

## Apéndice 1

Lima Perú 3-5 de septiembre de 2019



### IV ENCUENTRO DEL FORO GLOBAL DE INFECCIÓN FÚNGICA CARGA DE INFECCIONES FÚNGICAS GRAVES EN AMÉRICA LATINA

95/95  
BY 2025



## Carga de infecciones fúngicas severas en América Latina

Los métodos clásicos de diagnóstico como la microscopía, la histopatología y el cultivo convencional no son buenas herramientas para diagnosticar las infecciones fúngicas graves. En los últimos años, se han desarrollado métodos diagnósticos rápidos y sensibles por lo que actualmente es posible diagnosticar, con exactitud, la mayoría de estas infecciones fúngicas graves. El resultado habitual de las infecciones agudas no tratadas es la muerte del paciente. En el caso de las crónicas, la persistencia durante años de la enfermedad ocasiona una gran morbilidad y si no se administra tratamiento la evolución natural es hacia la muerte del paciente. En la mayoría de los países, la “brecha diagnóstica” es grande y los programas de vigilancia escasos. Por estas razones, la incidencia y prevalencia, denominada en conjunto carga de enfermedad, de las infecciones fúngicas más graves se desconoce.

Este documento ofrece las estimaciones por país de la carga de enfermedad de las infecciones fúngicas graves más importantes en América Latina. Se ha utilizado información sobre las patologías de base y la metodología utilizada es consistente. Además, se han incluido los datos de todas las publicaciones locales accesibles. El propósito de este documento es ofrecer un soporte epidemiológico, que sirva para planificar la introducción de las pruebas diagnósticas y el consiguiente tratamiento antifúngico en toda América Latina. Las estimaciones recogidas en este documento son, como su nombre indica, estimaciones, y, por tanto, no son precisas. Los cambios temporales son inevitables, principalmente debidos a la influencia que la práctica médica ejerce en la frecuencia de las enfermedades subyacentes que favorecen la aparición de las infecciones fúngicas graves, así como a la emergencia de la resistencia a los antifúngicos y la ocurrencia de brotes.



95/95  
BY 2025

# Infecciones fúngicas relacionadas con el VIH

## Meningitis criptocócica

La infección criptocócica se adquiere por inhalación, produciendo, de forma ocasional, nódulos pulmonares o neumonía. Con mayor frecuencia, el cuadro clínico es una meningitis, especialmente en pacientes que viven con el VIH, pero también en otras personas inmunodeprimidas y raramente en personas sin déficit inmunitario conocido.

En la siguiente tabla se ha estimado el número de casos de meningitis criptocócica en cada país de América Latina. Se ha asumido lo siguiente:

1. Los pacientes que viven con el VIH con menos de 200 CD4/ $\mu$ L y no reciben terapia antiretroviral (TARV) están en riesgo. Se ha asumido que tras 7 años viviendo con el VIH, el recuento de CD4 es menor 200/ $\mu$ L. Se ha agregado un 15% adicional para incluir los que acaban de iniciar el tratamiento antiretroviral y los que no lo cumplen. El porcentaje de venezolanos en tratamiento antiretroviral corresponde al año 2016.
2. Se han utilizado las estadísticas de ONUSIDA del 2017 para el VIH.
3. La proporción de pacientes con antígeno criptocócico positivo con recuentos de CD4 menores de 200/ $\mu$ L se han obtenido de las siguientes fuentes: Rajasingham (2017), Riera (2018) para Argentina, Borges (2019) para Brasil y datos no publicados para Guatemala (Samayoa) que han sido aplicados para América Central y Venezuela, pero no para México.
4. Según una publicación de Colombia (Noguera, 2019), el 76% de los casos ocurren en pacientes con VIH.
5. Según un estudio internacional reciente de Argentina, Brasil, Chile, Honduras y México (Crabtree Ramirez, 2017) la mortalidad es del 40%

## Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

*Pneumocystis jirovecii* es un patógeno pulmonar que afecta solo a los humanos. El primer contagio sucede en etapas tempranas de la vida, pero éstos se repiten frecuentemente. Como no se consigue una inmunidad duradera, los pacientes inmunodeprimidos son susceptibles a la infección por nuevos genotipos. Este microorganismo no se ha conseguido cultivar en medios convencionales y, por tanto, es diagnosticado mediante microscopía, PCR en muestras respiratorias, o mediante la detección de  $\beta$ -D-1,3 glucano circulante. Con frecuencia, los pacientes tienen hallazgos característicos en las imágenes del escáner de tórax. La profilaxis con cotrimoxazol es efectiva, pero la protección no es completa. En pacientes que viven con el VIH y reciben un buen tratamiento para la infección, la tasa de supervivencia es del 70-90%, pero solo del 50% en pacientes no-VIH. En pacientes que viven con el VIH, la adición de corticosteroides reduce la mortalidad, pero no en personas sin VIH.

En pacientes latinoamericanos adultos que viven con el VIH, la PCP tiene una incidencia variable – de 5,9 a 55% (Calderon, 2013). Algunos estudios se realizaron al diagnóstico del VIH, otros en pacientes con síntomas respiratorios y otros en series de autopsias. Los estudios que reportan tasas para todos los pacientes hospitalizados son más útiles para las estimaciones que se han realizado, y por tanto se han incluido los realizados por: Villais-Keever (2001) (México – 24,8%), Perez (2005) (Argentina – 9,4%), Neres Norberg (2009) (Brasil – 26,3%), Soares (2008) (Brasil – 22,2%), Diaz (2018) (Brasil – 10,8%). Este último fue un estudio prospectivo realizado en el sudoeste de Goias, Brasil en pacientes con VIH

bajo seguimiento; por lo tanto, la incidencia del 10,8% se refiere a pacientes con historia de tratamiento antiretroviral más que a recién diagnosticados.

En la tabla de más abajo se recogen los casos estimados de PCP por país en pacientes VIH-positivos y VIH-negativos. Se asume lo siguiente:

1. Se usaron cifras de VIH de ONUSIDA de 2017.
2. Los pacientes que viven con el VIH con menos de 200 CD4/ $\mu$ L y no reciben terapia antiretroviral están en riesgo. Se ha asumido que tras 7 años viviendo con el VIH, el recuento de CD4 es menor 200/ $\mu$ L. Se ha agregado un 15% adicional para incluir los que acaban de iniciar el tratamiento antiretroviral y los que no lo cumplen;
3. Tras el cálculo de la media de los estudios antes mencionados, se asume que el 22% de los pacientes recientemente diagnosticados de VIH y bajos recuentos de CD4 desarrollan PCP;
4. La experiencia del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel de Venezuela con 30 pacientes con PCP, indica que el 60% tiene enfermedades subyacentes diferentes del VIH (Panizo, 2008);
5. En pacientes VIH-positivos la mortalidad es del 30% y del 50% en VIH-negativos.

