentración mínima del antifúngico que inhibe el 90% de la población (Grizante et al., 2020). En algunos estudios experimentales la MIC 90 es mucho mayor que la MIC 50 (Andrade et al., 2013; Heins et al., 2014; Matos et al., 2012; Dias et al., 2017; Favalessa et al., 2010 y Gómez, 2018) sobrepasando los valores de punto de corte establecidos para *C. neoformans* lo que evidencia la posible adquisición de resistencia a los antimicóticos estudiados (Espinell et al., 2012 y Andrade et al., 2013).

Muchos estudios *in vitro* demuestran que todos los aislamientos de *C. neoformans* han resultado sensibles a anfotericina B, por ello este antimicótico se considera el estándar de oro para el tratamiento de la criptococosis (Selb et al., 2019 y Bandalizadeh et al., 2020), sin embargo, en esta investigación se ha encontrado publicaciones que evidencian resistencia a la anfotericina B según Martins et al. (2012); Matos et al. (2012); Andrade et al. (2013); Heins et al. (2014); Dias et al. (2017) para dichas cepas la CIM de la anfotericina B se encuentra por encima de los puntos de corte, tales reportes proceden de Brasil, donde existe una alta prevalencia de pacientes con VIH-SIDA que tienen comorbilidad con otras enfermedades micóticas oportunistas, cuyo tratamiento con azoles es por periodos prolongados, lo que generaría resistencia de la levadura a dichos productos.

De manera similar un estudio en Estados Unidos en pacientes con VIH-SIDA y criptococosis tratados previamente con fluconazol y posteriormente con anfotericina B revela el desarrollo de resistencia de la levadura a este último (Brandt et al., 2001), esto explicaría que la exposición previa a los azoles (fluconazol) anula la actividad fungicida de la anfotericina B debido a la disminución del ergosterol (Barchiesi et al., 2000). Esto guarda relación con la observación de sensibilidad al fluconazol, anfotericina B y otros de cepas ambientales de *Cryptococcus*, lo que sugiere que su sensibilidad se debe a la falta de exposición a antimicóticos de uso exclusivo de hospitales (Liaw et al., 2010).

Los reportes de la mayoría de investigaciones en las que se ha utilizado flucitosina revelan que las MIC del producto se encuentra dentro del rango establecido según los puntos de corte, catalogando las cepas de *C. neoformans* probadas como sensibles (Inail et al., 2010, Martins et al., 2012; Triller et al., 2012; Cometti et al., 2014; Figueiredo et al., 2016; Dias et al., 2017; Nascimento et al., 2017; Herkert et al., 2018 y Grizante et al., 2020) coincidiendo con los resultados de otros estudios retrospectivos (Worasilchai et al., 2017 y Bandalizadeh et al., 2020), sin embargo existen dos reporte a nivel de América Latina donde se establece una MIC por encima de los valores establecidos para dieciséis cepas de *C. neoformans* las cuales corresponderían a cepas resistentes (Matos et al., 2012 y Cordova et al., 2016).

Probablemente el mecanismo de resistencia a la flucitosina que se genera en estas cepas es debido a mutaciones que pueden resultar en una deficiencia en la enzima necesaria para la captación de flucitosina, esto originado a que las cepas han sido expuestas frecuentemente a concentraciones elevadas de flucitosina por largos periodos de tiempo (Vermees et al., 2000). Según Hospenthal y Bennet, (1998) y Loyse et al. (2013) la resistencia adquirida por *C. neoformans* a flucitosina se desarrolla cuando el paciente ha tenido una monoterapia con dicho antifúngico; es posible también que las resistencias se encuentren en levaduras aisladas de infecciones recurrentes tal y como se ha observado en cepas aisladas en Dinamarca y Alemania (Hagen et al., 2016 y Selb et al., 2019).

En relación a la susceptibilidad de *C. neoformans* a fluconazol los reportes señalan una alta sensibilidad de las cepas probadas según Inail et al. (2010); Souza et al. (2010); Da Silva et al. (2012); Trillés et al. (2012); Nishikawa (2012); Andrade et al. (2013); Cometti et al. (2014); Heins et al. (2014); Agudelo et al. (2015); Bejar et al. (2015); Córdoba et al.

(2016); Figueiredo et al. (2016); González et al. (2016); Arechavala et al. (2017); Dias et al. (2017); Nascimento et al. (2017); Herkert et al. (2018); Jaikel et al. (2018); Gómez (2018); Silva et al. (2018); Cruz et al. (2020) y Grizante et al. (2020), esto se debe a la baja presión selectiva, ya que la mayoría de pacientes no recibieron tratamiento profiláctico, obteniéndose mejores resultados *in vitro*, sin embargo, también dependerán de factores como el origen geográfico y características étnicas de la población. Resultados similares fueron obtenidos por otros investigadores (Yildiran et al., 2002 y Mpoza et al., 2018), en la cual se destaca la baja toxicidad y capacidad del fluconazol para penetrar en el SNC (Brouwer et al., 2004).

La sensibilidad de las cepas de *C. neoformans* al fluconazol reportada en América Latina contrasta con la tendencia a la resistencia de las cepas al mismo producto reportada en otros países, así en la India el 16% de los aislamientos obtenidos durante 1997 al 2000 fueron susceptible dependiente de la dosis (SSD) con valores de MIC de 16– 32 ug/mL , justificado a que en dicho país existe un uso indiscriminado de fluconazol por falta de regulación y por otro lado de manera indirecta influye también las limitaciones, por razones económicas impidiendo el tratamiento antirretroviral de pacientes infectados por el VIH (Datta et al., 2003).

Caso similar ocurre en Camboya, donde se informa un 14% de incremento de casos de resistencia a fluconazol explicado en el uso del producto durante largos períodos de tiempo en la profilaxis y prevención de la criptococosis, las infecciones recidivantes, la carga fúngica en el LCR y la cantidad de linfocitos T CD4 en los pacientes con infección VIH, todo lo cual favorece la resistencia antimicótica (Sar et al., 2004 y Trombetta et al., 2008).

