



■ ARTÍCULO ORIGINAL

<https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2026.e13122602>

Estudio clínico y microbiológico de enfermedades fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias hematooncológicas en un centro de referencia de Paraguay

Clinical and microbiological study of invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies at a referral center in Paraguay

Miguel Angel Montiel Alfonso¹ , Carim Pedro Bittar Duarte¹ ,
Lenis Aleli Orué Figueredo¹ , José Sebastian Giménez Fretes¹ ,
Victoria Anahí Fretes Bareiro¹ , Juan Amilcar Ventura Bordón¹ ,
Claudia Patricia Quintana González¹ , Diego Brizuela Aquino¹ ,
María Gricelda Prieto Fariña¹ , María Gabriela González Ferreira¹

¹ Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Facultad de Ciencias de la Salud. Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica I. Asunción, Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Revisores:

Susana Desirée Almirón Bareiro. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

Martha Rosa Lourdes Marín Ricart. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Cómo referenciar este artículo: Montiel Alfonso MA, Bittar Duarte CP, Orué Figueredo LA, Giménez Fretes JS, Fretes Bareiro VA, Ventura Bordón JA, Quintana González CP, Brizuela Aquino D, Prieto Fariña MG, González Ferreira MG. Estudio clínico y microbiológico de enfermedades fúngicas invasivas en pacientes con neoplasias hematooncológicas en un centro de referencia de Paraguay. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2026; 13 (1): e13122602

Artículo recibido: 20 julio 2025

Artículo aceptado: 18 agosto 2025

Autor correspondiente:

Dr. Miguel Angel Montiel Alfonso

Correo electrónico: migamontiel@gmail.com

Dictamen del artículo:

https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/31_dictamenes.pdf

Acceso a base de datos

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

RESUMEN

Introducción: las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) representan una causa importante de morbilidad en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

Objetivo: describir el perfil clínico y microbiológico de los episodios de EFI en

pacientes adultos con neoplasias hematooncológicas en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en Departamento de Medicina Interna entre 2022 y 2024. Se incluyeron pacientes adultos con neoplasias hematooncológicas o antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos, que presentaron EFI. Se utilizaron métodos microbiológicos estandarizados. Se describieron variables clínicas, epidemiológicas y terapéuticas mediante estadística descriptiva.

Resultados: se incluyeron 34 pacientes, con un predominio del sexo femenino. Los diagnósticos más frecuentes fueron la leucemia mieloide aguda y el linfoma no Hodgkin. El 35,2% había recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos, predominantemente alogénico. Los factores de riesgo más frecuentes fueron uso reciente de antimicrobianos, quimioterapia, catéter venoso central y corticoterapia en altas dosis. Las EFI más comunes fueron aspergilosis pulmonar invasiva y candidemias por *Candida parapsilosis*. El tratamiento principal fue voriconazol, aunque en algunos casos se requirió anfotericina B por problemas de disponibilidad. La mortalidad intra-hospitalaria fue del 17,6%, concentrada en pacientes con aspergilosis invasiva.

Conclusiones: las EFI presentan características diversas según los factores de riesgo del paciente y el perfil microbiológico institucional. Estos hallazgos destacan la necesidad de estrategias locales de vigilancia, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, así como la implementación de protocolos de profilaxis adaptados a cada contexto.

Palabras claves: infecciones fúngicas invasoras, neoplasias hematológicas, neutropenia febril, aspergilosis, candidiasis

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infections (IFIs) are a major cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplants.

Objective: To describe the clinical and microbiological profile of IFI episodes in adult patients with hematological malignancies at the Central Hospital of the Instituto de Prevision Social, Asunción, Paraguay.

Materials and methods: Descriptive, retrospective study conducted in the Department of Internal Medicine between 2022 and 2024. Adult patients with hematological malignancies or a history of hematopoietic stem cell transplantation who presented with IFIs were included. Standardized microbiological methods were used. Clinical, epidemiological, and therapeutic variables were described using descriptive statistics.

Results: Thirty-four patients were included, with a predominance of females. The most frequent diagnoses were acute myeloid leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Thirty-five-point two percent had received hematopoietic stem cell transplantation, predominantly allogeneic. The most frequent risk factors were recent use of antimicrobials, chemotherapy, a central venous catheter, and high-dose corticosteroid therapy. The most common IFIs were invasive pulmonary aspergillosis and candidemia caused by *Candida parapsilosis*. The main treatment was voriconazole, although in some cases, amphotericin B was required due to availability issues. In-hospital mortality was 17.6%, concentrated in patients with invasive aspergillosis.

Conclusions: IFIs present diverse characteristics depending on patient risk factors and the institutional microbiological profile. These findings highlight the need for local surveillance strategies, early

diagnosis, and timely treatment, as well as the implementation of prophylaxis protocols adapted to each context.

Keywords: invasive fungal infections, hematological neoplasms, febrile neutropenia, aspergillosis, candidiasis

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades fúngicas invasivas (EFI) representan una de las principales complicaciones infecciosas en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en aquellos sometidos a quimioterapia intensiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Su aparición se asocia a una elevada morbilidad, prolongación de la hospitalización y mayor uso de recursos sanitarios, particularmente en contextos de inmunosupresión prolongada, neutropenia profunda y daño de las barreras mucocutáneas^(1,2).

Tanto los hongos levaduriformes, como las especies del género *Candida*, como los filamentosos, principalmente *Aspergillus spp.*, son los principales agentes etiológicos, con distribución variable según la región geográfica, el perfil del paciente y los recursos diagnósticos disponibles⁽³⁾. En países de ingresos bajos y medios, como los de América Latina, los datos sobre la epidemiología, diagnóstico y manejo de EFI en pacientes hematooncológicos adultos son aún escasos, con una significativa subestimación de su carga real^(4,5).