**Tabla 1.** Ver página 4

**Tabla 2.** Ver página 5

Puede encontrar más información en:  
[www.gaffi.org/media/fact-sheets](http://www.gaffi.org/media/fact-sheets)

**Tabla 1.** Casos de meningitis criptocócica en América Latina.

| País                 | Total de VIH     | % en TARV | VIH sin TARV   | Población VIH en riesgo 15% * | CrAg % <100 CD4 | Casos de CM VIH | CM total      | Muertes (40%) |
|----------------------|------------------|-----------|----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| Argentina            | 140.000          | 61        | 55.000         | 9.036                         | 8               | 732             | 981           | 392           |
| Bolivia              | 2.000            | 44        | 12.100         | 1.988                         | 5               | 97              | 131           | 52            |
| Brasil               | 900.000          | 66        | 310.000        | 50.929                        | 8               | 4.023           | 5.391         | 2.157         |
| Chile                | 71.000           | 63        | 26.000         | 4.271                         | 5               | 209             | 280           | 112           |
| Colombia             | 160.000          | 73        | 50.000         | 8.214                         | 7               | 581             | 778           | 311           |
| Costa Rica           | 15.000           | 49        | 7.800          | 1.281                         | 9               | 118             | 158           | 63            |
| Cuba                 | 31.000           | 75        | 9.000          | 1.479                         | 5               | 72              | 97            | 39            |
| República Dominicana | 70.000           | 56        | 31.000         | 5.093                         | 5               | 250             | 334           | 134           |
| Ecuador              | 44.000           | 57        | 19.000         | 3.121                         | 5               | 153             | 205           | 82            |
| El Salvador          | 25.000           | 47        | 13.000         | 2.136                         | 9               | 196             | 263           | 105           |
| Guatemala            | 47.000           | 43        | 27.000         | 4.436                         | 9               | 408             | 547           | 219           |
| Honduras             | 23.000           | 50        | 11.000         | 1.807                         | 9               | 166             | 223           | 89            |
| México               | 230.000          | 70        | 70.000         | 11.500                        | 5               | 564             | 755           | 302           |
| Nicaragua            | 9.400            | 53        | 4.409          | 724                           | 5               | 35              | 48            | 19            |
| Panamá               | 26.000           | 54        | 12.000         | 1.971                         | 9               | 181             | 243           | 97            |
| Paraguay             | 21.000           | 40        | 12.500         | 2.054                         | 5               | 101             | 135           | 54            |
| Perú                 | 79.000           | 73        | 21.000         | 3.450                         | 4               | 124             | 166           | 67            |
| Uruguay              | 14.000           | 58        | 5.900          | 969                           | 5               | 47              | 64            | 25            |
| Venezuela            | 120.000          | 61        | 46.800         | 7.689                         | 9               | 707             | 948           | 379           |
| <b>Total</b>         | <b>2.047.400</b> |           | <b>743.509</b> | <b>122.148</b>                |                 | <b>8.766</b>    | <b>11.747</b> | <b>4.699</b>  |

\* El 15% corresponde a pacientes que no cumplen el tratamiento, los que acaban de iniciar el tratamiento antiretroviral y los que el VIH ha desarrollado resistencia a este.

Tabla 2. PCP en América Latina

| País                 | Total de VIH     | % en TARV | VIH sin TARV   | Población VIH en riesgo 15% * | Riesgo de PCP 22% | No-VIH        | Total         | Muertes       |
|----------------------|------------------|-----------|----------------|-------------------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| Argentina            | 140.000          | 61        | 55.000         | 9.036                         | 1.988             | 2.982         | 4.970         | 2.087         |
| Bolivia              | 2.000            | 44        | 12.100         | 1.988                         | 445               | 668           | 1.113         | 468           |
| Brasil               | 900.000          | 66        | 310.000        | 50.929                        | 11.060            | 16.590        | 27.649        | 11.613        |
| Chile                | 71.000           | 63        | 26.000         | 4.271                         | 949               | 1.424         | 2.374         | 997           |
| Colombia             | 160.000          | 73        | 50.000         | 8.214                         | 1.561             | 2.342         | 3.903         | 1.639         |
| Costa Rica           | 15.000           | 49        | 7.800          | 1.281                         | 276               | 415           | 691           | 290           |
| Cuba                 | 31.000           | 75        | 9.000          | 1.479                         | 280               | 420           | 700           | 294           |
| República Dominicana | 70.000           | 56        | 31.000         | 5.093                         | 1.113             | 1.670         | 2.783         | 1.169         |
| Ecuador              | 44.000           | 57        | 19.000         | 3.121                         | 684               | 1.026         | 1.710         | 718           |
| El Salvador          | 25.000           | 47        | 13.000         | 2.136                         | 479               | 718           | 1.197         | 503           |
| Guatemala            | 47.000           | 43        | 27.000         | 4.436                         | 968               | 1.452         | 2.421         | 1.017         |
| Honduras             | 23.000           | 50        | 11.000         | 1.807                         | 416               | 623           | 1.039         | 436           |
| México               | 230.000          | 70        | 70.000         | 11.500                        | 2.494             | 3.741         | 6.235         | 2.619         |
| Nicaragua            | 9.400            | 53        | 4.409          | 724                           | 160               | 240           | 399           | 168           |
| Panamá               | 26.000           | 54        | 12.000         | 1.971                         | 432               | 648           | 1.081         | 454           |
| Paraguay             | 21.000           | 40        | 12.500         | 2.054                         | 455               | 683           | 1.139         | 478           |
| Perú                 | 79.000           | 73        | 21.000         | 3.450                         | 771               | 1.156         | 1.927         | 809           |
| Uruguay              | 14.000           | 58        | 5.900          | 969                           | 213               | 319           | 531           | 223           |
| Venezuela            | 120.000          | 61        | 46.800         | 7.689                         | 1.691             | 2.537         | 4.229         | 1.776         |
| <b>Total</b>         | <b>2.047.400</b> |           | <b>731.438</b> | <b>120.165</b>                | <b>26.436</b>     | <b>39.654</b> | <b>66.091</b> | <b>27.758</b> |

\* El 15% corresponde a pacientes que no cumplen el tratamiento, los que acaban de iniciar el tratamiento antiretroviral y los que el VIH ha desarrollado resistencia a este.



### Histoplasmosis diseminada en pacientes que viven con el VIH

En áreas endémicas, la histoplasmosis diseminada es una causa de infección fúngica cada vez más reconocida en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH. El escudo de las Guayanas y Guatemala son áreas hiperendémicas (Medina, 2017). Solamente Chile, Paraguay y Uruguay son áreas de baja endemicidad. La mortalidad de esta infección es elevada.