Caso particular fue para el azol itraconazol frente al cual la mayoría de cepas de *C. neoformans* fue resistente según los autores Ilnait et al. (2010); Favalessa et al. (2010); Souza et al. (2010); Da Silva et al. (2012); Nishikawa (2012); Matos et al. (2012); Trillés et al. (2012); Cometti et al. (2014); Heins et al. (2014); Córdoba et al. (2016); Figueiredo et al. (2016); González et al. (2016); Nascimento et al. (2017); Herkert et al. (2018); Silva et al. (2018) y Grizante et al. (2020) esto debido a que la absorción del fármaco es limitada siendo el azol más lipofílico, situación que concuerda con los trabajos realizados por Pfaller et al. (2005) y Aller et al. (2007) y donde determinan que la poca penetración del itraconazol en el

SNC hace que este fármaco, a diferencia de otros azoles, sea una opción menos efectiva para el tratamiento de la criptococosis.

Respecto a voriconazol, las investigaciones en su mayoría coinciden en que existe un importante porcentaje de cepas de *C. neoformans* sensibles según Ilnait et al. (2010); Favalessa et al. (2010); Souza et al. (2010); Trillés et al. (2012); Nishikawa (2012); Andrade et al. (2013); Cometti et al. (2014); Bejar et al. (2015); Córdoba et al. (2016); Arechavala et al. (2017); Dias (2017); Nascimento et al. (2017); Gómez (2018); Herkert et al. (2018); Cruz et al. (2020) y Grizante et al. (2020), por un lado debido a que estas cepas no han sido expuestas anteriormente a este antimicótico y por poseer una estructura y mecanismo de acción similar a fluconazol, siendo el voriconazol la segunda opción del tratamiento después del fluconazol además ejerce un alto poder activo, resultados que guardan relación con el trabajo de Nguyen y Yu (1998).

Según Quindós (2007) determina la alta eficacia *in vivo* de voriconazol en pacientes que han tenido recaídas por utilizar fluconazol por largos periodos, esto debido a que este producto no es afectado por la melanización, lo que proporciona una ventaja al huésped, además tiene la capacidad para penetrar en el LCR, reducir el volumen celular y capsular de *C. neoformans*. Aunque la evaluación de la farmacocinética y la eficacia clínica del voriconazol aún está en progreso (Tellez et al., 2018)

En esta investigación se encontró que en la mayoría de los estudios analizados con la CIM de fluconazol frente a cepas de *C. neoformans* se interpretó como una alta sensibilidad a las cepas, sin embargo los estudios en el que se aplicó el método de disco difusión, revelan una elevada resistencia de las cepas al antimicótico fluconazol, explicado en la procedencia de las cepas así, unas provenían de pacientes con episodios de recaídas y otras de pacientes que no estaba recibiendo terapia antiretroviral, ambas situaciones conducen al desarrollo de resistencia de *C. neoformans* (Agudelo, 2015). Firicative et al, (2020) explica que la resistencia al fluconazol esta relacionado con la mutación molecular en el gen ERG11 de *C. neoformans* necesario para la transformación del lanosterol en ergosterol del hongo, por tal razón el sitio de acción del antifungico sería afectado, de la misma forma determina otro fenómeno fenotípico de heteroresistencia intrínseca permitiendo que *C. neoformans* tolere altas concentraciones del antifúngico.

Finalmente, durante el periodo 2010-2020 en América Latina no se evidencia que haya resistencia creciente de *C. neoformans* a los antifúngicos, resultados que concuerdan con otros estudios bibliográficos (Firicativa et al., 2021 y Pfaller et al., 2005), esto se justifica en los avances de la terapia antiretroviral que muestran una eficiencia en el tratamiento y control de la infección del VIH-SIDA, mejorando la respuesta inmune del huésped, que se manifiesta, entre otras cosas, en una fortaleza del sistema inmune para hacer frente a infecciones oportunistas, de esta manera se impide la diseminación del microorganismo al torrente sanguíneo y por ende al SNC, que por su ubicación es mucho más complicado de tratar, además al poseer un sistema inmunológico estable contribuyen a que las cepas de *C. neoformans* no originen mecanismos de evasión a la respuesta inmune, adicional a esto los mecanismos de acción de los antimicóticos serían más efectivos e indirectamente el tratamiento con el TARV contribuiría a la disminución de la resistencia de *C. neoformans* a los antifúngicos (Díaz et al., 2008 y Naicker et al., 2020)

CONCLUSIONES

1. El análisis bibliográfico de 25 investigaciones sobre la susceptibilidad de *C. neoformans* aislados de paciente con la infección VIH de países de América Latina en el periodo 2010-2020 determinó que *C. neoformans* resultó ser más sensible a anfotericina B, seguido de la sensibilidad frente a fluconazol, voriconazol y flucitosina a excepción de itraconazol que muestra una baja actividad *in vitro* con altos valores de CIM.
2. El mayor número de publicaciones se han realizado en Brasil con más del 50%, así mismo la metodología para determinar los perfiles de susceptibilidad más frecuente fue el método de Concentración Mínima inhibitoria.
3. Tras la evaluación cronológica de los resultados presente en publicaciones no se observa una gradual resistencia a estos antimicóticos probados para cepas de *C. neoformans* destacando de esta manera la alta actividad antifúngica principalmente de anfotericina B y fluconazol que son los antimicóticos prescritos y autorizados para el tratamiento de la criptococosis en América Latina.

RECOMENDACIONES

Ejecutar investigaciones de susceptibilidad antifúngica *in vitro* en cepas locales con un número de cepas que posibilite el análisis estadístico de los resultados.

Se sugiere que las datas con los datos epidemiológicos de los hospitales sean publicadas paratener acceso a la información.

