



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Aspergilosis: Casuística del Laboratorio Central de Salud Pública-Ministerio de Salud. Asunción, Paraguay. Período 2000 – 2019

Gustavo Aguilar¹, Patricia Araujo-López¹, Graciela Lird², Rocío Arguello³, Raquel Blasco⁴

¹Bioquímico/a, Departamento de Bacteriología y Micología, Laboratorio Central de Salud Pública, Asunción-Paraguay.

²Bioquímica, Laboratorio Central - Departamento de Microbiología, Hospital de Clínicas, San Lorenzo-Paraguay.

³Bioquímica, Departamento de Microbiología, Hospital General Pediátrico Acosta Ñu, San Lorenzo-Paraguay.

⁴Bioquímica, Servicio de Bacteriología, Hospital Regional de Ciudad del Este- Paraguay.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Aspergilosis;
Enfermedad Pulmonar Obstructiva
Crónica;
Paraguay;
Tuberculosis

Recibido: septiembre 05 de 2023

Aceptado: julio 24 de 2024

Disponible en línea: noviembre 19 de 2024

Correspondencia: Gustavo Aguilar;
gustavomicologiapy@gmail.com

Cómo citar: Aguilar G, Araujo-López P, Lird G, Arguello R, Blasco R. Aspergilosis: Casuística del Laboratorio Central de Salud Pública-Ministerio de Salud. Asunción, Paraguay. Período 2000 – 2019. Iatreia [Internet]. 2024.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.309>



Introducción: la aspergilosis es una micosis oportunista con gran impacto en pacientes Inmunodeprimidos; los datos disponibles en Paraguay son escasos.

Objetivos: caracterizar a los pacientes con diagnóstico de aspergilosis cuyas muestras fueron enviadas a la sección de Micología del Laboratorio Central de Salud Pública en el período 2000-2019.

Materiales y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo de fichas de pacientes con muestras positivas del género *Aspergillus*.

Resultados: se encontraron 54 pacientes con diagnóstico de aspergilosis: Otomicosis 21 (38,9 %), aspergilosis pulmonar crónica 17 (31,5 %), sinusitis aguda y crónica 5 (9,2 %), aspergilosis invasiva 4 (7,4 %), onicomycosis 3 (5,6 %), aspergilosis broncopulmonar alérgica 2 (3,7 %) y queratitis 2 (3,7 %). Los aislamientos fueron 56: *Aspergillus* sección *Fumigati* 26 (46,4 %), A. sección *Flavi* 15 (26,8 %), A. sección *Nigri* 13 (23,2 %), A. sección *Terrei* 1 (1,8 %) y *Aspergillus glaucus* 1 (1,8 %). Los métodos de diagnóstico microbiológico fueron el examen en fresco, coloraciones, cultivo y serología.

Conclusiones: en un período de 20 años varios casos de aspergilosis fueron informados. La otomicosis con predominio en adultos fue la forma de aspergilosis prevalente. En las formas crónicas rino-pulmonares la tuberculosis, tumores, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis quísticas y asma fueron los factores predisponentes. La aspergilosis invasiva fue de preferencia en pediatría donde las enfermedades autoinmunes y leucemias fueron los factores de riesgo. *Aspergillus* sección *Fumigati* fue prevalente del total de aislamientos seguido de *Aspergillus* sección *Flavi* y *Aspergillus* sección *Nigri*.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Aspergillosis: Case Series from the Central Public Health Laboratory-Ministry of Health. Asunción, Paraguay. Period 2000 - 2019

Gustavo Aguilar¹, Patricia Araujo-López¹, Graciela Lird², Rocío Arguello³, Raquel Blasco⁴

¹Biochemist, Department of Bacteriology and Mycology, Public Health Central Laboratory, Asunción, Paraguay.

²Biochemist, Central Laboratory - Department of Microbiology, Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay.

³Biochemist, Department of Microbiology, Hospital General Pediátrico Acosta Ñu, San Lorenzo, Paraguay.

⁴Biochemist, Bacteriology Service, Hospital Regional de Ciudad del Este, Paraguay.

ARTICLE INFORMATION

ABSTRACT

KEYWORDS

Aspergillosis;
Chronic Obstructive Pulmonary Disease;
Paraguay;
Tuberculosis

Received: September 5, 2023

Accepted: July 24, 2024

Available online: November 19, 2024

Correspondence: Gustavo Aguilar;
gustavomicologiapy@gmail.com

How to cite: Aguilar G, Araujo-López P, Lird G, Arguello R, Blasco R. Aspergillosis: Case Series from the Central Public Health Laboratory-Ministry of Health. Asunción, Paraguay. Period 2000 - 2019. *Iatreia* [Internet]. 2024.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.309>



Introduction: Aspergillosis is an opportunistic mycosis with significant impact on immunocompromised patients; available data in Paraguay are scarce.