La histoplasmosis pulmonar es similar a la tuberculosis. La forma diseminada de la histoplasmosis, que suele afectar a pacientes que viven con el VIH, se puede presentar con lesiones en la piel que al poder ser biopsiadas con facilidad, son útiles para el diagnóstico. Con frecuencia, los síntomas gastrointestinales son prominentes en la histoplasmosis diseminada, a diferencia de la tuberculosis. La pancitopenia es más profunda que en otros pacientes con enfermedad avanzada por el VIH. En el 95-100% de los pacientes con histoplasmosis diseminada, se detecta el antígeno de *Histoplasma* en orina, mientras que en suero solo en el 80% (Nacher, 2018). Otras formas alternativas para establecer el diagnóstico incluyen la biopsia de médula ósea o de piel, hemocultivo lámina de sangre periférica (40% de sensibilidad) y PCR. El cultivo es de baja sensibilidad y muy lento.

La carga y la probabilidad de mortalidad de la histoplasmosis diseminada en pacientes que viven con el VIH ha sido recientemente evaluada en América Latina (Adenis, 2018). Hemos usado estas estimaciones y las hemos aumentado con un riesgo de 3% y 5% para Cuba y República Dominicana respectivamente.

Los supuestos esenciales para generar estas estimaciones fueron tomados directamente de Adenis et al, 2018:

1. La prevalencia de la exposición a *Histoplasma* en América Latina fue evaluada mediante el análisis de 24 artículos publicados, que representan 129 estudios, con pruebas cutáneas de histoplasmina realizados en la población general.
2. Se ha asumido que la prevalencia de las pruebas cutáneas positivas para *Histoplasma* es similar en la población general y con infección por VIH.
3. La incidencia anual de histoplasmosis diseminada en pacientes con VIH se calculó para cada país y se ajustó para aquellos con  $CD4 < 200/\mu L$ .
4. Se usaron las cifras de ONUSIDA del 2012 de VIH.
5. Adenis et al describieron un intervalo de incidencia entre 30 y 70% y una mortalidad entre 20 y 60%. Aquí la incidencia estimada es del 50% y la estimación de mortalidad del 60%, asumiendo que muchos diagnósticos nunca se realizan y que la mortalidad es del 100% en esos pacientes.

**Figura 1.** Ver página 7

**Tabla 3.** Ver página 8

Puede encontrar más información en:

[www.gaffi.org/media/fact-sheets](http://www.gaffi.org/media/fact-sheets)

**Mediana de la prevalencia de la exposición  
previa a *Histoplasma capsulatum***

- >40%
- 30-40%
- 20-30%
- <20%

**Figura 1.**

**Tabla 3.** Estimaciones del número de casos de histoplasmosis diseminada y su mortalidad en pacientes que viven con el VIH en América Latina. Las estimaciones se comparan con los datos de tuberculosis.

| País                 | Total de VIH     | % en TARV | VIH sin TARV   | Población VIH en riesgo 15% * | Estimación   | Muertes 60%  | TB VIH        | Muertes      |
|----------------------|------------------|-----------|----------------|-------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Argentina            | 140.000          | 61        | 55.000         | 9.036                         | 932          | 559          | 280           | 52           |
| Bolivia              | 2.000            | 44        | 12.100         | 1.988                         | 70           | 42           | 420           | 140          |
| Brasil               | 900.000          | 66        | 310.000        | 50.929                        | 2.357        | 1.414        | 14.000        | 2.200        |
| Chile                | 71.000           | 63        | 26.000         | 4.271                         | 1            | -            | 51            | 8            |
| Colombia             | 160.000          | 73        | 50.000         | 8.214                         | 782          | 469          | 1.400         | 310          |
| Costa Rica           | 15.000           | 49        | 7.800          | 1.281                         | 89           | 53           | 61            | 10           |
| Cuba                 | 31.000           | 75        | 9.000          | 1.479                         | 44           | 27           | 98            | 12           |
| República Dominicana | 70.000           | 56        | 31.000         | 5.093                         | 255          | 153          | 1.200         | 250          |
| Ecuador              | 44.000           | 57        | 19.000         | 3.121                         | 254          | 153          | 1.200         | 390          |
| El Salvador          | 25.000           | 47        | 13.000         | 2.136                         | 330          | 198          | 220           | 29           |
| Guatemala            | 47.000           | 43        | 27.000         | 4.436                         | 1.338        | 803          | 900           | 410          |
| Honduras             | 23.000           | 50        | 11.000         | 1.807                         | 259          | 155          | 460           | 110          |
| México               | 230.000          | 70        | 70.000         | 11.500                        | 794          | 477          | 2.500         | 430          |
| Nicaragua            | 9.400            | 53        | 4.409          | 724                           | 89           | 54           | 110           | 17           |
| Panamá               | 26.000           | 54        | 12.000         | 1.971                         | 142          | 85           | 280           | 47           |
| Paraguay             | 21.000           | 40        | 12.500         | 2.054                         | 45           | 27           | 280           | 57           |
| Perú                 | 79.000           | 73        | 21.000         | 3.450                         | 346          | 208          | 2.400         | 450          |
| Uruguay              | 14.000           | 58        | 5.900          | 969                           | 24           | 14           | 130           | 20           |
| Venezuela            | 120.000          | 61        | 46.800         | 7.689                         | 1.622        | 973          | 1.200         | 330          |
| <b>Total</b>         | <b>2.047.400</b> |           | <b>743.509</b> | <b>122.148</b>                | <b>9.773</b> | <b>5.863</b> | <b>27.190</b> | <b>5.272</b> |

\* El 15% corresponde a pacientes que no cumplen el tratamiento, los que acaban de iniciar el tratamiento antiretroviral y los que el VIH ha desarrollado resistencia a este.



### Aspergilosis invasora en pacientes que viven con el VIH

En pacientes que viven con el VIH, la aspergilosis invasora es más frecuente cuando están neutropénicos o en tratamiento con corticosteroides, pero ocurre con cualquier recuento de CD4. Generalmente es una enfermedad subaguda, que ocurre durante 3-12 semanas. El diagnóstico es difícil ya que las características radiológicas y clínicas son similares a las de otras infecciones. Con frecuencia se confunde con tuberculosis, ya que la cavitación es común en las imágenes del tórax. La detección de antígeno de *Aspergillus*, posiblemente anticuerpos contra *Aspergillus* y la biopsia de pulmón son los medios habituales para establecer el diagnóstico.

Datos de series de autopsias indican que alrededor del 4% de las muertes son debidas a la aspergilosis invasora (intervalo 0-12%). En América Latina, los siguientes trabajos han evaluado la prevalencia en autopsias: 2,7% en 74 autopsias pediátricas (Drut, 1997), 3,5% en 211 autopsias en Cuba (Arteaga Hernández, 1998), 12,5% de 16 autopsias en Perú (Eza, 2006) y 0,4% en una serie de 250 autopsias en Brasil (Soeiro, 2008). En base a estos estudios se ha asumido una incidencia del 4%. Por tanto, la aspergilosis invasora es la causa de muerte en 1.354 personas con VIH (Tabla 5). Para los países con cifras incompletas en ONUSIDA, se asume que el 5% (3-8%) de los que no reciben tratamiento antiretroviral mueren al año.