REFERENCIAS

- Agudelo, C., Muñoz, C., Ramírez, A., Tobon, A.M., Bact, C., Cano, L. & Restrepo, A. (2015). Response to therapy in patients with cryptococcosis and AIDS: Association with in vitro susceptibility to fluconazole. *Revista Iberoamericana de Micología*, 32(4), 214-220. DOI: 10.1016/j.riam.2014.07.006
- Aguiar, P., Pedroso, R., Borges, A., Moreira, T., Araujo, L. & Roder, D. (2017). The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. *Revista del Instituto de Medicina Tropical Sao Paulo*, 59(1), 4-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-994620175901>.
- Alanio, A. (2020). Latency in *Cryptococcus neoformans*: 60 years of accumulated evidence. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3353-3360. DOI 10.1172/JCI136223
- Alba, A., Fretes, V., Real, R. y Marín, M. (2020). Características clínicas de la criptococosis cerebral en pacientes infectados por el VIH: Hospital Nacional de Paraguay años 2012 a 2020. *Portal Regional da BVS*, 13(1), 76-87. Recuperado de: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1247527>.
- Aller, A., Claro, R., Castro, C., Serrano, C., Colom, M., & Martín-Mazuelos, E. (2007). Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus*. *Chemotherapy*, 53(4), 300–305. Obtenido de <https://scihub.hkvisa.net/10.1159/000102585>.
- Andrade-Silva, L., Ferreira-Paim, K., Mora, D., Da Silva, P., Andrade, A., Araújo, N., Pedrosa, A. & Silva-Vergara, M. (2013). Susceptibility profile of clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gatti* in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Medical Micology*, 51(6), 635-640. DOI: 10.3109/13693786.2012.761737.
- Arechavala, A., Negroni, R., Messina, F., Romero, M., Marín, E., Depardo, R. & Santiso, G. (2017). Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(1), 1-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2017.04.003>.
- Bandalizadeh, Z., Shokohi, T., Badali, H., Abastabar, M., Babamahmoudi, F., Davoodi, L., Mardani, M., Javanian, M., Cheraghmakani, H., Sepidgar, AA., Badiie, P., Khodavaissy, S., Kuchak-Afshari, SA., Ahmadikia, K. & Seyedmousavi, S. (2020). Molecular epidemiology and antifungal susceptibility profiles of clinical *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complex. *Journal of Medical Microbiology*, 69(1), 72-81. DOI: 10.1099/jmm.0.001101
- Barchiesi, F., Schimizzi, A., Caselli, F., Novelli, A., Fallani, S., Giannini, D., Arzeni, D., Cesare, S., Di Francesco, L., Fortuna, M., Giacometti, A., Carle, F., Mazzei, T. & Scalise, G. (2000). Interactions between Triazoles and Amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(9), 2435-2441. DOI :10.1128/AAC.44.9.2435-2441.2000
- Bejar, A., Tello, M., García, R., Guevara, J., Gonzales, S., Vergaray, G., Valencia, E., Abanto, E., Ortega-Loayza, A., Hagen, F. y Gutierrez, E. (2015). Caracterización molecular y susceptibilidad antifúngica de cepas de *Cryptococcus neoformans* recolectadas de una sola institución en Lima, Perú. *Revista Iberoamericana de Micología*, 32(2), 88–92. DOI 10.1016 / j.riam.2014.01.005
- Bongomin, F., Oladele, R., Gago, S., Moore, C. & Richardson, M. (2018). A systematic review of fluconazole

- resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species. *Mycoses*, 61(5), 290-297. <https://doi.org/10.1111/myc.12747>.
- Brandt, M., Pfaller, M., Hajjeh, R., Hamill, R., Pappas, P., Reingold, A., Rimland, D. & Warnock, D. (2001). Trends in Antifungal Drug Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* Isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *ASM Journal, Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(11), 3065-3069. doi:10.1128/aac.45.11.3065-3069.2001.
- Brouwer, A., Rajanuwong, A., Chierakul, W., Griffin, G., Larsen, R., White, F. & Harrison, T. (2004). Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet*, 363 (9423), 1764 – 1767. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(04\)16301-0](https://doi.org/10.1016/S01406736(04)16301-0).
- Caicedo, L. y Alvarez, M. (2020). Crecimiento del complejo *Cryptococcus neoformans*/ *Cryptococcus gattii* en extractos de excretas de palomas. *Entramado*, 16 (1), 218-229. DOI: <https://dx.doi.org/10.18041/1900-3803/entramado.1.6087>.
- Caldera, J. y Nava, T. (2022). Micosis sistémicas en pacientes con Sida: descripción y relación del diagnóstico clínico con estudios complementarios. *Bol Venez Infectol*, 33 (1), 30-3. DOI: <https://doi.org/10.54868/BVI.2022.33.1.4>.
- Castañeda, E. y Lizazaro, J. (2012). Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con Criptococosis. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*, 16(3S), 123-125. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70038-3
- Catalán, M. y Montejo, C. (2006). Anti fúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. *Revista Iberoamericana de Micología*, 23 (1), 39-49. [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(06\)70012-2](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(06)70012-2)
- Cometti, O., Jesus de Paula, D., Dutra, V., Nakazato, L., Tadano, T., Dos Santos, M., Wanke, B., Trilles, L., Walderez, M., Silva, D. & Hahn, CH. (2014). Molecular typing and in vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus* spp from patients in Midwest Brazil. *Journal of infection in developing countries*, 8(8), 1037-1043. DOI: 10.3855/jidc.4446.
- Cordova, S., Isla, M., Szusz, W., Vivot, W., Altamirano, R. & Davel, G. (2016). Susceptibility profile and epidemiological cut-off values of *Cryptococcus neoformans* species complex from Argentina. *Mycoses*, 59(6), 351-6. DOI: 10.1111/myc.12479.
- Colom, F., Frases, S., Ferrer, C., Martin-Mazuelos, E., Mendosa, H., Torres, J., Quindós, G. (2001). Estudio epidemiológico de la criptococosis en España: primeros resultados. *Revista Iberoamericana de Micología*, 18(1), 99-104. <http://www.reviberoammicol.com/2001-18/099104.pdf>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2008). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard- Third Edition. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62817-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62817-2/fulltext).
- Cruz, R., Peggy, O. y Stojanova, J. (2020). Sensibilidad in vitro de cepas chilenas de *Cryptococcus neoformans* de origen clínico. *Revista Chilena de Infectología*, 37(2), 124-128. Recuperado : <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000200124>
- Cuenca, M., Alastruey, A., Gómez, A. y Monzón, A. (2013). Estudios de sensibilidad en levaduras. Actualización y novedades. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31 (1), 53-58.