En Paraguay, la información epidemiológica sobre micosis invasivas sigue siendo limitada, aunque se han reportado casos clínicos y estudios observacionales que evidencian su presencia en contextos específicos. En pacientes internados en unidades de cuidados intensivos, se ha documentado el aislamiento de gérmenes oportunistas, incluyendo hongos, en un

porcentaje significativo de muestras clínicas⁽⁶⁾. En el ámbito pediátrico, se han identificado factores de riesgo para infecciones sistémicas por *Candida spp.*, como la inmunosupresión y las enfermedades oncohematológicas⁽⁷⁾. Asimismo, se han publicado reportes de aspergilosis invasiva con compromiso cutáneo⁽⁸⁾, de vías aéreas⁽⁹⁾ y pulmonar en pacientes hematológicos, con factores asociados a mayor mortalidad⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de EFI continúa siendo un reto clínico, dada la inespecificidad de los síntomas y hallazgos radiológicos, así como la limitada sensibilidad de los métodos microbiológicos clásicos⁽¹¹⁾. La incorporación de técnicas de detección de antígenos, como el galactomanano y la β -D-glucano, junto con el uso de biomarcadores moleculares y la espectrometría de masas, ha mejorado la capacidad diagnóstica, pero su disponibilidad sigue siendo limitada en gran parte de los hospitales públicos de la región^(12,13).

En este contexto, es crucial generar evidencia local que permita conocer el perfil clínico, microbiológico y terapéutico de estas infecciones, a fin de fortalecer la capacidad de respuesta de los equipos de salud y optimizar las decisiones en cuanto a diagnóstico precoz, tratamiento antifúngico y prevención.

El objetivo fue realizar una descripción clínica y microbiológica de los episodios de EFI en pacientes adultos hematooncológicos

en un centro de alta complejidad, a fin de generar datos locales y actualizar los datos regionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población: se realizó un estudio observacional, retros-

pectivo y descriptivo, a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes adultos internados con diagnóstico de EFI con antecedente de neoplasias hematológicas, en Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay, durante el periodo 2022 y 2024. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de EFI, según los criterios diagnósticos consignados en la historia clínica y las pruebas disponibles. Se excluyeron aquellos casos con datos incompletos o registros insuficientes para el análisis. El muestreo fue por conveniencia.

Variables y recolección de datos: la información fue recolectada mediante revisión manual de los registros clínicos electrónicos e impresos. Se recopilaron variables demográficas, tipo y estadio de la neoplasia hematológica, antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), características clínicas al ingreso, factores de riesgo para EFI, estudios diagnósticos realizados, hallazgos microbiológicos, histopatológicos e imagenológicos, tipo de tratamiento antifúngico recibido, y evolución clínica durante la internación.

Los resultados microbiológicos y de anatomía patológica fueron obtenidos de los informes disponibles en las historias clínicas, sin intervención directa por parte de los investigadores. En algunos casos, estudios complementarios (como PCR en sangre para micosis profundas o estudios histológicos) fueron gestionados por familiares en laboratorios privados, y posteriormente incorporados a los registros médicos institucionales.

Diagnóstico micológico: el análisis micológico se realizó en base a los resultados disponibles en las historias clínicas, derivados de estudios efectuados según los protocolos diagnósticos habituales del laboratorio institucional.

Estos incluyeron exámenes microscópicos directos y cultivos en medios convencionales para hongos. En algunos casos, se identificaron especies mediante métodos complementarios como el cultivo cromogénico y técnicas de espectrometría de masas, incorporadas progresivamente desde 2013. La detección del antígeno galactomanano se realizó mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) en suero o lavado broncoalveolar, cuando estuvo disponible.

Para la clasificación de los casos de aspergilosis invasiva, se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos por el Grupo de Estudio de Micosis de la Sociedad Médica de Enfermedades Infecciosas (MSGERC) y la Sociedad Internacional para Enfermedades Humanas por Hongos (ISHAM). Se definió aspergilosis probada como aquella con evidencia histopatológica directa de hifas septadas en tejido estéril o aislamiento de *Aspergillus spp.* en sitios normalmente estériles. La aspergilosis probable se estableció en pacientes con factores de riesgo predisponentes, hallazgos clínico-radiológicos compatibles y evidencia microbiológica indirecta, como la detección de galactomanano en suero o lavado broncoalveolar ^(2,12).

Estudios histopatológicos: los hallazgos histopatológicos fueron extraídos de los informes emitidos por el servicio de Anatomía Patológica de la institución, los cuales incluyeron la utilización de tinciones habituales como hematoxilina-eosina, PAS y Gomori-Grocott para la detección de estructuras fúngicas. En algunos casos, los estudios histológicos fueron realizados externamente en laboratorios privados por solicitud de los familiares, con el fin de obtener los resultados en un menor tiempo, lo que pudo haber contribuido a evitar demoras en el diagnóstico. Los informes correspondientes fueron posteriormente

incorporados a la historia clínica del paciente.

Definiciones operativas: se definió neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos $< 500 \text{ céls./mm}^3$, y neutropenia profunda y prolongada como un recuento $\leq 100 \text{ céls./mm}^3$ durante al menos 7 días consecutivos.

El uso de corticoides en altas dosis se consideró como la administración de $\geq 20 \text{ mg/día}$ de prednisona o su equivalente por un mínimo de dos semanas en el mes previo al diagnóstico de EFI.