### Otras infecciones fúngicas

La candidiasis esofágica es frecuente en estadios avanzados del VIH, afectando a aproximadamente el 20% de los pacientes con recuentos de CD4 <200/uL y aproximadamente 5% de aquellos bajo TARV (Smith, 1990; Buchacz, 2010). Los pacientes presentan disfagia, náuseas, vómitos, pérdida del apetito y dolor torácico. Tiene un impacto mayor en el estado nutricional de los pacientes. Puede ser recurrente. En América Latina, esto se traduce en aproximadamente 90.000 casos, 24.500 en pacientes que no están bajo TARV y 65.200 en pacientes bajo TARV. La resistencia a fluconazol ocurre en 3-7% de los aislamientos de *Candida albicans* de pacientes con VIH y se vuelve cada vez más frecuente con la terapia recurrente, por lo tanto ~4.500 pacientes podrían ser resistentes al tratamiento con fluconazol, requiriendo solución de itraconazol o tratamiento intravenoso con equinocandinas o anfotericina B.

### Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una infección ocasionalmente relacionada con el VIH, pero su frecuencia en América Latina no está bien estimada. Se han comunicado descripciones de casos individuales. En México, se estima que 8.552 casos de coccidioidomicosis ocurren anualmente (probablemente una subestimación) (Corzo-León, 2015), pero la proporción en pacientes con VIH no es clara.

#### ● Zona endémica

Mapa de: <http://life-worldwide.org/fungal-diseases/coccidioidomycosis>



Figura 2.

### Paracoccidioidomicosis

La paracoccidioidomicosis también ocurre en algunos pacientes que viven con el VIH. Es una infección fúngica endémica transmitida por vía aérea y limitada a América Central y del Sur. No es más frecuente en individuos infectados por el VIH, pero el curso clínico en pacientes coinfectados tiende a ser más grave. En un estudio retrospectivo de casos y controles de 2009, la mortalidad atribuible a la paracoccidioidomicosis en pacientes que viven con el VIH fue del 12,2% (mortalidad por todas las causas 24,4%) comparado con un 6% en pacientes sin VIH (Morejon, 2009). LA OMS ha incluido a la paracoccidioidomicosis en la lista de enfermedades tropicales desatendidas.

- Zonas de incidencia baja
- Zona de incidencia media
- Zona de incidencia alta

Puede encontrar más información en:

[www.gaffi.org/where/neglected-fungal-diseases](http://www.gaffi.org/where/neglected-fungal-diseases)  
y Apéndice 2.

Mapa de: <http://life-worldwide.org/fungal-diseases/paracoccidioidomycosis>

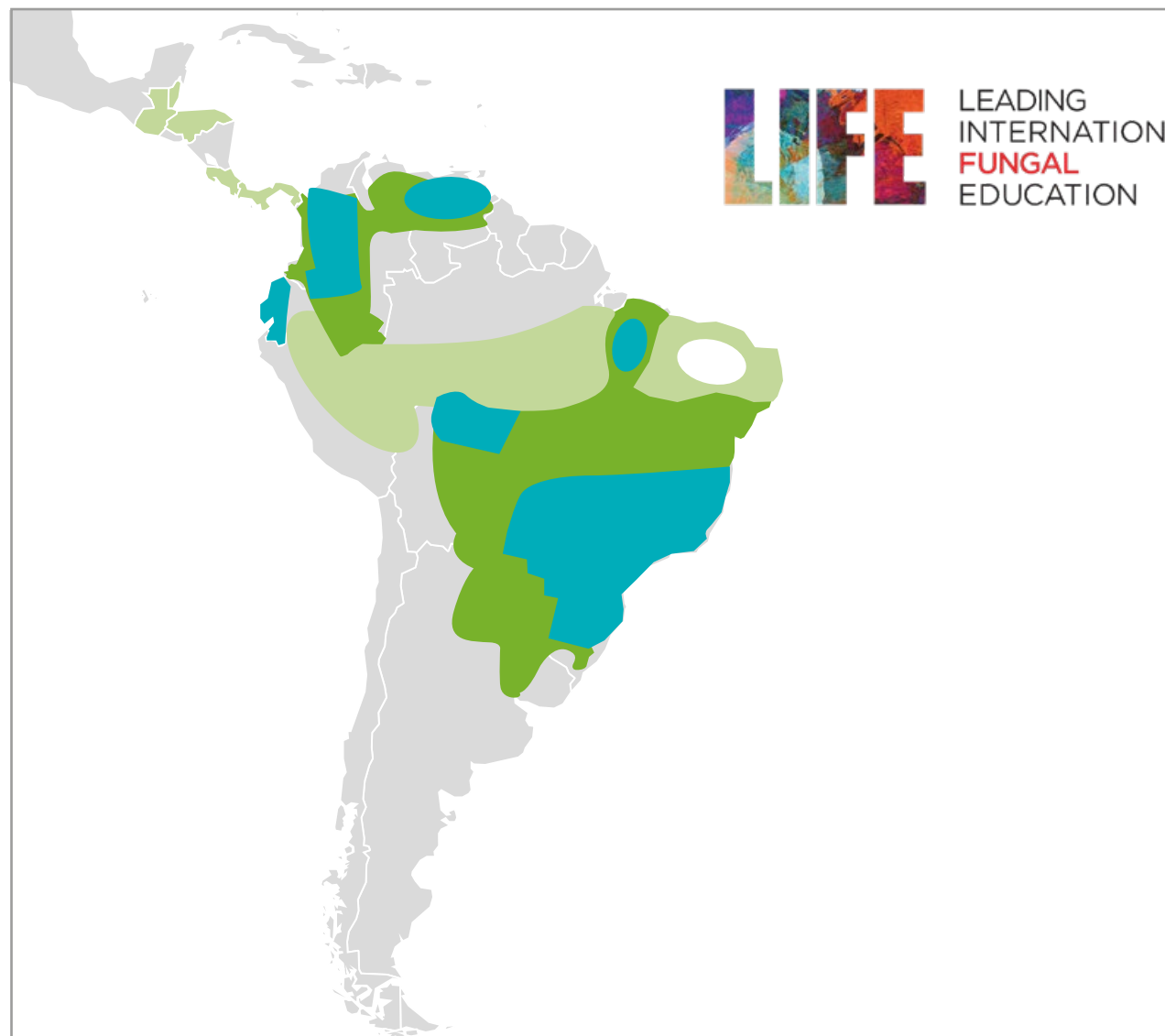


Figura 3.