Recuperado: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2011-micologia.pdf>

- Datta, K., Jain, N., Seth, S., Rattan, A., Casadevall, A., & Banerjee, U. (2003). Fluconazole and itraconazole susceptibility of. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(4),683–686. Obtenido de <https://scihub.hkvisanet/10.1093/jac/dkg399>
- Da Silva, K., Freire, A., Dos Santos, A., Sampaio, I., Oliveira, L., Silva, M. & De Souza, J. (2012). Characterization of clinical isolates of the *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex from the Amazonas State in Brazil. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(1), 40–43. DOI: 10.1016 / j.riam.2011.05.003
- Dias, P., Dos Santos, R., Borges, A., Aquino, T., Borges, L. & Doliger, D. (2017). The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 13(59), e13. DOI: 10.1590/S1678-9946201759013.
- Diaz, S y Cardona, N. (2008). Cryptococcosis in aids patients: Cutaneous and systemic manifestations, diagnosis and treatment. *REVISTA CES MEDICINA*. 22(1), 79-88. Recuperado de: https://www.redalyc.org/pdf/2611/261121009009.pdf?fbclid=IwAR1mv9OZZTs_jhRUfFkWDckV1qGcEu5Ip2JU5_jg-X52x3KIq_2lIXP7DeE.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas/ Ministerio de Salud [DIGEMID/MINSA]. (2012). Informe _flucitosina. Recuperado: https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/79319/24_INFORME_FLUCITOSINA.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Dolande, M. (2001). Factores de virulencia e inmunidad en criptococosis. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 21(2), 62-66. Recuperado de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S131525562001000200014&lng=es&tlng=es.
- Espinel-Ingroff, A., Aller, A., Canton, E., Castañón-Olivares, L., Chowdhary, A., Cordoba, S., Cuenca-Estrella, M., Fothergill, A., Fuller, J., Govender, N., Hagen, F., Illnait-Zaragozi, M., Johnson, E., Kidd, S., Lass-Flörl, C., Lockhart, S., Martins, M., Meis, J., Melhem, M., ... Turnidge, J. (2012). *Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii* species complex: an international study of wild-type susceptibility endpoint distributions and epidemiological cutoff values for fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole. *Antimicrobial Agents Chemother*, 56(11), 5898-906. DOI: 10.1128/AAC.01115-12.
- Favalessa, C., Ribeiro, L., Tadano, T., Fernandes-Fontes, J., Basil-Dias, F., Albuquerque-Coelho, B. & Hahn, C. (2010). Primeira descrição da caracterização fenotípica e susceptibilidade in vitro a drogas de leveduras do gênero *Cryptococcus* spp isoladas de pacientes HIV positivos e negativos, Estado de Mato Grosso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(6), 661-665. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600010>.
- Figueiredo, T., Lucas, R., Cazzaniga, R., Franca, C., Segato, F., Taglialegna, R. & Maffei, C. (2016). Antifungal susceptibility testing and genotyping characterization of *Cryptococcus neoformans* and *gattii* isolates from hiv-infected patients of Ribeirão preto, São Paulo, Brazil. *Revista del Instituto de Medicina Tropical Sao Paulo*, 58 (69), 2-8. DOI: 10.1590 / S1678-9946201658069.

- Firacativa, C., Meyer, W. & Catañeda, E. (2021). *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Species Complexes in Latin America: A Map of Molecular Types, Genotypic Diversity, and Antifungal Susceptibility as Reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. *Journal of Fungi*, 7(4), 282-303. DOI: 10.3390/jof7040282
- Firicative, C. y Escandon, P. (2020, 13 de Marzo). Determinación de los principales mecanismos asociados con resistencia al fluconazol en aislamientos colombianos clínicos y ambientales de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Universidad del Rosario. <https://pure.urosario.edu.co/es/projects/determination-of-the-main-mechanisms-associated-withfluconazole/activities/?type=%2Fdk%2Fatira%2Fpure%2Factivity%2Factivitytypes%2Fattendance%2Fconferenceparticipation>.
- Firacativa, C., Lizarazo, J., Illnait, T. y Castañeda, E. (2018). The status of Cryptococcosis in Latin America. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7), 1-23. DOI: 10.1590/0074- 02760170554.
- Gushiken, A., Saharia, k. & Meddley, J. (2021). Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 493-514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
- Grizante, P., Tonani, L., Cocio, T., Martinez, R., Nascimento, E. & Von-Zeska, M. (2020). Molecular typing, in vitro susceptibility and virulence of complex clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii* species from southeastern Brazil. *Mycoses*. 63(12), 1341-1351. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13174>.
- Gómez, G. (2018). Evaluación de la susceptibilidad antifúngica, caracterización proteómica y virulencia de aislamientos clínicos colombianos en *Cryptococcus neoformans*. [Tesis de pre grado. Pontificia Universidad Javeriana]. Archivo digital. <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/35526/TG%20PAOLA%20GOMEZ.pdf?sequence=6&isAllowed=y>
- González, M., Casillas, N., Garza, E., Hernández, R., Rivera, G., Rodríguez, J. & Bocanegra, V. (2016). Molecular typing of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complex from Northeast Mexico. *Folia Microbiol (Praha)*, 61(1), 51-56. DOI: 10.1007/s12223-015-0409-8.
- Hagen, F., Hare-Jensen, R., Meis, J. & Arendrup, M. (2016). Molecular epidemiology and in vitro antifungal susceptibility testing of 108 clinical *Cryptococcus neoformans* sensu lato and *Cryptococcus gattii* sensu lato isolates from Denmark. *Mycoses*, 59(9), 576- 584. DOI: 10.1111/myc.12507.
- Heins, E., Caseiro, M. & Gagliani, H. (2014). In vitro sensitivity of clinical samples of clinical samples of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* A antifungals and comparison of Test with broth microdilution techniques. *Revista UNILUS Enseñanza e Investigación*, 12(1), 87-0. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffmicb.2021.708280>
- Herkert, P., Meis, J., Oliveira, G., Rodriguez, R., Aparecida, V., Domínguez, M., Lameira, R., Lopes, A., Vargas, A., Sakuma de Oliveira, C., Simao, M., Queiroz, F. & Hagen, F. (2018). Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans* sensu stricto from southern Brazil. *Journal of Medical Microbiology*, 67(4), 560–569. DOI 10.1099/jmm.0.000698
- Hospenthal, D. & Bennett, JE. (1998). Flucytosine monotherapy for cryptococcosis. *Clinical Infections Disease*, 27(2), 260- 264. DOI: <https://doi.org/10.1086/514669>