El uso reciente de antimicrobianos correspondió a la administración de cualquier agente antimicrobiano durante al menos 48 horas dentro de los 30 días previos a la EFI.

El diagnóstico de infección asociada a catéter se basó en el aislamiento de un mismo microorganismo en sangre periférica y en cultivo del catéter, conforme a técnicas estandarizadas (técnica de Maki).

Se definió coinfección como la detección simultánea de infección bacteriana y/o viral durante el episodio de EFI. Las infecciones bacterianas se diagnosticaron mediante aislamiento microbiológico en hemocultivos o muestras clínicas del foco. Las infecciones virales se identificaron mediante pruebas moleculares (PCR) o inmunofluorescencia indirecta (IFI) en muestras respiratorias, según disponibilidad institucional.

El choque séptico se definió como la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) $\geq 65 \text{ mm Hg}$, junto con un nivel de lactato $> 2 \text{ mmol/L}$ en ausencia de hipovolemia. El fallo multiorgánico se consideró como la disfunción progresiva y potencialmente reversible de al menos dos sistemas orgánicos.

Se consideró tratamiento antifúngico empírico a la administración de antifúngicos en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente y neutropenia, sin aislamiento microbiológico, luego de 4–7 días de tratamiento antibacteriano adecuado, o frente a recurrencia febril tras una respuesta inicial.

La respuesta clínica favorable al tratamiento antifúngico se definió como la resolución de fiebre e hipotensión, mejoría de los signos y síntomas del foco infeccioso, descenso de los niveles de GM, y mejoría radiológica del compromiso anatómico inicial.

Análisis estadístico: los datos fueron sometidos a estadística descriptiva. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como medias y desviaciones estándar (DE) o como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según la distribución observada.

Para la comparación de proporciones entre grupos (por ejemplo, tipos de agentes fúngicos o presencia de factores de riesgo), se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas (como la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiera). Para variables cuantitativas, se emplearon pruebas de Mann-Whitney o t de Student, dependiendo de la distribución de los datos y su homogeneidad de varianza. El análisis fue realizado utilizando un software estadístico de uso habitual (por ejemplo, SPSS®, Stata® o R®), si se dispone de esta información. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Tamaño de muestra: por conveniencia se incluyeron todos los expedientes que reunían los criterios de inclusión.

Aspectos éticos: este estudio se realizó en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas nacionales vigentes sobre investigación en salud. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, observacional y sin intervención directa sobre los pacientes, se garantizó la confidencialidad y anonimidad de los datos personales. La información fue recolectada exclusivamente de registros clínicos institucionales con fines científicos. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.

de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), predomina de tipo alogénico (75%) (tabla 1).

La mediana de días entre el TPH y el desarrollo de EFI fue de 19 días (rango: 5–28 días). El 42,8% recibía profilaxis antifúngica al momento del evento, con una mediana de 22 días (RIC: 9–31 días) desde su inicio hasta el diagnóstico de EFI, sin diferencias significativas entre hongos levaduriformes y filamentosos.

Tabla 1. Características demográficas y oncológicas de los pacientes con enfermedades fúngicas invasivas y neoplasias hematológicas (n 34)

Características	Frecuencia	%
Sexo femenino	22	64,8%
Sexo masculino	12	34,2%
RAN* < 100/mm ³ al ingreso	23	67,6%
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	12	35,20%
✓ Autólogo	3	25%
✓ Alogénico	9	75%
*Relacionado	6	67%
*No relacionado	2	22%
*Haploidéntico	1	11%

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos

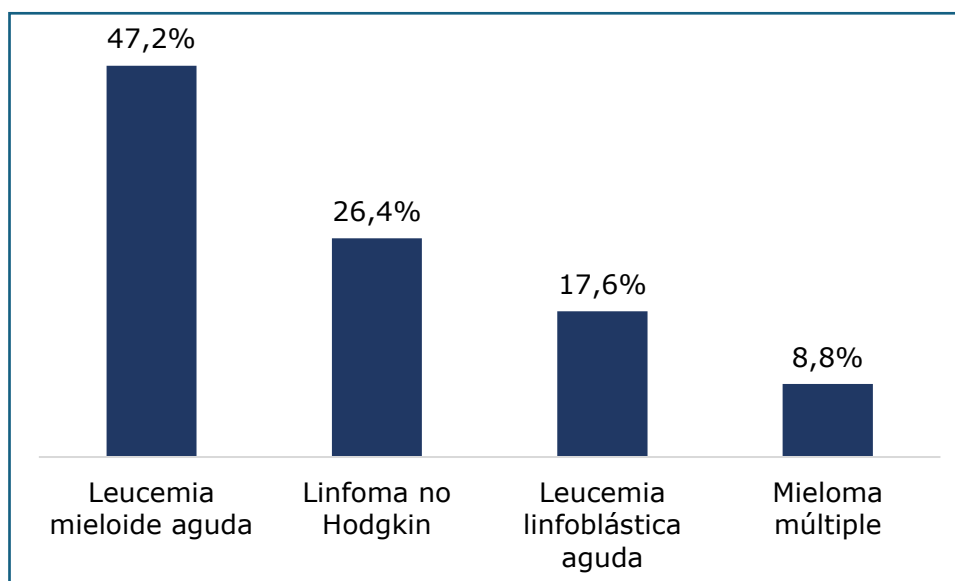
RESULTADOS

Durante el período de estudio se identificaron 253 pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales 47 presentaron al menos un episodio de EFI. Tras la exclusión de 13 casos por falta de datos clínicos o microbiológicos relevantes, la cohorte final quedó conformada por 34 pacientes.