Objectives: To characterize patients diagnosed with aspergillosis whose samples were sent to the Mycology section of the Central Public Health Laboratory during the period 2000-2019.

Methods: A descriptive, retrospective study of clinical records from patients with positive specimens for *Aspergillus* genus.

Results: Fifty-four patients were diagnosed with aspergillosis: Otomycosis 21 (38.9%), chronic pulmonary aspergillosis 17 (31.5%), acute and chronic sinusitis 5 (9.2%), invasive aspergillosis 4 (7.4%), onychomycosis 3 (5.6%), allergic bronchopulmonary aspergillosis 2 (3.7%), and keratitis 2 (3.7%). There were 56 isolates: *Aspergillus* section *Fumigati* 26 (46.4%), *A.* section *Flavi* 15 (26.8%), *A.* section *Nigri* 13 (23.2%), *A.* section *Terrei* 1 (1.8%), and *Aspergillus glaucus* 1 (1.8%). Microbiological diagnostic methods included fresh examination, staining, culture, and serology testing.

Conclusions: Multiple cases of aspergillosis were reported over a 20-year period. Otomycosis, predominantly in adults,

was the most prevalent form of aspergillosis. In chronic rhinopulmonary forms, tuberculosis, tumors, chronic obstructive disease, cystic fibrosis, and asthma were the predisposing factors. Invasive aspergillosis was predominantly observed in pediatric patients, where autoimmune diseases and leukemias were the primary risk factors. *Aspergillus* section *Fumigati* was the predominant isolate, followed by *Aspergillus* section *Flavi* and *Aspergillus* section *Nigri*.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

El género *Aspergillus* está constituido por hongos filamentosos saprófitos que se desarrollan en cualquier tipo de materia orgánica. En humanos producen infecciones oportunistas y las especies de las secciones *Fumigati*, *Flavi* y *Nigri* son aisladas en más del 90 % de los casos.

Los conidios ingresan por inhalación a los pulmones llegando a los alvéolos donde permanecen como saprófitos, pero algunas veces actúan como alérgenos produciendo una forma de aspergilosis broncopulmonar alérgica o alveolitis alérgica (ABPA). Otra forma común es la aspergilosis pulmonar crónica (APC) que afecta aproximadamente a 3 millones de personas, esta infección sin tratamiento tiene alta probabilidad de muerte en cinco años (1,2).

La angioinvasión, aspergilosis invasiva (AI), se produce cuando las defensas fagocíticas disminuyen por diversas causas de inmunosupresión en el paciente: trasplantes, quimioterapias, altas dosis de corticoides y pacientes con cáncer. Los datos globales muestran, aunque probablemente subestimados, una incidencia anual de 300.000 casos de AI con una mortalidad entre el 30 a 80 % con una población en riesgo de 10 millones de personas en todo el mundo (1). En Latinoamérica: Brasil (3), Chile (4,5), Colombia (6,7), México (8), Uruguay (9) y Venezuela (10) reportaron casuísticas de enfermedades fúngicas invasoras en periodos de varios años, dentro de estas se mencionan a los casos de aspergilosis invasora. Estas AI fueron muy similares a las informados en EEUU y Europa (11-13) en relación a los hallazgos clínicos, factores predisponentes y agentes fúngicos identificados. La diferencia fue que, en estas últimas, por las posibilidades económicas disponían de antifúngicos más nuevos y realizaban los diagnósticos micológicos con métodos moleculares en la mayoría de los casos.

El tratamiento de las micosis invasivas como la AI genera importantes costos al sistema de salud. En un estudio en Chile en un hospital pediátrico de alta complejidad entre los años 2015 y 2016 Barraza M. *et al.* (14) encontraron que los costos en medicamentos antifúngicos prescritos, principalmente voriconazol y anfotericina B liposomal, para micosis invasivas con categoría de probable correspondían al 12 % del presupuesto total de la farmacia de ese hospital. Faltaría agregar los gastos de internación, honorarios médicos, estudios de laboratorio e imágenes.

En Paraguay son escasos los datos reportados sobre la incidencia de la aspergilosis. El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes con aspergilosis, que mostraron resultados positivos para el género *Aspergillus* a partir de sus muestras derivadas de instituciones de salud a la sección de Micología del Laboratorio Central del Ministerio de Salud Pública, Asunción – Paraguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, mediante revisión de las fichas de pacientes con muestras clínicas relacionados a las aspergilosis enviadas a la sección de Micología del Laboratorio Central de Salud Pública, Asunción – Paraguay en el período 2000 – 2019. Se registraron sexo, edad, síntomas, signos, enfermedades de base, resultados de estudios micológicos: examen en fresco, coloraciones y cultivo.