# Infecciones graves en pacientes hospitalizados y en terapia intensiva

## Candidemia y candidiasis invasora

Las infecciones de la sangre causadas por *Candida* son relativamente frecuentes y de las más letales. Los pacientes en riesgo incluyen prematuros, adultos y niños en terapia intensiva, diabéticos, pacientes con disfunción renal, en nutrición parenteral total, tras cirugía mayor o pancreatitis y tras la recepción de múltiples clases de antibióticos. Se han descrito brotes, como uno en Costa Rica causado por *Candida parapsilosis* con una mortalidad de 50% (Villalobos, 2016). Varias especies de *Candida* están implicadas, algunas de las cuales son resistentes a fluconazol y, menos comúnmente, a equinocandinas. El nuevo patógeno, *Candida auris*, tiene tendencia a provocar brotes (como en Venezuela) (Calvo, 2016) y puede ser multiresistente. Un estudio pediátrico de varios países demuestra los beneficios del tratamiento antifúngico, al encontrar que la mortalidad disminuyó del 72% al 24% en los neonatos tratados con antifúngicos (Santolaya, 2014).

En algunos países, un pequeño número de estudios epidemiológicos ha definido la incidencia anual. Estos incluyen: Brasil, 14,9/100.000 (Giacomazzi, 2016), Colombia, 1,8/100.000 (Alvarez-Moreno, 2018), Ecuador, 0,9/1.000 ingresos (Zurita, 2017), Uruguay, 0,75–1,64/1.000 ingresos (Macedo-Viñas, 2018) y Venezuela, 16/100.000 (Dolande, 2017). Usando estas estimaciones y cifras de incidencia anuales de 5/100.000 (baja), 10/100.000 (media) y 15/100.000 (alta), se han estimado los casos de candidemia por año por país (Tabla 4). La estimación baja/media para México es acorde con un estudio epidemiológico reciente de 4 hospitales (Corzo-León, 2018).

La sensibilidad de los hemocultivos en la candidiasis invasora es alrededor del 40% (Berenguer, 1993; Avni, 2011; Nguyen, 2012). En grandes series de candidiasis intrabdominal poscirugía (peritonitis por *Candida*), solamente el 6% de los casos tuvieron hemocultivos positivos (Vergidis, 2016).

El tratamiento con fluconazol reduce la sensibilidad de los hemocultivos (Kami, 2002). Por tanto, hemos asumido que la incidencia real de la candidiasis invasora (incluyendo la candidiasis intrabdominal) es 2,5 veces la candidemia documentada (Tabla 4).

**Tabla 4.** Ver página 13

**Tabla 4.** Incidencia anual estimada por país de candidemia y candidiasis invasora, con estimaciones bajas, medias y altas.

| País                 | Población 2017 * | Tasa 100,000    | Candidemia total | Candidiasis invasora | Tasa 100,000     | Candidemia total | Candidiasis invasora | Tasa 100,000    | Candidemia total | Candidiasis invasora |
|----------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|----------------------|-----------------|------------------|----------------------|
|                      |                  | Estimación baja |                  |                      | Estimación media |                  |                      | Estimación alta |                  |                      |
| Argentina            | 44,27            | 5               | 2.214            | 5.534                | 10               | 4.427            | 10.625               | 15              | 6.641            | 16.601               |
| Bolivia              | 11,05            | 5               | 553              | 1.381                | 10               | 1.105            | 2.652                | 15              | 1.658            | 4.144                |
| Brasil               | 209,30           | 14,9            | 31.186           | 77.964               | 14,9             | 31.186           | 74.846               | 14,9            | 31.186           | 77.964               |
| Chile                | 18,05            | 5               | 903              | 2.256                | 10               | 1.805            | 4.332                | 15              | 2.708            | 6.769                |
| Colombia             | 49,07            | 12,8            | 6.281            | 15.702               | 12,8             | 6.281            | 15.074               | 12,8            | 6.281            | 15.702               |
| Costa Rica           | 4,91             | 5               | 245              | 613                  | 10               | 491              | 1.177                | 15              | 736              | 1.840                |
| Cuba                 | 11,48            | 5               | 574              | 1.435                | 10               | 1.148            | 2.755                | 15              | 1.722            | 4.305                |
| República Dominicana | 10,77            | 5               | 539              | 1.346                | 10               | 1.077            | 2.585                | 15              | 1.616            | 4.039                |
| Ecuador              | 16,62            | 6,2             | 1.030            | 2.576                | 6,2              | 1.030            | 2.473                | 6,2             | 1.030            | 2.576                |
| El Salvador          | 6,38             | 5               | 319              | 797                  | 10               | 638              | 1.531                | 15              | 957              | 2.392                |
| Guatemala            | 16,91            | 5               | 846              | 2.114                | 10               | 1.691            | 4.058                | 15              | 2.537            | 6.341                |
| Honduras             | 9,27             | 5               | 463              | 1.158                | 10               | 927              | 2.224                | 15              | 1.390            | 3.474                |
| México               | 129,20           | 5               | 6.460            | 16.150               | 10               | 12.920           | 31.008               | 15              | 19.380           | 48.450               |
| Nicaragua            | 6,22             | 5               | 311              | 777                  | 10               | 622              | 1.492                | 15              | 933              | 2.332                |
| Panamá               | 4,10             | 5               | 205              | 512                  | 10               | 410              | 984                  | 15              | 615              | 1.537                |
| Paraguay             | 6,81             | 5               | 341              | 851                  | 10               | 681              | 1.635                | 15              | 1.022            | 2.554                |
| Perú                 | 32,17            | 5               | 1.609            | 4.021                | 10               | 3.217            | 7.721                | 15              | 4.826            | 12.064               |
| Uruguay              | 3,46             | 16,4            | 567              | 1.417                | 16,4             | 567              | 1.361                | 16,4            | 567              | 1.417                |
| Venezuela            | 31,98            | 16              | 5.117            | 12.792               | 16               | 5.117            | 12.280               | 16              | 5.117            | 12.792               |
| <b>Total</b>         | <b>622,00</b>    |                 | <b>59.760</b>    | <b>149.399</b>       |                  | <b>75.339</b>    | <b>180.813</b>       |                 | <b>90.917</b>    | <b>227.293</b>       |

\* millones

## Aspergilosis invasora

Incluso en los mejores servicios médicos, la aspergilosis invasora pasa desapercibida. Una gran variedad de pacientes está en riesgo, pero la infección ocurre esporádicamente, por lo que los clínicos deben tener una muy buena formación para considerarla. La radiografía de tórax no es útil hasta que la enfermedad es avanzada. Los hemocultivos son siempre negativos y los cultivos respiratorios de baja sensibilidad. La mejor prueba para el diagnóstico es la detección del antígeno, pero con frecuencia produce falsos negativos, especialmente en suero de pacientes no neutropénicos. Sin diagnóstico, la mortalidad es la regla. Las autopsias de pacientes, que han estado en terapia intensiva, indican que es la infección que más frecuentemente pasa desapercibida. El tratamiento con voriconazol es efectivo en alrededor del 70% de los casos.

Dado que múltiples especialidades se enfrentan ocasionalmente a esta enfermedad y que el diagnóstico requiere de más de una prueba, la vigilancia es complicada y costosa de realizar. Por tanto, las estimaciones de su incidencia son escasas. En los pacientes hematológicos neutropénicos de mayor riesgo, la profilaxis antifúngica se administra rutinariamente, consiguiendo una disminución de la incidencia.