- Ilina-Zaragoz, M., Martínez-Machín, G., Fernández-Andreu, C., Hagen, F., Boekhout, T., Klaassen, C. & Meis, J. (2010). Microsatellite typing and susceptibilities of serial *Cryptococcus neoformans* isolates from Cuban patients with recurrent cryptococcal meningitis. *BMC Infectious Diseases*, 10 (1), 289-0. DOI:10.1186/1471-2334-10-289.
- Jaikel-Viquez, D., Uribe-Lorio, L. y Gross, N. (2018). Tipificación molecular y susceptibilidad in vitro frente a fluconazol de aislamientos clínicos costarricenses del *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii*. *Revista Panamericana de Enfermedades Infecciosas*, 1(1), 12-20. <https://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/19091>
- Liaw, S., Wu, H. & Hsueh, P. (2010). Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* in Taiwan: serotypes, mating types, molecular types, virulence factors, and antifungal susceptibility. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(6). 696 – 703. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02930.x.
- Loyse, A., Dromer, F., Day, J., Lortholary, O. & Harrison, T. (2013). Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2435- 2444. DOI: 10.1093/jac/dkt221.
- Martins Nishikawa, M. (2012). *Perfil de sensibilidad antifúngica y diversidad genética de cepas de Cryptococcus neoformans Y Cryptococcus gattii CONSERVADO EN COLECCIONES DE CULTURAS DE FUNDACIÓN OSWALDO CRUZ*. [Tesis de doctorado . Instituto Nacional de Control de Calidad en Salud. Rio de Janeiro]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000200124>
- Matos, C., Sousa-Andrade, A., Oliveira, N. & Barros, T. (2012). Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus spp.* in Bahia, Brazil: molecular types and antifungal susceptibilities. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 31(7), 1647–1652. doi: 10.1007/s10096-011-1488-3
- Matsumoto, Y., Azami, S., Shiga, H., Nagamachi, T., Moriyama, H., Yamashita, Y., Yoshikawa, A. & Sugita, T. (2019). Induction of signal transduction pathways related to the pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* in the host environment. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 13(4), 177-182. doi:10.5582/ddt.2019.01047
- May, R., Stone, N., Wiesner, D., Bicanic, T. & Nielsen, K. (2016). *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 14 (2), 106-117. doi: 10.1038/nrmicro.2015.6Rodrigue
- Mayer, F. & Kronstad, J. (2019). *Cryptococcus neoformans*. *Trends in Microbiology*, 28(2), 163-164. doi: 10.1016/j.tim.2019.10.003.
- Maziarz, E. & Perfec, M. (2016). Criptococosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 179–206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006.
- Mazuelos, E. & Aller, A. (2010). Aspectos microbiológicos de la criptococosis en la era post-TARGA. *Elsevier*, 28(1), 40-45. Obtenido [dhttps://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2008-micologia.pdf](https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2008-micologia.pdf)

- Messina, F., Maiolo, E., Negroni, R., Arechavala, A., Santiso, G. y Bianchi, M. (2014). Alternativas terapéuticas de la criptococosis meníngea. *Actualizaciones EN SIDA E INFECTOLOGÍA*, 23(88), 25-32. Recuperado de: <https://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-88-1.pdf>
- McClelland, E., Hobbs, L., Rivera, J., Casadevall, A., Potts, W., Smith, J. & Ory, J. (2013). The role of host gender in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans* infections. *PLoS One*, 8(5), e63632. doi: 10.1371/journal.pone.0063632
- Ministerio de Salud Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. (2020). Guía práctica clínica de neurocriptococosis. Obtenido de: <https://www.incn.gob.pe/transparencia/app/resolution/download/712/1>
- Mora, D., Colombo, E., Ferreira-Paim, K., Andrade-Silva, L., Nogueira-Nascentes, G. & Silva-Vergara, M. (2012). Clinical, epidemiological and outcome features of patients with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathologia*, 173(5), 321-327. DOI: 10.1007/s11046-011-9504-9
- Mohr, J., Long, H., McKown, B. & Muchmore, H. (1974). Susceptibilidad in vitro de *Cryptococcus neoformans* a los esteroides. *Sabouraudia*. 10(2), 171-172. Recuperado: <https://doi.org/10.1080/00362177285190331>
- Mpoza, E., Rhein, J. & Abassia, M. (2017). Emerging fluconazole resistance: Implications for the management of cryptococcal meningitis. *National Library of Medicine*, 19(1), 30-32. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723366/#bib6>.
- Naicker, S., Mpembe, R., Maphanga, T., Zulu, T., Desanto, D., Wadula, J., Mvelase, N., Maluleka, C., Reddy, K., Dawood, H., Maloba, M., Govender, N., & for GERMS-S.A. (2020). Decreasing fluconazole susceptibility of clinical South African *Cryptococcus neoformans* isolates over a decade. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(3), e0008137. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008137>
- Nascimento, E; Vitali, L; Kress, M. & Martine, R. (2017). *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* isolates from both HIV-infected and uninfected patients: antifungal susceptibility and outcome of cryptococcal disease. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 59(49), 1-7. Doi:10.1590/S1678-9946201759049.
- Nyugen, H. & Yu, C. (1998). *In Vitro Comparative Efficacy of Voriconazole and Itraconazole against Fluconazole-Susceptible and Resistant Cryptococcus neoformans Isolates*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(2), 471-472. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.471>
- Organizacion Mundial de la Salud [OMS]. (2021, 24 de noviembre). Informe sobre la farmacorresistencia del VIH. <https://www.who.int/es/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>
- Pfaller, M., Boyken, L., Hollis, R., Messer, S., Tendolkar, S., & Diekema, D. (2005). In Vitro Susceptibilities of Clinical Isolates of *Candida* Species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* Species to Itraconazole: Global Survey of 9,359 Isolates Tested by Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(8), 3807-3810. Obtenido de <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.43.8.3807-3810.2005>.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2022, 12 de September). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. Dep Heal Hum Serv.