Para incluir en el estudio las muestras respiratorias, consideramos el tipo de paciente y cuando el examen en fresco y los cultivos seriados son positivos para el hongo. Criterio para aspergilosis en uña: pacientes con una evolución mayor a 1 año, debe observarse hifas hialinas tabicadas en el examen en fresco y un recuento alto en cultivo sin aislamiento de hongos dermatofitos ni del género *Candida* o especies relacionadas.

Identificación macroscópica y microscópica: según atlas fotográficos y algoritmos en textos de referencia (15,16). Examen directo de las muestras en hidróxido de sodio (KOH) 40 %, tinciones de Giemsa y Gram. Para los estudios macro y microscópicos de identificación: medios de aislamiento primario y específicos utilizados: Agar Sabouraud dextrosa 10 % con cloranfenicol, agar papa dextrosa, harina de avena y agar Czapek.

Serología: *aspergillus* sección *Fumigati*, *Flavi* y *Nigri* por el método inmunodifusión doble (antígenos proveídos por el Instituto Malbrán-Argentina).

Análisis estadístico: los resultados de las variables nominales se expresaron en porcentajes y las numéricas en promedio \pm desviación estándar. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa Excel 2019 de Windows.

Aspectos éticos: los datos identificables de los pacientes no se utilizaron ni divulgaron en este estudio y se mantuvieron anónimos durante todo el análisis de los datos. Este trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública CEI – LCSP) (Dictamen 207/2022, aprobado el 15 de julio de 2022).

RESULTADOS

Cincuenta y cuatro pacientes relacionados a la aspergilosis del período 2000 – 2019 fueron estudiados. Los datos sobre las formas de aspergilosis y su presentación clínica, factores de riesgo, diagnóstico médico, del tipo de muestra analizada, examen microscópico y cultivo, se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de pacientes con muestras positivas para el género *Aspergillus* derivadas al laboratorio Central de Salud Pública. Asunción, Paraguay: Período 2000 – 2019

Forma de aspergilosis (n=Número de casos)	Edad (años)	Manifestaciones clínicas* (%)	Condición predisponente* (%)	Muestras clínicas (%)	Aislamiento n (%)
Otomicosis (n=21)	45,1 ± 15,9	Secreción serosa (61,9) Prurito (52,3) Dolor leve (14,2)	Otitis crónica (9,5) Uso crónico de corticoides (9,5)	Secreción de oído	<i>Aspergillus</i> sección <i>Nigri</i> 13 (59,1) A. sección <i>Flavi</i> 8 (36,4) <i>Aspergillus glaucus</i> 1 (4,5)
Aspergilosis pulmonar crónica (n=17)	51,8 ± 22,4	Tos (64,7) Expectoración crónica (64,7) Hemoptisis (41,1) Sibilancias (29,4)	Tuberculosis (29,4) Tumor (17,6) EPOC (11,7) Fibrosis quística (11,7)	Suero (41,1) Espudo (35,4) Biopsia pulmonar (23,5)	A. sección <i>Fumigati</i> 15 (80) A. sección <i>Flavi</i> 3 (20)
Aspergilosis invasiva (n=4)	10,3 ± 8,7	Fiebre prolongada (50) Disnea (25) Hemoptisis (25) Síntomas neurológicos (25)	Enfermedad autoinmune (75) Leucemia aguda (25)	Lesiones en piel (50) BAL (25) Biopsia (25) Suero (25)	A. sección <i>Fumigati</i> 4 (100)
Sinusitis crónica (n=4)	64 ± 12,6	Secreción nasal crónica (100) Dolor de cabeza (50) Laringitis (25) Traqueítis crónica (25)	Diabetes tipo 1 (25)	Punción de senos paranasales	A. sección <i>Fumigati</i> 3 (75) A. sección <i>Flavi</i> 1 (25)
Onicomycosis (n=3)	55,6 ± 15,3	Hiperqueratosis y coloración oscura de uña	VIH+ (33)	Raspado de uña	A. sección <i>Flavi</i> 2 (66,7) A. sección <i>Terrei</i> 1 (33,3)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica (n=2)	20,5 ± 17,6	Tos seca (100) Dificultad respiratoria (100) Expectoración crónica (100)	Fibrosis quística (50) Asma (50)	Espudo	A. sección <i>Fumigati</i> 2 (100)
Queratitis (n=2)	56,5 ± 7,7	Dolor ocular (100) Pérdida de visión (100)	Traumatismo ocular	Raspado de córnea	A. sección <i>Fumigati</i> 1 (50) A. sección <i>Flavi</i> 1 (50)