GAFFI ha modelado la probable carga de los grupos de riesgo mejor definidos asumiendo lo siguiente:

1. El riesgo de aspergilosis invasora en pacientes con leucemia mieloide aguda es del 10%, siendo, probablemente, una estimación conservadora (Chen, 2018).

2. La incidencia anual de la leucemia mieloide aguda es de 4,7/100.000 en países de ingresos altos, 3,8 en aquellos con ingresos medios y 2,5 en aquellos con ingresos bajos (UICC, 2014).
3. El número de casos de aspergilosis invasora en otras enfermedades hemato oncológicas como la aplasia medular y los linfomas, es similar a los de la leucemia mieloide aguda (Perkhofer, 2010; Lortholary, 2011; Chen, 2018).
4. La aspergilosis invasora en pacientes con VIH no se suele diagnosticar antes de la muerte y contribuye al 4% de las mismas.
5. La aspergilosis invasora complica el curso del 2,6% de pacientes con cáncer de pulmón (Yan, 2009).
6. La aspergilosis invasora ocurre entre el 1,3-3,9% de los ingresos hospitalarios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Guinea, 2010; Xu, 2012).
7. La prevalencia de EPOC estadios 2-4 de GOLD y las proporciones anuales de ingreso hospitalario se tomaron de varias fuentes (Menezes, 2005; Buist, 2007; Crawford, 2012; Caballero, 2008; Jaganath, 2015; Echazarret, 2018).

Otros grupos de pacientes también son afectados, especialmente los que padecen enfermedades reumatológicas (4% de riesgo en lupus eritematoso sistémico), pacientes con otros cánceres y neutropenia o que necesitan altas dosis de corticosteroides, en terapia intensiva (riesgo 2-5%), con fallo hepático (4%), con gripe grave (19%), así como trasplantados, especialmente de pulmón. Globalmente las cifras son pequeñas, excepto

para los pacientes en terapia intensiva donde un número sustancial desarrolla aspergilosis invasora.

Probablemente, en América Latina se diagnostican un mínimo de 68.250 casos de aspergilosis invasora (11/100.000) y si la tasa de hospitalización por EPOC es realmente del 3,9%, el mínimo número de casos sería de 188.000 o 30/100.000. Un brote de gripe grave aumentaría enormemente estas cifras. La estimación más baja para México es consistente con un estudio epidemiológico reciente realizado en 4 hospitales, y escalado a nivel nacional (7.851 casos) (Corzo-León, 2018).

**Tabla 5.** Ver página 15



**Tabla 5.** Modelización de la aspergilosis invasora (AI) en 4 grupos de riesgo: leucemia y linfoma, cáncer de pulmón, VIH y EPOC.

| País                 | Población 2017* | LMA           | AI leucemia  | VIH muertes por AI | Cáncer pulmón | AI cáncer pulmón | EPOC Gold II-IV   | EPOC % ingresos | EPOC ingresos    | AI EPOC 1.3%  | AI EPOC 3.9%   | Estimación baja |                 | Estimación alto |                 |
|----------------------|-----------------|---------------|--------------|--------------------|---------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                      |                 |               |              |                    |               |                  |                   |                 |                  |               |                | AI total        | Tasa AI 100.000 | AI total        | Tasa AI 100.000 |
| Argentina            | 44,27           | 2.081         | 416          | 68                 | 11.595        | 301              | 3.981.760         | 7,0             | 278.723          | 3.623         | 10.870         | 4.409           | 9,96            | 11.656          | 26,33           |
| Bolivia              | 11,05           | 276           | 55           | 24                 | 862           | 22               | 765.066           | 10,0            | 76.507           | 995           | 2.984          | 1.096           | 9,92            | 3.086           | 27,92           |
| Brasil               | 209,30          | 7.953         | 1.591        | 600                | 34.511        | 897              | 12.645.044        | 20,0            | 2.529.009        | 32.877        | 98.631         | 35.965          | 17,18           | 101.719         | 48,60           |
| Chile                | 18,05           | 848           | 170          | 52                 | 3.873         | 101              | 1.275.274         | 10,0            | 127.527          | 1.658         | 4.974          | 1.980           | 10,97           | 5.296           | 29,34           |
| Colombia             | 49,07           | 1.865         | 373          | 100                | 5.856         | 152              | 1.351.787         | 14,0            | 189.250          | 2.460         | 7.381          | 3.085           | 6,29            | 8.006           | 16,32           |
| Costa Rica           | 4,91            | 186           | 37           | 16                 | 452           | 12               | 151.342           | 10,0            | 15.134           | 197           | 590            | 261             | 5,33            | 655             | 13,35           |
| Cuba                 | 11,48           | 436           | 87           | 18                 | 6.914         | 180              | 1.659.993         | 10,0            | 165.999          | 2.158         | 6.474          | 2.443           | 21,28           | 6.759           | 58,88           |
| República Dominicana | 10,77           | 269           | 54           | 48                 | 1.379         | 36               | 1.502.778         | 10,0            | 150.278          | 1.954         | 5.861          | 2.091           | 19,42           | 5.999           | 55,70           |
| Ecuador              | 16,62           | 632           | 126          | 38                 | 1.135         | 30               | 1.152.252         | 20,0            | 230.450          | 2.996         | 8.988          | 3.190           | 19,19           | 9.181           | 55,24           |
| El Salvador          | 6,38            | 159           | 32           | 26                 | 430           | 11               | 198.834           | 10,0            | 19.883           | 258           | 775            | 328             | 5,14            | 845             | 13,24           |
| Guatemala            | 16,91           | 643           | 129          | 9                  | 392           | 10               | 426.000           | 10,0            | 42.600           | 554           | 1.661          | 701             | 4,15            | 1.809           | 10,70           |
| Honduras             | 9,27            | 232           | 46           | 22                 | 387           | 10               | 279.992           | 10,0            | 27.999           | 364           | 1.092          | 442             | 4,77            | 1.170           | 12,63           |
| México               | 129,20          | 4.910         | 982          | 140                | 7.811         | 203              | 3.946.982         | 10,0            | 394.698          | 5.131         | 15.393         | 6.456           | 5,00            | 16.718          | 12,94           |
| Nicaragua            | 6,22            | 155           | 31           | 9                  | 322           | 8                | 190.340           | 10,0            | 19.034           | 247           | 742            | 296             | 4,76            | 791             | 12,71           |
| Panamá               | 4,10            | 193           | 39           | 24                 | 442           | 11               | 214.713           | 10,0            | 21.471           | 279           | 837            | 353             | 8,62            | 911             | 22,23           |
| Paraguay             | 6,81            | 259           | 52           | 25                 | 766           | 20               | 406.136           | 10,0            | 40.614           | 528           | 1.584          | 625             | 9,17            | 1.681           | 24,67           |
| Perú                 | 32,17           | 1.222         | 244          | 40                 | 3.210         | 83               | 565.612           | 13,0            | 73.530           | 956           | 2.868          | 1.324           | 4,12            | 3.236           | 10,06           |
| Uruguay              | 3,46            | 162           | 32           | 12                 | 1.574         | 41               | 250.346           | 10,0            | 25.035           | 325           | 976            | 411             | 11,88           | 1.062           | 30,71           |
| Venezuela            | 31,98           | 1.215         | 243          | 94                 | 4.948         | 129              | 1.795.329         | 10,0            | 179.533          | 2.334         | 7.002          | 2.799           | 8,75            | 7.467           | 23,35           |
| <b>Total</b>         | <b>622</b>      | <b>23.697</b> | <b>4.739</b> | <b>1.364</b>       | <b>86.859</b> | <b>2.258</b>     | <b>32.759.580</b> |                 | <b>4.607.275</b> | <b>59.895</b> | <b>179.684</b> | <b>68.256</b>   | <b>10,97</b>    | <b>188.045</b>  | <b>30,23</b>    |