<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>

- Pfaller, M., Messer, S., Boyken, L., Rice, C., Tendolkar, S., Hollis, R., Doern, G. & Diekema, D. J. (2005). Global Trends in the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *Journal of Clinical Microbiology*, 43(5), 2163–2167. doi:10.1128/JCM.43.5.2163-2167.2005
- Ribeiro, M., Fernandes, V., Prince, C., Dos Santos, M., Spindola, T. y Machado, D. (2019). The diagnostic testing for HIV among carnival participants. *Revista eletrônica trimestral de Enfermeria*, 18(53), 163-182. DOI: 10.6018/eglobal.18.1.306001
- Rivera-Toledo, E., Jiménez-Delgadillo, A. & Manzano-Gayosso, P.(2020). Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(2), 7-17. Doi:10.22201/fm.24484865e.2020.63.2.02
- Rodríguez-Concepción, M., Urra, N., Arronte, M. & Montesino, J. (2017). Infección por criptococos en el VIH-Sida. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 21(2), 135-142. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000200019
- Quindós, G., Carillo, A., Eraso, E. & Peman, J. (2007). Actividad antifúngica in vitro de voriconazol: Nuevos datos después de los primeros años de experiencia clínica. *Revista Iberoamericana de Micología*, 24(1), 198-209. Obtenido de <http://www.reviberoammicol.com/2007-24/198208.pdf>
- Sar, B., Monchy, D., Vann, M., Keo, C., Sarthou, J., & Buisson, Y. (2004). Increasing in vitro resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* Cambodian isolates: April 2000 to March 2002. *National Library of Medicine*, 54(2), 563-570. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15254027/>
- Sánchez, S., García, R y Marcillo, G. (2017). Susceptibilidad antifúngica de *Cryptococcus neoformans* al fluconazol en pacientes con VIH y síndrome neurológico. *Investigaciones cualitativas en ciencia y tecnología*, 1(3), 311-320. Recuperado <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6568256>
- Selb, R., Fuchs, V., Graf, B., Hamprecht, A., Hogardt, M., Sedlacek, L., Schwarz, R., Idelevich, E., Becker, S., Held, J., Küpper-Tetzel, C., McCormick-Smith, I., Heckman, D., Gerkrath, J., Ok Han, Ch., Wilmes, D. & Rickerts, V. (2019). Molecular typing and in vitro resistance of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates obtained in Germany between 2011 and 2017. *Infection Journal Medical Microbiology*, 309(6), 151336. DOI: 10.1016/j.ijmm.2019.151336
- Souza, L., Souza, A., Costa, C., Faganello, J., Vainstein, M., Chagas, A., Souza, A. & Silva, M. (2010). Molecular typing and antifungal susceptibility of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* species complex isolates in Goiania, Brazil. *Mycoses*, 53(1), 62-67. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2008.01662.x.
- Silva, B. (2018) *Criptococose em um centro de referência em HIV-AIDS no Extremo Sul do Brasil* [tesis de pregrado Universidad Federal do Rio Grande]. Obtenido de : <http://repositorio.furg.br/handle/1/8197>.
- Silva-Rocha, D., Santana-Cruz, K., Da Silva-Santos, C., Fernandez-Menescal, L., Da Silva-Neto, J., Bezerra-Pinheiro, S., Mendes-Silva, L., Trilles, L. & Braga-De Sousa, J. (2018). MLST reveals a clonal population structure for *Cryptococcus neoformans* molecular type VNI isolates from clinical sources in Amazonas, Northern-Brazil. *PLOS ONE*, 13(6), e0197841-. DOI:10.1371/journal.pone.019784.