Sinusitis aguda (n=1)	28	Pólipos nasales Secreción nasal abundante	Desviación del tabique nasal	Punción seno maxilar	A. sección <i>Fumigati</i> 1 (100)
Colonización (n=18)	52,6 ± 19,2	Sin síntomas relacionados a la aspergilosis	Internado UTI con antibióticos (50) VIH+ (18,7) Uso crónico de corticoides (12,5)	Espuito (43,8) Sec. traqueal (37,5) BAL (18,7)	A. sección <i>Fumigati</i> 13 (72,2) A. sección <i>Flavi</i> 5 (27,8)

* Según datos disponibles de los pacientes
Fuente: creación propia

En pacientes con otomicosis —que fue la forma clínica de aspergilosis más prevalente entre nuestros casos— se encontró en un paciente, *Aspergillus glaucus* y también A. sección *Flavi*. En la gran mayoría no se conocieron las causas predisponentes. Dos pacientes presentan antecedentes de otitis crónica y otros dos usaban en forma crónica corticoides.

En la aspergilosis pulmonar crónica (APC) la sección *Fumigati* fue prevalente. De dos pacientes pediátricos con fibrosis quísticas uno de ellos se aisló en dos secciones diferentes: *Fumigati* y *Flavi*. Entre las causas predisponentes tumorales de APC encontramos de pulmón y de páncreas; además de diabetes tipo 1, uso prolongado de corticoides y aspergiloma, cada uno en pacientes diferentes. En tres pacientes de los casos de APC observamos fiebre prolongada y pérdida de peso. En los cuatro pacientes con AI (una de 22 años, dos de 9 y una de un año) observamos pérdida de peso y úlceras en la piel. Una persona con leucemia aguda y tres con enfermedades autoinmunes: dos con enfermedad granulomatosa crónica y una con lupus eritematoso sistémico. Todos los pacientes estaban tratados con corticoides desde hacía años.

La forma de sinusitis aguda se presentó en una persona, cuatro presentaron la forma crónica. La sección *Fumigati* fue prevalente en los cultivos.

Para los casos de onicomycosis, dos eran en uña de pie (hallux) uno de los cuales era paciente portador del VIH y un caso en uña de mano.

En los dos pacientes con ABPA, de 8 y 33 años, se observaron en el examen en fresco del esputo abundantes cristales de Charcot – Leyden con leucocitos mayores a 25 por campo. El paciente adulto presentó un título de IgE > 3000 U. Además, encontramos dieciocho pacientes con una muestra positiva en fresco y cultivo para el género *Aspergillus*, pero con clínica y condiciones no relacionadas a la aspergilosis clínica, consideramos a estos casos como colonización (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La otomicosis es una infección del epitelio del conducto auditivo externo causada por hongos filamentosos, principalmente *Aspergillus*, y levaduras como *Candida*. Estos hongos son generalmente colonizantes pero por las condiciones de humedad, uso de antibióticos y corticoides por largo tiempo, falta de higiene, exposición al polvo y cuerpos extraños favorecen el crecimiento anormal de estos hongos causando la infección. (17). En nuestros casos todos fueron adultos como también se mencionan en otros estudios (18,19). La secreción serosa del oído y el prurito fueron los síntomas más comunes de nuestros pacientes como de otros autores (18-20). Los factores predisponentes que encontramos fueron el uso crónico de corticoides que afectaría la inmunidad que también menciona otro autor (19). La otomicosis fue la forma de aspergilosis que más encontramos en los pacientes de este trabajo, más de la mitad de las cepas que identificamos fueron *Aspergillus* sección *Nigri* seguida de *A.* sección *Flavi*. Esto es similar a los datos de varios otros autores en América y Asia (18-20). Para el tratamiento se recomienda el control de factores predisponentes, el desbridamiento local y el uso de antifúngicos como el clotrimazol (21).

En la aspergilosis pulmonar crónica (APC) el rango aproximado de edad de nuestros pacientes fue de 30 a 70 años. Este rango es similar a los reportes de otros autores (22,23). La aspergilosis pulmonar crónica suele estar relacionada en pacientes con tuberculosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según Denning *et al.* la tuberculosis contribuye en un 20 % en los casos de APC (24). También, en África se reportó que el 61,3 % de los pacientes con tuberculosis tenían APC (22) En nuestro estudio observamos 29,4 % de los pacientes con APC tenían tuberculosis. En nuestro país según los datos del Ministerio de Salud se registraron 2115 nuevos casos de tuberculosis pulmonar en el 2019 totalizando 15.000 pacientes hasta ese año. La incidencia país en el 2019 fue de 30/100.000 habitantes, siendo en la región occidental del país 80,4 / 100.000 habitantes (25).