La media de edad fue de 48 ± 12 años y predominó el sexo femenino (64,8%). El 35,2% de los pacientes tenía antecedente

Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron la leucemia mieloide aguda (47,2%) y el linfoma no Hodgkin (26,4%) (figura 1).

Figura 1. Distribución porcentual de los principales tipos de neoplasias hematológicas en pacientes con enfermedades fúngicas invasivas (n 34)



Los estadios clínicos más frecuentes al momento del diagnóstico de la EFI fueron el debut de la neoplasia hematológica (32,8%) y la recaída de la enfermedad de base (24,1%) (figura 2).

En cuanto a los factores predisponentes para EFI, los más frecuentes fueron el uso reciente de antimicrobianos (73,5%), la quimioterapia en los últimos 30 días (67,6%) y la presencia de catéter venoso central (61,7%) (figura 3).

Figura 2. Distribución porcentual de los estadios clínicos de la enfermedad hematológica al momento del diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva (n 34)

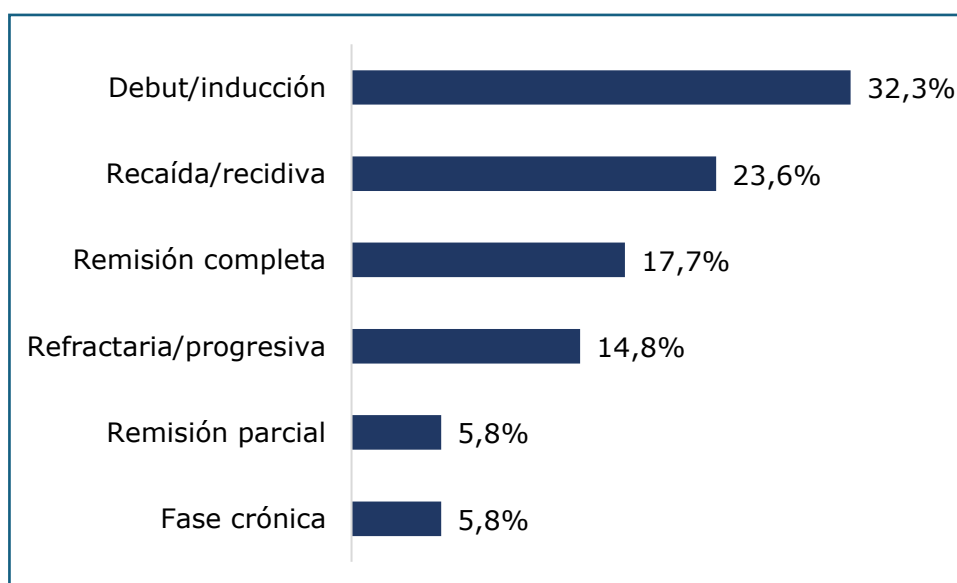
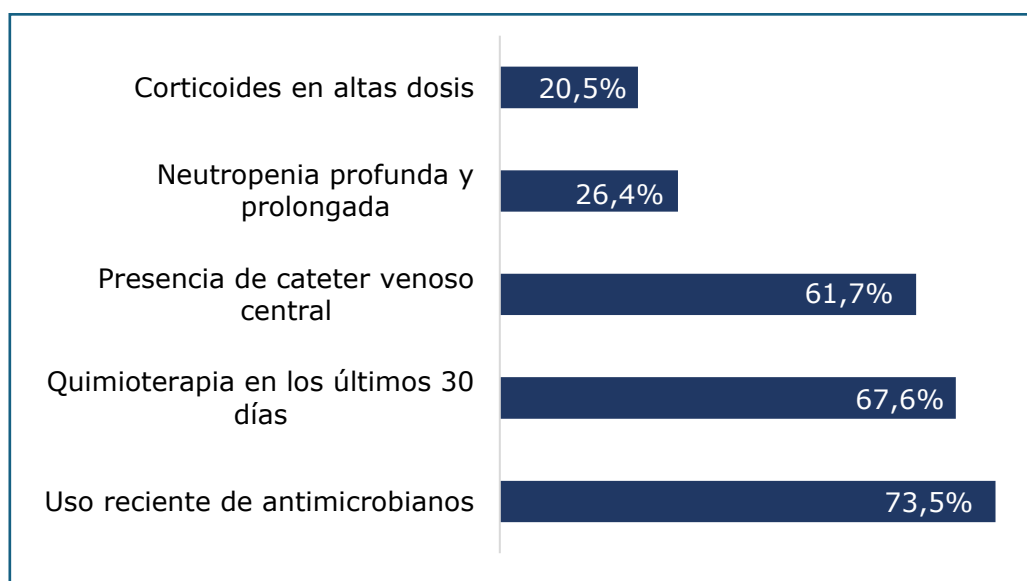


Figura 3. Factores predisponentes para enfermedades fúngicas invasivas



La neutropenia profunda y prolongada se observó en 26,4% de la cohorte, con mayor frecuencia en casos de EFI por hongos filamentosos que por los levaduriformes (30,4% vs. 18,1%; $p = 0,07$). La mediana de duración de neutropenia hasta el diagnóstico de EFI fue de 21 días (RIC: 10,5–34,5).

En relación con la etiología de las enfermedades fúngicas invasivas (EFI), la forma más frecuente fue la aspergilosis pulmonar, presente en el 61,7% de los casos, seguida por fungemias por especies del género *Candida* (26,4%). En todos los casos de afectación pulmonar se aisló *Aspergillus* sp. También se identificaron dos casos de mucormicosis rinosinusal, con diagnóstico mediante cultivo de biopsias sinusales (tabla 2). No se registraron infecciones con compromiso pulmonar y rinosinusal simultáneo.