- Tantaleán-Odar, M. (2015). The scope of legal research. *Revista de Investigación Jurídica*, 10(11), 221-236. Recuperado: http://mail.upagu.edu.pe/files_ojs/journals/6/articles/133/submission/copyedit/133-13-458-1-9-20151124.pdf
- Tellez, M., Salgueiro, C., Leiva, M. y Fica, A. (2018). Criptococosis cerebral, voriconazol, niveles plasmáticos y síndrome de reconstitución inmune. Informe de un caso. *Rev. méd. Chile*, 146(12), 1481-1485. DOI: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v146n12/0717-6163-rmc-146-12-1481.pdf>
- Tello, M., Gutierrez, E., Bejar, V., Galarza, C., Ramos, W. y Ortega-Loayza, C. (2013). Criptococosis. *Revista médica Risaralda*, 19(2), 147-153. Recuperado: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672013000200008
- Timaná-Palacios, D., Ramírez-Moya, A., Valverde-Lopez, J. y Garcia-Tello, A. (2015). Criptococosis diseminada en un paciente con SIDA. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 44(S1), S55-S58. Recuperado: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=67397>
- Trilles, L., Meyer, W., Wanke, B., Guarro, J. & Lazéra, M. (2012). Correlation of antifungal susceptibility and molecular type within the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. *Medical Mycology*, 50(3), 328-332. DOI: 10.3109/13693786.2011.602126.
- Thompson, G., Wiederhold, N., Fothergill, A., Vallor, A., Wickes, B. & Patterson, T. (2009). Antifungal Susceptibilities among Different Serotypes of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(1), 309–311. doi: 10.1128/AAC.01216-08
- Trombetta, L., Poustis, G., Bocassi, A., & Bava, A. (2008). Líquido cefalorraquídeo en pacientes con. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 42(1) 42-61. Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v42n1/v42n1a09.pdf>
- Tucker, J., Guess, T. & McClelland, E. (2020). The Role of Testosterone and Gibberellic Acid in the Melanization of *Cryptococcus neoformans*. *Frontiers in Microbiology*, 11(1), 1921. Recuperado: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01921>.
- Vasconcelos-Morais, J., Rodrigues, M., Ferreira, F., Ranjan, K., Bentes, R., Pocos-Fonseca, J. & Muehlmann, L. (2019). Photodynamic therapy inhibits cell growth and enhances the histone deacetylase-mediated viability impairment in *Cryptococcus spp.* in vitro. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 4(1), 2-10. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.101583
- Valencia-Torres, B. (2018). Mecanismos de resistencia antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo [Tesis de pregrado, Universidad Complutense]. Archivo digital. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BEATRIZ%20VALENCIA%20TORRES.pdf>
- Van de Wiele, N., Neyra, E., Firacative, C., Gilgado, F., Serena, C., Bustamante, B., & Meyer, W. (2020). Molecular Epidemiology Reveals Low Genetic Diversity among *Cryptococcus neoformans* Isolates from People Living with HIV in Lima, Peru, during the Pre-HAART Era. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(8), 665-680. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9080665>.
- Vermes, A., Guchelaar, H. y Dankert, J. (2000). Flucitosina: revisión de su farmacología, indicaciones clínicas, farmacocinética, toxicidad e interacciones farmacológicas. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(1), 171-179. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.171>

- Whitney, L. & Bicanic, T. (2014). Treatment principles for *Candida* and *Cryptococcus*. *Cold Spring Harb Perspect Medical*, 5(6), 1-12 doi: 10.1101/cshperspect.a024158. PMID: 25384767; PMCID: PMC4448702.
- Worasilchai, N., Tangwattanachuleeporn, M., Meesilpavikkai, K., Folba, C., Kangogo, M., Groß, U., Weig, M., Bader, O. & Chindamporn, A. (2017). Diversity and Antifungal Drug Susceptibility of *Cryptococcus* Isolates in Thailand. *Medical Mycology*, 55(6), 680-685. DOI: 10.1093/mmy/myw130
- World Health Organization [WHO]. (March, 2018). Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children: Supplement to the 2016. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. VIH treatment. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260399/9789241550277-eng.pdf>
- Yildiran , S., Fothergill, A., Sutton, D., & Ri, M. (2002). In vitro susceptibilities of cerebrospinal fluid isolates of *Cryptococcus neoformans* collected during a ten-year period against fluconazole, voriconazole and posaconazole (SCH56592). *National Library of Medicine*, 45(9), 378- 83. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421285/>
- Zacarias, H. y Supo, J. (2020). Metodología de la Investigación Científica. *Independently Published.*: <http://www.berrie.dds.nl/calcss.htm>
- Zaragoza-Hernandez, O. (2019). Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. *Virulence*, 10(1), 490-501. DOI: 10.1080/21505594.2019.1614383.

ANEXOS

Anexo A

Fórmula de Zacarias y Supo (2020)

$$n = \frac{(N) (Z)^2 (P.q)}{d^2(N-1) + Z^2 (P.q)}$$

$$\frac{(120) (1.96)^2 (0,02.0,98)}{0,050^2(120-1) + 1.96^2 (0,02.0,98)}$$

$$n = 25 \text{ artículos científicos (referencias)}$$

Marco muestral	N =	120
Alfa (máximo error tipo I)	$\alpha =$	0,050
Nivel de confianza	$1 - \alpha/2 =$	0,975
$Z (1 - \alpha/2)$	$Z (1 - \alpha/2) =$	1,960
Prevalencia de la enfermedad	P=	0,02
Complemento de p	q =	0,98
Precisión	d =	0,050
Tamaño de la muestra	n =	25

Anexo B

Interpretación de susceptibilidad con rangos de sensibilidad (S), sensible dependiente de la dosis(SDD), resistente (R) (CLSI 2008).

Antifúngico	S	SDD	R
Anfotericina B	≤ 0.5 ug/mL	-	≥ 2 ug/mL
Flucitosina	≤ 1 ug/mL	8- 16 ug/mL	≥ 32 ug/mL
Fluconazol	8 ug/mL	16-32 ug/mL	≥ 64 ug/mL
Itraconazol	$\leq 0,125$ ug/mL	0,25 -0,5 ug/mL	> 4 ug/mL
Voriconazol	≤ 1 ug/mL	2 ug/mL	≥ 4 ug/mL

S= Sensible, SDD= Sensible dependiente de la dosis, R= resistente

Anexo C

Susceptibilidad a antimicóticos de *C. neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según tipo y año de publicación.

Tipo de publicación	N °	%
Artículo original	22	88
Libros	1	4
Tesis	2	8
Total	25	100
Año de publicación		
2010	3	12
2012	4	16
2013	1	4
2014	2	8
2015	2	8
2016	3	12
2017	4	16
2018	4	16
2020	2	8
Total	25	100

Anexo D

Susceptibilidad a antimicóticos de *C. neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en América Latina 2010-2020 según fuente bibliográfica e idioma.