Los pacientes con EPOC constituyen un gran porcentaje de la población de los países ya que está relacionada al tabaco. Es por ello que esta enfermedad contribuye bastante para los casos de APC. En este trabajo nosotros reportamos 11,7 % de EPOC en los pacientes APC. Según Macedo *et al.*

estiman que, de la población con EPOC, un 15 % desarrollan APC. A su vez, de estas personas que se hospitalizan por APC el 1,3 % de ellas desarrollaran AI (23,26). En nuestro país cada año son diagnosticadas más de 10.000 personas con EPOC con un promedio de 5300 fallecidos por año (27). La tos y expectoración crónica junto a la hemoptisis fueron las manifestaciones más comunes de nuestros pacientes, estos síntomas también son informados por varios autores ante esta forma de aspergilosis (23,24). El principal estudio para el diagnóstico de APC es la búsqueda de precipitinas ó anticuerpos IgG anti-*Aspergillus* por el método de inmunodifusión doble (28,29), esta serología también es utilizada para el monitoreo del éxito ó no del tratamiento (28). La serología positiva nos permitió definir esta forma de aspergilosis en el 41,1 % de nuestros casos. También, fueron definitorios en el diagnóstico de nuestros casos de APC la presencia de hifas hialinas tabicadas en ángulos de 45 grados y el cultivo positivo en esputo (35,4 %).

Aspergillus sección *Fumigati* es el hongo más aislado de los casos de CPA, esto se ha informado en América Latina, Europa y Estados Unidos, donde representa más del 90 % de todos los casos (23, 26,30,31). Sin embargo, en África y Asia, A. sección *flavus* y A. sección *Nigri* son más frecuentemente aislados (32-34). En este estudio, el 80 % de las cepas aisladas fueron A. sección *Fumigati*, seguida por A. sección *Flavi*. El manejo del tratamiento en CPA debe ser multidisciplinario. En la gran mayoría de los casos la cirugía es lo recomendado, esta debe ser cuidadosamente evaluado de forma individual considerando el número y tamaño de las lesiones y la enfermedad subyacente del paciente (28). Para el pre y post operatorio se recomienda el uso de azoles para evitar posibles invasiones en tejidos adyacentes. Itraconazol puede usarse como terapia de primera línea debido a su bajo costo y buen perfil de seguridad (28). Si la cirugía no es posible, el tratamiento a largo plazo con azoles puede prevenir la progresión de las lesiones (p. ej., fibrosis) y complicaciones como la hemoptisis (28,35). El voriconazol (o posaconazol) se puede administrar para situaciones más graves (28,36). Para los casos donde el tratamiento con azoles falle y no pueda realizarse la cirugía, se recomienda la instilación directa de anfotericina B o un azol (itraconazol, miconazol) en la cavidad del aspergiloma (28). La hemoptisis es la complicación más grave y puede requerir embolización arterial (28).

En relación con la aspergilosis invasiva (AI) nuestros pacientes fueron en mayoría pediátricos. En Uruguay en un hospital pediátrico se reportaron 4 casos con un promedio de edad de 8 años (9). En Colombia se han reportado varios casos de aspergilosis invasiva en pediatría (37-40). En otros dos estudios, los pacientes pediátricos fueron del 4,5 % y 13,6 % respectivamente del total de AI reportados (7,13). La AI suelen estar implicada en pacientes trasplantados, diversos tipos de cánceres en tratamiento inmunosupresor, leucemias, trastornos de la inmunidad en tratamiento (11,41). En el presente estudio, las afecciones sistémicas subyacentes fueron los trastornos de la inmunidad seguida de la leucemia aguda. En artículos anteriores revelaron que la AI se identificó principalmente en las muestras de biopsias de órganos, lavado broncoalveolar y fluidos estériles (7,13). En nuestro trabajo, el estudio de lesiones en piel por escarificaciones, biopsias y cultivos donde fue positivo para el hongo ayudo para el diagnóstico micológico junto con los factores del huésped y manifestaciones clínicas similares a otros estudios (7,13). Las manifestaciones de Aspergilosis en piel se han informado en algunos trabajos en Latinoamérica y otras partes del mundo (4,7,42). En aspergilosis invasiva se ha informado que en Colombia y otros países de Latinoamérica, *A. sección Fumigati* fue aislado con mayor frecuencia, seguido de *A. sección Flavi*, *A. sección Nigri* y otros (4,6-8). Sin embargo, Wang *et al.* (43) en China informaron que la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva causada por *A. sección Flavi* fue mayor que la de *A. sección Fumigati* en pacientes con hepatitis B. *A. sección Flavi* a sido aislado en un brote nosocomial a partir de piel, mucosas y tejido subcutáneo (44). En nuestro estudio, todos los aislamientos fueron *A. sección Fumigati*.