Tabla 2. Etiología y localización anatómica de las enfermedades fúngicas invasivas. Se incluyen los agentes micóticos identificados y su frecuencia relativa según el sitio de afectación (n 34)

Localización	Etiologías	n (%)
Pulmonar	<i>Aspergillus</i> sp	21 (61,7)
Fungemia	<i>C. parapsilosis</i>	3 (8,8)
	<i>C. albicans</i>	3 (8,8)
	<i>C. tropicalis</i>	2 (5,8)
	<i>C. glabrata</i>	1 (2,9)
	<i>Fusarium solani</i>	1 (2,9)
Rinosinusal	<i>Rhizopus oryzae</i>	1 (2,9)
Diseminado	<i>H. capsulatum</i>	2 (5,8)

Se identificaron 21 pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva, de los cuales 5 fueron categorizados como aspergilosis probada y 16 como aspergilosis probable. La tabla 3 resume los criterios aplicados para cada paciente.

El abordaje diagnóstico incluyó estudios imagenológicos en la totalidad de los casos, destacándose la realización de tomografía computada de tórax en el 73,5%, tomografía de senos paranasales en el 41,1% y ecografía abdominal en el 58,8%.

Tabla 3. Criterios diagnósticos aplicados en los 21 casos de aspergilosis invasiva

Caso	Galactomanano en suero	Galactomanano en BAL	Hemocultivo	TAC tórax	Hallazgos radiológicos	Clasificación MSGERC
P001	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Infiltrado + vidrio esmerilado	Probable
P002	Positivo	No realizado	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P003	Positivo	Positivo	Positivo	Sí	Nódulos múltiples	Probada
P004	Positivo	Negativo	Negativo	Sí	Vidrio esmerilado	Probable
P005	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Infiltrado + signo del halo	Probable
P006	Positivo	No realizado	Positivo	Sí	Nódulos múltiples	Probada
P007	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P008	Positivo	Positivo	Positivo	Sí	Signo del halo	Probada
P009	Positivo	Negativo	Negativo	Sí	Vidrio esmerilado	Probable
P010	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P011	Positivo	No realizado	Negativo	Sí	Nódulos múltiples	Probable
P012	Positivo	Positivo	Positivo	Sí	Lesión cavitada	Probada
P013	Positivo	Negativo	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P014	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Vidrio esmerilado	Probable
P015	Positivo	No realizado	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P016	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Signo del halo	Probable
P017	Positivo	Positivo	Positivo	Sí	Nódulos múltiples	Probada
P018	Positivo	No realizado	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P019	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Vidrio esmerilado	Probable
P020	Positivo	Positivo	Negativo	Sí	Infiltrado	Probable
P021	Positivo	Positivo	Positivo	Sí	Lesión cavitada	Probada

BAL: lavado broncoalveolar; TAC: tomografía; MSGERC: Grupo de Estudio de Micosis de la Sociedad Médica de Enfermedades Infecciosas

En los casos de aspergilosis pulmonar, los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron infiltrados alveolares (71,4%), patrón en vidrio esmerilado (57,1%), nódulos múltiples (28,5%) y signo del halo (14,2%). En los casos de compromiso rinosinusal, se observó engrosamiento mucoso de cornetes en el 100% y ocupación completa del seno en el 50%.

Al comparar los métodos diagnósticos utilizados en los casos de aspergilosis invasiva, se observó una frecuencia de positividad del galactomanano en suero del 82,3%. En el lavado broncoalveolar (BAL), la positividad fue del 44,7%.

Los hemocultivos resultaron positivos en 19% de los casos. La combinación de galactomanano en suero y BAL fue positiva en 33,3% de los casos, mientras que la positividad exclusiva en BAL se observó en 9,5%.

En cuanto al tratamiento antifúngico, el 85,2% de los pacientes recibió voriconazol, siendo éste el agente de elección en todos los casos de aspergilosis pulmonar (figura 4). No obstante, el 35,2% de estos pacientes recibió anfotericina B como terapia inicial, debido a la falta de disponibilidad de voriconazol en farmacia institucional al momento del diagnóstico.

La formulación más utilizada fue anfotericina B desoxicolato, administrada a dosis de 50 mg cada 24 horas, seleccionada por disponibilidad, aunque presenta mayor incidencia de efectos adversos, especialmente nefrotoxicidad, en la experiencia local. El cambio a voriconazol se realizó una vez restablecido el stock, conforme a protocolos institucionales.

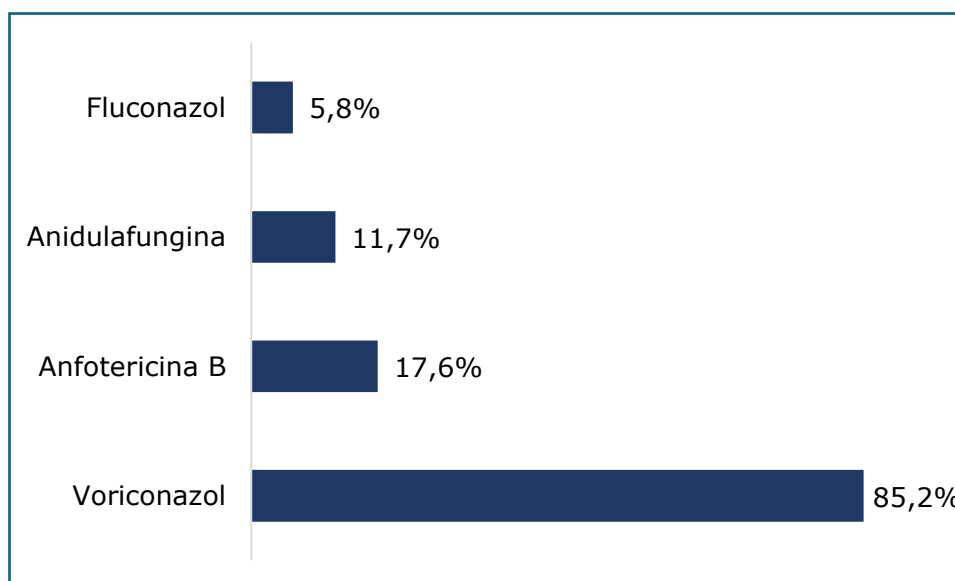
En cuanto a la terapia de mantenimiento en los pacientes con aspergilosis pulmonar (n = 21), el paso desde la inducción con voriconazol o anfotericina B hacia un esquema de mantenimiento se concretó en el 90,5% de los casos (tabla 4). El agente más utilizado en esta fase fue voriconazol oral, administrado a dosis de 200 mg cada 12 horas, ajustado según función hepática y niveles plasmáticos cuando estaban disponibles. La duración promedio del tratamiento fue de 12 semanas (rango 6–24 semanas), dependiendo de la evolución clínica, radiológica y del estado inmunológico del paciente.