Fuente bibliográfica	Nº	%
Investigaciones Cualitativas en Ciencia y Tecnología	1	4
BCM Infectious Diseases	1	4
European Journal of Clinical Microbiology y Infectious Diseases	1	4
Folia Microbiología	1	4
Instituto Nacional de Control de Calidad en Salud	1	4
Journal of infection in debeloping countries	1	4
Journal of Medical Microbiology	1	4
Medical Mycology	2	8
Mycoses	3	12
PLOS ONE	1	4
Pontificia Universidad Javeriana	1	4
Revista chilena de infectología	1	4
Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo	4	16
Revista Iberoamericana de Micología	4	16
Revista Panamericana de Enfermedades Infecciosas	1	4
Revista UNILUS Enseñanza e Investigación	1	4
Total	25	100
Idioma		
Castellano	4	16
Ingles	18	72
Portugués	3	12
Total	25	100



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 033-2022-FCCBB-UI

Siendo las 10:00 horas del día 21 de diciembre de 2022, se reunieron vía plataforma meet.google.com/nay-bxxv-xge los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada “Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010-2020” designados por Resolución N° 198-2021-VIRTUAL-ACP-FCCBB/D de fecha 17 de noviembre de 2021, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Mblga. María Teresa Silva García
Lic. Wilmer Leoncio Calderón Mundaca
MSc. Frank Amarildo Carrasco Solano
Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza

Presidenta
Secretario
Vocal
Asesora

El acto de sustentación fue autorizado por Resolución N°357-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 19 de diciembre de 2022.

La Tesis, presentada y sustentada por la **Bachiller PATRICIA KATHERINE SANDOVAL CHAPOÑAN** y la **Bachiller LILY VÁSQUEZ VÁSQUEZ**, tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones por los miembros del jurado, se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de **(MUY BUENO) (18.5)** en la escala vigesimal.

Por lo que la **Bachiller PATRICIA KATHERINE SANDOVAL CHAPOÑAN** y la **Bachiller LILY VÁSQUEZ VÁSQUEZ** quedan **APTAS** para obtener el título profesional de Licenciada en Biología – Microbiología - Parasitología, de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 11.45am. se dio por concluido el presente acto académico, dando conformidad con la firma de los miembros del jurado.



Mblga. María Teresa Silva García
Presidenta



Lic. Wilmer Leoncio Calderón Mundaca
Secretario



MSc. Frank Amarildo Carrasco Solano
Vocal



Dra. Martha Arminda Vergara Espinoza,
Asesora

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, **Martha Arminda Vergara Espinoza**, Dra., asesora de Tesis, de la Bachiller Patricia Katherine Sandoval Chapoñan y de la Bachiller Lily Vásquez Vásquez, autoras de la Tesis Titulada: **Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020**, luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un índice de similitud de **14%** verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

La suscrita analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 28 de Octubre de 2022



Dra. Martha Arminda, Vergara Espinoza
DNI N° 16581832

ASESORA

Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020

por Sandoval Chapoñan Patricia Katherine Vásquez Vásquez Lily

Fecha de entrega: 28-oct-2022 01:40p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1938068447

Nombre del archivo: Susc._antimi._C.neoformans_VIH._A._L._2010_2020._-_Turnitin.docx (129K)

Total de palabras: 11459

Total de caracteres: 67287

Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%

INDICE DE SIMILITUD

14%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repository.javeriana.edu.co

Fuente de Internet

4%

2

hdl.handle.net

Fuente de Internet

4%

3

www.elsevier.es

Fuente de Internet

1 %

4

doku.pub

Fuente de Internet

1 %

5

tesis.repo.sld.cu

Fuente de Internet

<1 %

6

Submitted to University of the Western Cape

Trabajo del estudiante

<1 %

7

Submitted to Pontificia Universidad Católica de Chile

Trabajo del estudiante

<1 %

8

docplayer.es

Fuente de Internet

<1 %

9	liebertpub.com	Fuente de Internet	<1 %
10	pesquisa.bvsalud.org	Fuente de Internet	<1 %
11	tesis.sld.cu	Fuente de Internet	<1 %
12	revistas.unilibre.edu.co	Fuente de Internet	<1 %
13	network.idrc.ca	Fuente de Internet	<1 %
14	repositorio.unal.edu.co	Fuente de Internet	<1 %
15	teses.usp.br	Fuente de Internet	<1 %
16	docksci.com	Fuente de Internet	<1 %
17	1library.co	Fuente de Internet	<1 %
18	es.scribd.com	Fuente de Internet	<1 %
19	repositorioacademico.upc.edu.pe	Fuente de Internet	<1 %
20	repository.ubn.ru.nl	Fuente de Internet	<1 %

21	www.academia.cat Fuente de Internet	<1 %
22	www.seq.es Fuente de Internet	<1 %
23	pa.bibdigital.uccor.edu.ar Fuente de Internet	<1 %
24	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
25	lexicoon.org Fuente de Internet	<1 %
26	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %



Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 15 words

Excluir bibliografía

Activo



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Sandoval Chapoñan Patricia Katherine Vásquez Vásquez Lily
Título del ejercicio: Tesis de pregrado
Título de la entrega: Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans*...
Nombre del archivo: Susc._antimi._C.neoformans_VIH._A._L._2010_2020._._Turnitin...
Tamaño del archivo: 129K
Total páginas: 36
Total de palabras: 11,459
Total de caracteres: 67,287
Fecha de entrega: 28-oct.-2022 01:40p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1938068447

5

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

Susceptibilidad a antimicóticos de *Cryptococcus neoformans* aislados de pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. América Latina, 2010 – 2020.

TESIS

Para optar el título profesional de licenciado en:
Biología – Microbiología – Parasitología

Presentado por:

Bach. Sandoval Chapoñan Patricia Katherine
Bach. Vásquez Vásquez Lily

Aprobado por:

Mblga. María Teresa Silva	PRESIDENTA DEL JURADO
Lic. Wilmer Leoncio Calderón	SECRETARIO
MSc. Frank Amarasco Carrasco	VOCAL
Dra. Martha Armanda Vergara Espinoza	PATROCINADORA