Según la guía de la Sociedad Americana de Infectología (IDSA) el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva es el voriconazol, y en pacientes pediátricos la dosis es mayor. La concentración en sangre de este antifúngico es variable para cada paciente, por ello es importante el monitoreo para asegurar el éxito del tratamiento. La anfotericina B liposomal (recomendada para el tratamiento empírico), isavuconazol y posaconazol son otras alternativas. La terapia combinada se puede utilizar en pacientes con inmunosupresión significativa y en aquellas con infección extensa (45).

La aspergilosis de los senos paranasales en su forma invasiva (de origen pulmonar) puede presentarse como la forma rinocerebral de la mucormicosis. También se puede desarrollar una bola de

hongos dentro de los senos paranasales (11). La forma invasiva se observa en pacientes inmunocomprometidos con factores de riesgo similares a los de la AI. En nuestro trabajo los pacientes estaban en un rango de edad aproximado de 50 a 75 años, similar a estudios previos (4,7). También en nuestro trabajo, los síntomas prevalentes fueron secreción nasal crónica y cefalea y solo uno de los pacientes presentó una condición predisponente conocida (Diabetes *mellitus* Tipo 1). Todos los diagnósticos micológicos (frotis y cultivo) fueron realizados por punción de los senos paranasales.

En Latinoamérica los reportes de aspergilosis de los senos paranasales correspondieron al 15 y 19 % del total de aspergilosis en dos estudios en Chile (4,5) y 3 % en un estudio en Colombia (7); en estos estudios el mayor número de aislamientos fue *A. sección Fumigati* seguida de *A. sección Flavi*. En nuestro estudio de 4 casos la relación de aislamientos fue similar. Los tratamientos generalmente son desbridamiento, antifúngicos como el voriconazol o isovuconazol y reducir la inmunosupresión (11). Es de gran importancia diferenciar la mucormicosis de esta forma de aspergilosis ya que el voriconazol no tiene actividad en los hongos del orden Mucorales.

La resistencia a los azoles en *Aspergillus* se han informado en diferentes países del mundo, esto hace que el tratamiento sea más complicado (46). Esto hizo que la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) elaboraran una guía para el tratamiento donde, según la epidemiología de la región, recomiendan que si la resistencia excede el 10 % la primera línea de tratamiento debe ser anfotericina B liposomal o azol más equinocandina (46).

Aunque hacen falta más estudios epidemiológicos, Resendiz-Sharpe *et al.* en un estudio de varios países que incluyó a Paraguay reporta un 8,3 % ($n = 3/36$) de resistencia a voriconazol de los aislados ambientales de *Aspergillus sección Fumigati* en la ciudad de Asunción, capital del país (47). El voriconazol es el antifúngico de primera línea para la aspergilosis y las especies de la sección *Fumigati* son los aislamientos más frecuentes. Esta problemática sumada a la presencia de las condiciones de riesgo para la aspergilosis en nuestro país es preocupante.

Los reportes de la aspergilosis en Paraguay son escasos, esta realidad es compartida por la mayoría de los países en Latinoamérica. Esto puede deberse a diversos motivos, esta infección y otras

micosis oportunistas no son de notificación obligatoria, además, existe baja sospecha clínica y conocimiento de la infección, lo que genera retrasos en el diagnóstico e inicio de un tratamiento oportuno en población vulnerable. Es necesario concientizar a varios niveles del sector salud sobre esta infección.

CONCLUSIÓN

Cincuenta y cuatro pacientes con aspergilosis fueron informados en el periodo de 20 años en nuestro laboratorio. La otomicosis con predominio en adultos fue la forma de aspergilosis prevalente. En las formas crónicas rinopulmonares la tuberculosis, tumores, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis quísticas y asma fueron los factores predisponentes. La aspergilosis invasiva fue de preferencia en pediatría donde las enfermedades autoinmunes y leucemias fueron los factores de riesgo. *Aspergillus* sección *Fumigati* fue prevalente del total de aislamientos seguido de *A.* sección *Flavi* y *A.* sección *Nigri*. Reportamos el mayor número de casos de aspergilosis en el país. Es muy necesario difundir todo lo relacionado a esta infección oportunista al sector gubernamental, sanitario y población en general para la toma de decisiones.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;360(18):1870-1884. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0808853>
2. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases – Estimate Precision. *J fungi (Basel)* [Internet]. 2017;3(4):57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>