Tabla 4. Terapia antifúngica en fase de mantenimiento de los casos de aspergilosis pulmonar (n 21)

Terapia de mantenimiento	n	%	Duración promedio
Voriconazol oral	19	90,5	12 semanas
Itraconazol oral	1	4,8	10 semanas
Sin mantenimiento	1	4,8	—

En un caso (4,8%), se utilizó itraconazol oral como terapia de mantenimiento, debido a intolerancia gastrointestinal al voriconazol. No se registraron eventos adversos graves durante esta fase, y en todos los casos se realizó seguimiento clínico y radiológico mensual.

Figura 4. Agentes antifúngicos utilizados en el tratamiento de las enfermedades fúngicas invasivas (n 34)



En los casos con seguimiento microbiológico disponible (n = 16), se evaluó el tiempo de resolución microbiológica tras el inicio del tratamiento antifúngico. La negativización del galactomanano sérico se observó en un promedio de 42 días (rango 21–84 días), mientras que los hemocultivos positivos se negativizaron en un promedio de 14 días (rango 7–28 días).

La resolución microbiológica fue más lenta en pacientes con neutropenia persistente, enfermedad pulmonar extensa o retraso en el inicio del tratamiento dirigido. En los casos con seguimiento completo, la negativización microbiológica mostró una correlación positiva significativa con la mejoría clínica ($r = 0,78$ $p < 0,001$) y radiológica ($r = 0,82$, $p < 0,001$).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 17,6%, con predominio de casos de aspergilosis invasiva como etiología principal (83,3%), todos ellos en asociación con tuberculosis pulmonar (80%) o intestinal (20%). No se registraron fallecimientos entre los pacientes con EFI por otras causas.

DISCUSIÓN

Las EFI en pacientes hematooncológicos representan una amenaza creciente en términos de morbilidad y mortalidad, especialmente en contextos donde la infraestructura diagnóstica y terapéutica es limitada⁽¹⁴⁾. En concordancia con series internacionales, las EFI más frecuentes fueron la aspergilosis invasiva pulmonar y las candidemias, con predominancia de *Aspergillus sp.* y *Candida parapsilosis* como agentes etiológicos principales^(13,14). El predominio de *C. parapsilosis* ha sido también documentado en Latinoamérica, donde esta especie se asocia a dispositivos intravasculares y nutrición parenteral, condiciones frecuentes en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas⁽¹⁵⁾.

La frecuencia de EFI en pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoma no Hodgkin observadas en esta cohorte refuerzan su alta vulnerabilidad, particularmente en fases de inducción o recaída, coincidiendo con periodos de neutropenia profunda y sostenida⁽¹⁶⁾. La

inmunosupresión asociada a quimioterapia, el uso de corticoides, la exposición reciente a antimicrobianos de amplio espectro y la presencia de catéteres centrales fueron factores consistentemente presentes en los casos documentados, en línea con lo descrito en estudios multicéntricos^(17,18).

El abordaje diagnóstico fue integral, combinando métodos imagenológicos, serológicos y microbiológicos. Los resultados obtenidos confirman la alta utilidad del galactomanano en suero como herramienta diagnóstica en pacientes inmunocomprometidos, con una tasa de positividad del 82,3%. Esta elevada sensibilidad respalda su inclusión como prueba de primera línea en contextos de sospecha de aspergilosis invasiva. En contraste, la positividad del galactomanano en lavado broncoalveolar (BAL) fue menor (44,7%), lo que podría estar influenciado por limitaciones logísticas en la realización del procedimiento, así como por el momento de la toma de muestra en relación con la evolución clínica. La baja frecuencia de positividad de los hemocultivos (19%) coincide con lo reportado en la literatura sobre su escasa sensibilidad en infecciones fúngicas invasivas, especialmente en pacientes con compromiso pulmonar, donde la carga fúngica circulante suele ser baja⁽¹⁹⁾.

La combinación de galactomanano en suero y BAL permitió aumentar la sensibilidad diagnóstica en un tercio de los casos (33,3%), lo que sugiere que el abordaje multimodal mejora la capacidad de detección. En cambio, la positividad exclusiva en BAL fue poco frecuente (9,5%), lo que refuerza la necesidad de integrar biomarcadores séricos con estudios imagenológicos y microbiológicos para una clasificación más precisa de la aspergilosis invasiva en pacientes hematooncológicos.