\* millones

## Aspergilosis pulmonar crónica

La aspergilosis pulmonar crónica (APC) (anteriormente conocida como aspergiloma) es una infección pulmonar imperceptible y progresiva, que usualmente se presenta tras la tuberculosis o como complicación del enfisema. Varias otras enfermedades pulmonares subyacentes también están asociadas, como el asma, el neumotórax previo, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, la cirugía pulmonar previa, la neumonía y las infecciones por micobacterias no-tuberculosas. La enfermedad evoluciona a hemoptisis grave, fibrosis pulmonar progresiva con disnea y síntomas generales de fatiga y pérdida de peso. Las pruebas diagnósticas esenciales son la radiografía de tórax (o la tomografía) y los anticuerpos anti-*Aspergillus* en suero (Denning, 2018).

Frecuentemente, la aspergilosis pulmonar crónica se confunde con la tuberculosis, aunque muchas de las características radiológicas son diferentes. En América Latina, además de la tuberculosis, el diagnóstico diferencial incluye la histoplasmosis pulmonar crónica, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis. En un estudio no publicado en centros de tuberculosis de Manaos, el 7% de los casos de posible tuberculosis fueron micosis pulmonares, 67% de ellos, aspergilosis pulmonar crónica.

Un pequeño número de pacientes pueden ser tratados mediante resección quirúrgica, aunque la recurrencia es alrededor del 25% (Farid, 2013). Hacia el 60% de los casos de aspergilosis pulmonar crónica responden a tratamiento con itraconazol oral, con reducción de síntomas, aumento de peso, disminución de la hemoptisis y detención de la fibrosis. Tratamientos alternativos con voriconazol y anfotericina intravenosa o equinocandinas son, también, parcialmente efectivos. La mortalidad anual es aproximadamente del 15%, y alrededor del 75% de

los pacientes mueren a los 5 años, a menos que sean tratados activamente (Lowes, 2017).

La carga de la aspergilosis pulmonar crónica es difícil de estimar, debido a dificultades históricas en el diagnóstico y múltiples grupos de riesgo. Un estudio de Reino Unido de los años 60 encontró que alrededor del 22% de los pacientes con tuberculosis con cavidades, tenían aspergilosis pulmonar crónica. Usando información de la OMS sobre tuberculosis, se tradujo en una incidencia global anual de 372.000 y una prevalencia de 1,17 millones (Denning, 2011). Estos datos están basados en la tuberculosis pre-VIH, pero ahora 2 estudios de África muestran que la prevalencia de la aspergilosis pulmonar crónica en pacientes con VIH es similar a la de los pacientes no-VIH (Oladele, 2017; Page, 2019). En Uganda y anualmente, el 6,5% de los pacientes con cavidades desarrollan aspergilosis pulmonar crónica entre los 2 y 7 años tras el tratamiento exitoso de la tuberculosis mientras que solo es el 0,2% en aquellos sin cavidades (Page, 2019). Debido a que los tratamientos consiguen una mayor supervivencia de la coinfección VIH/TB, la tasa de aspergilosis pulmonar crónica aumentará. En pacientes con aspergilosis pulmonar crónica, la EPOC es una enfermedad subyacente frecuente (~30%), pero su prevalencia real aun no ha podido ser establecida.

Las estimaciones de la aspergilosis pulmonar crónica en América Latina se basan en los siguientes supuestos:

1. El número de supervivientes de tuberculosis pulmonar se ha obtenido de las estadísticas por país de la OMS del 2017 asumiendo una mortalidad de 10%.
2. En el 30% de los pacientes, la tuberculosis pulmonar produce cavidades y en estos, la incidencia anual de aspergilosis pulmonar crónica es del 6,5%. En el 70% sin cavidades es del 0,2%.

3. Se ha convertido la incidencia anual de aspergilosis pulmonar crónica en prevalencia a 5 años, asumiendo una mortalidad anual del 15%.
4. Dependiendo de la incidencia anual de tuberculosis en la población y de la prevalencia de la EPOC, se ha asumido que la tuberculosis es la enfermedad subyacente del 20% al 50% de los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica. Un multiplicador individual por país es aplicado para tener en cuenta este hecho.
5. LA EPOC es una enfermedad subyacente de gran importancia en la aspergilosis pulmonar crónica, pero su prevalencia varía considerablemente entre los diferentes países de América Latina. El multiplicador que se ha utilizado refleja 2 factores - la incidencia de la tuberculosis y la prevalencia de la EPOC. Así, la prevalencia total de la aspergilosis pulmonar crónica es un producto de la prevalencia de la aspergilosis pulmonar crónica tras la tuberculosis y el multiplicador.

En base a estas estimaciones, en América Latina la prevalencia de la aspergilosis pulmonar crónica tras tuberculosis es de unos 12.400 casos, siendo la prevalencia total de unos 33.600 (5,4/100.000). Estas cifras generales esconden las notables variaciones por país, directamente relacionadas con las tasas de tuberculosis y EPOC respectivas. Probablemente, las tasas son elevadas en Perú (Bustamante, 2018) y Bolivia (relacionadas a tuberculosis), República Dominicana (relacionadas a tuberculosis y EPOC) y más bajas en Costa Rica, México y Cuba.