3. Ferreira-Gomes FJ, Motta RR. Incidences of *Aspergillus* sp. infections in Brazil. *Contrib cienc soc* [Internet] 2023;16(12):29142–54. <https://doi.org/10.55905/revconv.16n.12-004>
4. Valenzuela P, Legarraga P, Rabagliati R. Epidemiología de la enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en el período 2005 a 2015, en un hospital universitario en Santiago, Chile *Rev chil infectol* [Internet]. 2019;36(6):732-41. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000600732>
5. Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán AM, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev chil infectol* [Internet]. 2009;26(3):212-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182009000400002>
6. Valencia Y, Cáceres DH, de-Bedout C, Cano LE, Restrepo Á. Frequency of Invasive Fungal Disease in Adults: Experience of a Specialized Laboratory in Medellín, Colombia (2009-2015). *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2020;6(1):39. <https://doi.org/10.3390/jof6010039>
7. Goyeneche A, Rodríguez-Oyuela J, Sánchez G, Firacative C. Clinical and Epidemiological Profile of Patients with Invasive Aspergillosis from a Fourth Level Hospital in Bogota, Colombia: A Retrospective Study. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021;7(12):1092. <https://doi.org/10.3390/jof7121092>
8. Román-Montes CM, Gonzalez-Lara MF, Ponce de Leon A, Valenzuela-Almada MO, Rangel-Cordero A. 1696. Epidemiology, Clinical Characteristics and Outcomes of Invasive Aspergillosis in a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019;6(Supp 2):S621. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.1560>
9. Notejane M, Barrios P, Lombardo V, Nogueira V, Fernández N, Giachetto G. Infecciones fúngicas invasivas en niños hospitalizados en un centro de referencia de Uruguay. *Arch Pediatr Urug* [Internet].

2023;94(1):e205. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492023000101205

10. Lemus-Espinoza D, Maniscalchi MT. Micosis sistémicas en pacientes del estado Anzoátegui, Venezuela, 2009-2018. *RSVM* [Internet]. 2021;41(1-2):27-32. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm/article/view/23965

11. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2021;35(2):415-34. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.008>

12. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2023;17:144-155. <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00461-5>

13. Sarigüzel FM, Koç AN, Sağıroğlu P, Atalay MA, Borlu A, Canöz Ö, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of *Aspergillus* species isolated from patients with invasive aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992) [Internet]. 2023;69(1):44-50. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220441>

14. Barraza M, Barnafi N, Ortiz G, Torres JP, Coria P, Catalán P, et al. Evaluation of the prescription, consumption and costs of antifungal drugs in a pediatric hospital in Chile *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2018;35(4):351-7. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000400351>

15. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2^a ed. Reus, España: Centraabureau voor Schimmelcultures; 2000. Available from: <https://www.atlasclinicalfungi.org/>

16. Koneman E, Roberts G. *Micología práctica de laboratorio*. 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1987.
17. Linstrom C, Lucente F. Diseases of the external ear. In: Bailey J, Johnson T, Newlands D, editors. *Head & neck surgery-otolaryngology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1987-2002.
18. Ali K, Hamed M, Hassan H, Esmail A, Sheneef A. Identification of fungal pathogens in otomycosis and their drug sensitivity: our experience. *Int Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2018;22(4):400-3. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626702>
19. Satish HS, Viswanatha B, Manjuladevi M. A clinical study of otomycosis. *IORS J Dental Med Sci* [Internet]. 2013;5(2):57–62. <https://doi.org/10.9790/0853-0525762>
20. Alarid-Coronel J, Celis-Aguilar E, Escobar-Aispuro L, Muñoz-Estrada V. Otomycosis in immuno competent patients: clinical and mycological features. Our experience with 40 cases. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2018;43(1):373-7. <https://doi.org/10.1111/coa.12966>
21. Jimenez-García L, Celis-Aguilar E, Díaz-Pavón G, Muñoz-Estrada V, Castro-Urquizo Á, Hernández-Castillo N, et al. Efficacy of topical clotrimazole vs. topical tolnaftate in the treatment of otomycosis. A randomized controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;86(3):300-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.12.007>
22. Olum R, Osaigbovo II, Baluku JB, Stemler J, Kwizera R, Bongomin F. Mapping of chronic pulmonary aspergillosis in Africa. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021;7(10):790. <https://doi.org/10.3390/jof7100790>

23. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010;16(7):870–7. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03015.x>
24. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2011;89(12):864-72. <https://doi.org/10.2471/BLT.11.089441>
25. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Indicadores Básicos de Salud [Internet]. Asunción, Paraguay; 2019. Disponible en: <http://portal.mspbs.gov.py/digies/wp-content/uploads/2020/01/Indicadores-Basicos-de-Salud-IBS-2019.pdf>
26. Macedo-Viñas M, Denning D. Estimating the burden of serious fungal infections in Uruguay. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2018;4(1):37. <https://doi.org/10.3390/jof4010037>
27. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Cada año, más de 10 mil paraguayos son diagnosticados con EPOC [Internet]. Asunción: Gobierno del Paraguay; 2020. [Consultado 2024 jun 03]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/22151/cada-antildeo-mas-de-10-mil-paraguayos-son-diagnosticados-con-epoc.html>
28. Denning D, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;47:45–68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>
29. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, Kac G. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2003;22:457–62. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0970-y>

30. Barac A, Kosmidis C, Alastruey-Izquierdo A, Salzer HJF. Chronic pulmonary aspergillosis update: a year in review. *Med Mycol* [Internet]. 2019;57:S104–9. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy070>
31. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* [Internet]. 2015;70(3):270–7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>
32. Oladele RO, Iurhe NK, Foden P, Akanmu AS, Gbaja-Biamila T, Nwosu A, et al. Chronic pulmonary aspergillosis as a cause of smear-negative TB and/or TB treatment failure in Nigerians. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017;21(9):1056–61. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0060>
33. Rozaliyani A, Rosianawati H, Handayani D, Agustin H, Zaini J, Syam R, et al. Chronic pulmonary aspergillosis in post tuberculosis patients in Indonesia and the role of LDBio Aspergillus ICT as part of the diagnosis scheme. *J Fungi* [Internet]. 2020;6(4):318. <https://doi.org/10.3390/jof6040318>
34. Namusoby M, Bongomin F, Mukisa J, Olwit WK, Batte C, Mukashyaka C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis in patients with active pulmonary tuberculosis with persisting symptoms in Uganda. *Mycoses* [Internet]. 2022;65(6):625–34. <https://doi.org/10.1111/myc.13444>
35. Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, Garg M, Gupta D, Chakrabarti A. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses* [Internet]. 2013;56(5):559–70. <https://doi.org/10.1111/myc.12075>
36. Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, Sasaki Y, Ogawa K, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. *Infection* [Internet]. 2012;40:661–7. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0322-x>

37. Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Rodríguez-Martínez CE, Camacho-Moreno G, Niño G. Aspergilosis pulmonar invasiva: reporte de un caso. *Biomed* [Internet]. 2015;35(2):171–6. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2357/2719>
38. Blazicevich L, Camacho LMC, Carrizosa J, Cornejo W. Hallazgos clínicos y radiológicos de dos casos de aspergilosis del sistema nervioso central en niños. *Rev Neurol* [Internet]. 2003;36(7):632–5. <https://doi.org/10.33588/rn.3607.2002436>
39. Botero V, García VH, Delgado A, Aristizabal AM, Gomez C, Caicedo LA, et al. Aspergilosis pulmonar invasora en pacientes pediátricos con trasplante hepático, a propósito de una sobreviviente. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2018;89(2):241–5. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018000200241>
40. Vargas-Soler J, Morales-Camacho WJM, Flórez-Rodríguez CXF, Navarro-Mejía JA, Guerrero CF, Morales-Camacho MA. *Aspergillus flavus* endocarditis in an immunocompetent child. *Case Rep. Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2018;22:48–51. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.08.003>
41. Camargo JF, Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;59(4):569–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu337>
42. Merad Y, Derrar H, Belmokhtar Z, Belkacemi M. *Aspergillus* genus and its various human superficial and cutaneous features. *Pathogens* [Internet]. 2021;10(6):643. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060643>
43. Wang W, Zhao CY, Zhou JY, Wang YD, Shen C, Zhou DF, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with HBV-related liver failure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011;30:661–7. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1137-2>

44. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* [Internet]. 2006;63(3):246–54. <https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2006.02.014>
45. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;63(4):e1–e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
46. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clin Microbiol and Infect* [Internet]. 2019;25(7):799–806. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.027>
47. Resendiz-Sharpe A, Dewaele K, Merckx R, Bustamante B, Vega-Gomez MC, Rolon M, et al. Triazole-resistance in environmental *Aspergillus fumigatus* in Latin America and African Countries. *J Fungi (Basel)* [Internet]. 2021;7(4):292. <https://doi.org/10.3390/jof7040292>