En este estudio, los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron infiltrados alveolares y vidrio esmerilado, mientras que el típico "*halo sign*" fue poco común, lo que coincide con estudios que describen presentaciones atípicas de aspergilosis en pacientes no neutropénicos o con inmunosupresión prolongada^(20,21).

El tratamiento antifúngico más utilizado fue voriconazol, en concordancia con las guías internacionales para el manejo de aspergilosis invasiva⁽²²⁾. Sin embargo, en algunos casos se evidenció retraso en la administración del tratamiento óptimo por problemas de disponibilidad hospitalaria, debiendo iniciarse terapia con anfotericina B.

La correlación observada entre la negativización microbiológica y la mejoría clínica y radiológica progresiva en los casos con seguimiento completo coincide con reportes previos que sugieren una asociación entre la carga fúngica y la evolución terapéutica en aspergilosis pulmonar⁽²³⁾. La resolución más lenta en pacientes con neutropenia persistente, enfermedad pulmonar extensa o retraso en el inicio del tratamiento dirigido podría reflejar una interacción multifactorial entre el estado inmunológico, la extensión de la infección y el momento de intervención terapéutica. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de considerar variables clínicas y microbiológicas en conjunto al evaluar la respuesta al tratamiento⁽¹⁷⁾.

La transición hacia terapia de mantenimiento en el 90,5% de los pacientes con aspergilosis pulmonar refleja una práctica consolidada en el manejo prolongado de esta infección⁽²¹⁾. Voriconazol oral fue el agente predominante, administrado a dosis estándar y ajustado según función hepática y niveles plasmáticos, en línea con las recomendaciones internacionales⁽¹⁹⁾. La

duración promedio de 12 semanas, modulada por evolución clínica, radiológica e inmunológica, evidencia una estrategia individualizada y flexible.

El uso de itraconazol en un caso por intolerancia gastrointestinal al voriconazol destaca la importancia de contar con alternativas terapéuticas, especialmente en pacientes con comorbilidades. La ausencia de eventos adversos graves durante esta fase y el seguimiento mensual refuerzan la seguridad del esquema utilizado y la eficacia del monitoreo clínico-radiológico ⁽¹⁷⁾.

La mortalidad intrahospitalaria observada fue de 17,6%, concentrada en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva. Esta cifra es comparable a la reportada en series europeas y latinoamericanas, donde la mortalidad atribuible a EFI en receptores de TPH oscila entre el 15% y el 25%^(13,23). En contraste, no se observaron fallecimientos entre los pacientes con EFI causadas por otros agentes fúngicos, lo que podría indicar una menor agresividad clínica o una respuesta terapéutica más efectiva en estos casos.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de implementar estrategias locales de vigilancia micológica, estandarizar protocolos de profilaxis antifúngica según riesgo y garantizar el acceso oportuno a métodos diagnósticos y terapéuticos. Asimismo, resulta clave generar conciencia institucional sobre el impacto de estas infecciones y promover la formación continua del personal sanitario en su abordaje.

Las limitaciones del estudio son las inherentes a su diseño. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, lo que puede limitar la generalización de los resultados a otros contextos hospitalarios. Además, no se contó con datos sobre la sensibilidad in vitro

de los aislamientos fúngicos ni con el monitoreo terapéutico de antifúngicos (niveles plasmáticos), herramientas que habrían permitido interpretar con mayor precisión el éxito o fracaso del tratamiento. Tampoco fue posible documentar de forma sistemática el tiempo entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento antifúngico, un factor crítico en el pronóstico. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos obtenidos aportan información valiosa sobre el perfil clínico y microbiológico de las EFI en pacientes hematooncológicos en Paraguay, y sientan las bases para futuras investigaciones multicéntricas o prospectivas.

En conclusión, las enfermedades fúngicas invasivas constituyen una complicación frecuente y potencialmente grave en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente durante fases de intensa inmunosupresión. En esta cohorte paraguaya, la aspergilosis pulmonar invasiva y las candidemias por *Candida parapsilosis* fueron las formas más comunes de EFI, asociadas principalmente a neutropenia profunda, uso de antimicrobianos de amplio espectro y presencia de dispositivos vasculares.

El abordaje diagnóstico combinó métodos imagenológicos, serológicos y microbiológicos, permitiendo establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos; sin embargo, persistieron limitaciones relacionadas con el acceso a pruebas de alta sensibilidad. Voriconazol fue el antifúngico más empleado, aunque su disponibilidad restringida condicionó demoras en el inicio del tratamiento en algunos pacientes.

Los hallazgos obtenidos refuerzan la necesidad de implementar programas institucionales de vigilancia micológica, mejorar el acceso al diagnóstico oportuno y optimizar las estrategias de profilaxis en función del riesgo individual. Asimismo,

resaltan la importancia de generar evidencia local que oriente la toma de decisiones clínicas y sanitarias en contextos similares de América Latina.

Finalmente, este estudio sienta las bases para futuras investigaciones prospectivas que profundicen en el impacto del inicio precoz del tratamiento antifúngico, el papel de las coinfecciones como factores pronósticos, y la validación de nuevas herramientas diagnósticas adaptadas a entornos con recursos limitados.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este estudio.

Contribución de los autores

Miguel Ángel Montiel Alfonso: concepción del estudio, recolección de datos, análisis estadístico, redacción del manuscrito. Carim Pedro Bittar Duarte: análisis microbiológico, interpretación de resultados, revisión crítica del manuscrito. Lenis Aleli Orué Figueredo, José Sebastián Giménez Fretes, Juan Amílcar Ventura Bordón: apoyo en recolección de datos clínicos, elaboración de tablas y figuras. Victoria Anahí Fretes Bareiro: revisión bibliográfica, apoyo en discusión y referencias. Claudia Patricia Quintana González: supervisión metodológica, revisión final del manuscrito. Diego Brizuela Aquino, María Gricelda Prieto Fariña, María Gabriela González Ferreira: colaboración en análisis clínico, revisión de resultados y aprobación de la versión final. Todos los autores aprueban la versión final del manuscrito y se hacen responsables de su contenido.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento externo. Fue realizado con recursos institucionales del Hospital Central del Instituto de Previsión Social y apoyo académico de la Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.

Disponibilidad de datos

Los datos utilizados en este estudio están disponibles en:

https://www.revistaspmi.org.py/bd/2026/31_base_de_datos.xlsx

Revisión por pares

Este artículo fue evaluado mediante proceso de revisión por pares a doble ciego, acorde a las políticas de transparencia editorial de la revista. Los revisores autorizaron que sus nombres y dictámenes fueran publicados. Las observaciones y comentarios emitidos por los revisores fueron considerados por los autores, quienes aplicaron las modificaciones necesarias a la versión final publicada. Los dictámenes de los revisores pueden consultarse en el siguiente enlace: https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/31_dictamenes.pdf

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 10];52(4):e56-93. Available from: doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
2. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SCA, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. Mycoses [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];62(9):716-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254420/>
3. Oberoi JK, Sheoran L, Sagar T, Saxena S. Invasive fungal infections in hemato-oncology. Indian J Med Microbiol [Internet].

- 2023 [cited 2024 Jun 10]; 44:100353. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37356843/> Subscription required
4. Baliga S, Yadav S, Sagdeo P, Balakrishnan C. Invasive fungal infection in ANCA-associated vasculitis: Between the Devil and Deep blue sea. Case series and review of the literature. Clin Rheumatol [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10];43(2):785-97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37798405/> Subscription required
5. Salmanton-García J, Koehler P, Grothe JH, Mellinghoff SC, Sal E, Simon M, et al. The Cologne ECMM Excellence Center: A two-year analysis of external consultation service for invasive fungal infections. Mycopathologia [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10];189(2):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38466469/>
6. Brizuela Centurión AM, Martí Ruiz ACM, Fusillo Montanaro JD, Oleynick Goncalves AF; Ayala Careaga JB. Aislamiento de gérmenes oportunistas en pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos. Rev salud publica Parag [Internet]. 2023 [citado 10 Jun 2024];13(1):35-9. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.18004/rspp.2023.abril.05>
7. Arriola A, Arbo A. Factores de riesgo potenciales en infecciones sistémicas por Candida spp. Rev Inst Med Trop [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2024];15(2):5-12. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.18004/imt/2020.15.2.5>
8. Aldama Caballero A, Acosta Sens R, Rivelti V, Insaurrealde S, Mendoza de Sánchez G, Celías L. Aspergilosis diseminada con importante afectación cutánea. An Fac Cienc Méd (Asunción) [Internet]. 2016 [citado 10 Jun 2024];49(2):87-96. Disponible en: doi: [https://doi.org/10.18004/anales/2016.049\(02\)87-096](https://doi.org/10.18004/anales/2016.049(02)87-096)
9. Aluán A, Aguayo D, Pérez Bejarano D. Aspergilosis invasiva de vías aéreas. Rev Nac (Itaiguá) [Internet]. 2023 [citado 10 Jun 2024];15(2):93-6. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.18004/rdn2023.dic.02.093.096>
10. Rivaldi Montenegro FB, Rodríguez Leiva RR, Gill Oliveira J, Jatchuk Luchuk AM, Barreto Ríos MN. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes hematológicos con aspergilosis pulmonar en Clínica Médica del Instituto de Previsión Social -Hospital Central. Año 2016 a 2018. Rev Inst Med Trop [Internet]. 2021 [citado 10 Jun 2024];16(2):61-9. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.18004/imt/2021.16.2.61>
11. Guinea J, Bouza E. Current challenges in the microbiological diagnosis of invasive aspergillosis. Mycopathologia [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 10];178(5-6):403-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947167/> Subscription required
12. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 10];27(3):490-526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982319/>
13. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 10];20(6):872-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631738/>
14. Posteraro B, De Carolis E, Criscuolo M, Ballanti S, De Angelis G, Del Principe MI, et al. Candidaemia in haematological malignancy patients from a SEIFEM study: Epidemiological patterns according to

antifungal prophylaxis. *Mycoses* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 10];63(9):900-10. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531854/>

15. Gatti M, Rinaldi M, Ferraro G, Toschi A, Caroccia N, Arbizzani F, et al. Breakthrough invasive fungal infections in liver transplant recipients exposed to prophylaxis with echinocandins vs other antifungal agents: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 10];64(11):1317-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387004/>

16. Jebari M, Mtibaa L, Ghedira H, Baccouchi N, Zriba S, Msadek F, Jemli B. Invasive fungal infection in patients with hematologic malignancies: epidemiology and prognostic factors. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10];48:130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39525547/>

17. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jun 10];63(4):e1-e60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365388/>

18. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 10];162(2):81-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599346/> Subscription required

19. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study.

Haematologica [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 10];95(4):644-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850903/>

20. Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 10];20 [Suppl 3]:1-4. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606200/>

21. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 10];24 [Suppl 1]:e1-e38. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544767/>

22. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 10];25(2):398-403. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319061/> Subscription required

23. Alkan A, Buyukasik Y, Uzun O, Demir AU, Coplu L. Invasive fungal infections in patients with acute leukemia: A retrospective cohort study at a tertiary-care hospital. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10];103(40):e39959. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39465746/>