**Tabla 6.** Ver página 17

Puede encontrar más información en:  
[www.gaffi.org/media/fact-sheets](http://www.gaffi.org/media/fact-sheets)

**Tabla 6.** Prevalencia estimada de aspergilosis pulmonar crónica en base a la incidencia anual de tuberculosis y la prevalencia de EPOC.

| País                 | Población 2017* | Incidencia TB  | Pulmonar % | Sobrevivientes TB pulmonar | Tasa de cavitación | Incidencia TB pulmonar | Prevalencia CPA post-TB | EPOC 100.000 | CPA multiplicador | CPA total     | CPA 100.000 |
|----------------------|-----------------|----------------|------------|----------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------|-------------------|---------------|-------------|
| Argentina            | 44,27           | 12.000         | 84         | 9.072                      | 0,30               | 190                    | 598                     | 899          | 4                 | 2.391         | 5,40        |
| Bolivia              | 11,05           | 12.000         | 77         | 8.316                      | 0,30               | 174                    | 548                     | 692          | 3                 | 1.643         | 14,87       |
| Brasil               | 209,30          | 91.000         | 87         | 71.253                     | 0,30               | 1.489                  | 4.694                   | 604          | 3                 | 14.082        | 6,73        |
| Chile                | 18,05           | 3.200          | 81         | 2.333                      | 0,30               | 49                     | 154                     | 707          | 3                 | 461           | 2,55        |
| Colombia             | 49,07           | 16.000         | 83         | 11.952                     | 0,30               | 250                    | 787                     | 275          | 2                 | 1.575         | 3,21        |
| Costa Rica           | 4,91            | 470            | 84         | 355                        | 0,30               | 7                      | 23                      | 308          | 2                 | 47            | 0,95        |
| Cuba                 | 11,48           | 820            | 88         | 649                        | 0,30               | 14                     | 43                      | 1.446        | 6                 | 257           | 2,24        |
| República Dominicana | 10,77           | 4.800          | 88         | 3.802                      | 0,30               | 79                     | 250                     | 1.395        | 5                 | 1.252         | 11,63       |
| Ecuador              | 16,62           | 7.200          | 82         | 5.314                      | 0,30               | 111                    | 350                     | 693          | 3                 | 1.050         | 6,32        |
| El Salvador          | 6,38            | 4.600          | 90         | 3.726                      | 0,30               | 78                     | 245                     | 312          | 2                 | 491           | 7,70        |
| Guatemala            | 16,91           | 4.300          | 94         | 3.638                      | 0,30               | 76                     | 240                     | 252          | 2                 | 479           | 2,83        |
| Honduras             | 9,27            | 3.500          | 89         | 2.804                      | 0,30               | 59                     | 185                     | 302          | 2                 | 369           | 3,99        |
| México               | 129,20          | 28.000         | 79         | 19.908                     | 0,30               | 416                    | 1.311                   | 305          | 2                 | 2.623         | 2,03        |
| Nicaragua            | 6,22            | 2.800          | 88         | 2.218                      | 0,30               | 46                     | 146                     | 306          | 2                 | 292           | 4,70        |
| Panamá               | 4,10            | 2.200          | 87         | 1.723                      | 0,30               | 36                     | 113                     | 524          | 3                 | 340           | 8,31        |
| Paraguay             | 6,81            | 3.000          | 91         | 2.457                      | 0,30               | 51                     | 162                     | 596          | 3                 | 486           | 7,13        |
| Perú                 | 32,17           | 37.000         | 81         | 26.973                     | 0,30               | 564                    | 1.777                   | 176          | 2                 | 3.554         | 11,05       |
| Uruguay              | 3,46            | 1.100          | 90         | 891                        | 0,30               | 19                     | 59                      | 724          | 3                 | 176           | 5,09        |
| Venezuela            | 31,98           | 13.000         | 89         | 10.413                     | 0,30               | 218                    | 686                     | 561          | 3                 | 2.058         | 6,44        |
| <b>Total</b>         | <b>622</b>      | <b>249.007</b> |            | <b>187.795</b>             |                    | <b>3.925</b>           | <b>12.371</b>           |              |                   | <b>33.626</b> | <b>5,41</b> |

\* millones

### Asma fúngica (Aspergilosis broncopulmonar alérgica, ABPA y asma grave por sensibilización a los hongos, SAFS)

El asma es una enfermedad heterogénea con muchos tipos de desencadenantes, gran variabilidad en su gravedad y una notable oscilación en el curso de la vida. La Carga Global de Enfermedades estima que, anualmente, mueren unas 450.00 personas debido al asma, sobre todo en la edad adulta (GAFFI Roadmap, 2015). El 10% de los asmáticos problemáticos consume alrededor del 70% de los costos sanitarios en medicación, visitas médicas y de enfermería, atención en servicios de urgencia e ingresos hospitalarios debidos a esta enfermedad.

Tanto la exposición ambiental a los hongos (ej.: en edificaciones húmedas) como la colonización fúngica crónica de la vía aérea desencadenan el asma por primera vez, y lo exacerban con ataques agudos o con asma persistente mal controlado (Denning, 2014). Una proporción de estos pacientes tienen aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y algunos tienen asma grave por sensibilización a los hongos (Severe Asthma Fungal Sensibilization, SAFS). Ambas entidades responden a antifúngicos por vía oral (itraconazol y voriconazol, y unos pocos a terbinafina), con tasas de respuesta ~60% (Denning, 2014; Li, 2018). Los principales beneficios son un mejor control del asma con uso reducido de corticosteroides y mejoría de la calidad de vida.

Globalmente, unos 4,8 millones de adultos tienen ABPA (Denning, 2013). Esto supone que ~2,5% (0,7-3,5%) de los adultos referidos a un especialista en un periodo de 1-4 años tienen ABPA (6 estudios de Irlanda,

Nueva Zelanda, China, Arabia Saudí y Sudáfrica). Esta prevalencia podría estar sub o sobreestimada, pero en la India está, probablemente, subestimada porque la enfermedad es más frecuente. La ABPA también ocurre en niños, pero, aparentemente, es poco frecuente. Por otro lado, se estima que el SAFS afecta a unos 6,5 millones de adultos en todo el mundo. El intervalo es amplio, entre 3,25 y 13 millones, debido al porcentaje de asma grave que depende de la localización geográfica (5-20% de todos los asmáticos). Probablemente esta entidad también ocurre en niños, pero está mal documentada.

Para América Latina, en ausencia de estudios epidemiológicos en todo el continente, se han realizado estimaciones de ABPA y SAFS con las siguientes suposiciones:

1. La prevalencia del asma en adultos se ha obtenido de la Encuesta Mundial de Salud de la OMS de 2002-2003 realizada por To et al (2012), Carrasco (1987) para Venezuela, y artículos publicados en Argentina (Riera, 2018), Chile (Alvarez Duarte, 2017), República Dominicana (Gugnani, 2016) y Uruguay (Macedo-Viñas, 2018);
2. La prevalencia de ABPA es del 2,5% (Denning, 2013);
3. La prevalencia de la sensibilización fúngica en el asma grave es del 33%;
4. El asma grave afecta al 10% de la población asmática adulta, por lo que la prevalencia de SAFS se estima en el 3,3% de los mismos;
5. Hay una superposición del 25% entre ABPA y SAFS, por lo que el número total de casos de asma por hongos se reduce en un 25%.

Las estimaciones anteriores se basan en datos antiguos de prevalencia de asma en muchos países. Con frecuencia la gravedad del asma aumenta con la edad, hasta aproximadamente los 70 años y a menudo coexiste con EPOC en adultos mayores. En América Latina las pruebas cutáneas para detectar la alergia a los hongos se utilizan poco (Twaroch, 2015) (Figura 4).

**Tabla 7.** Ver página 19

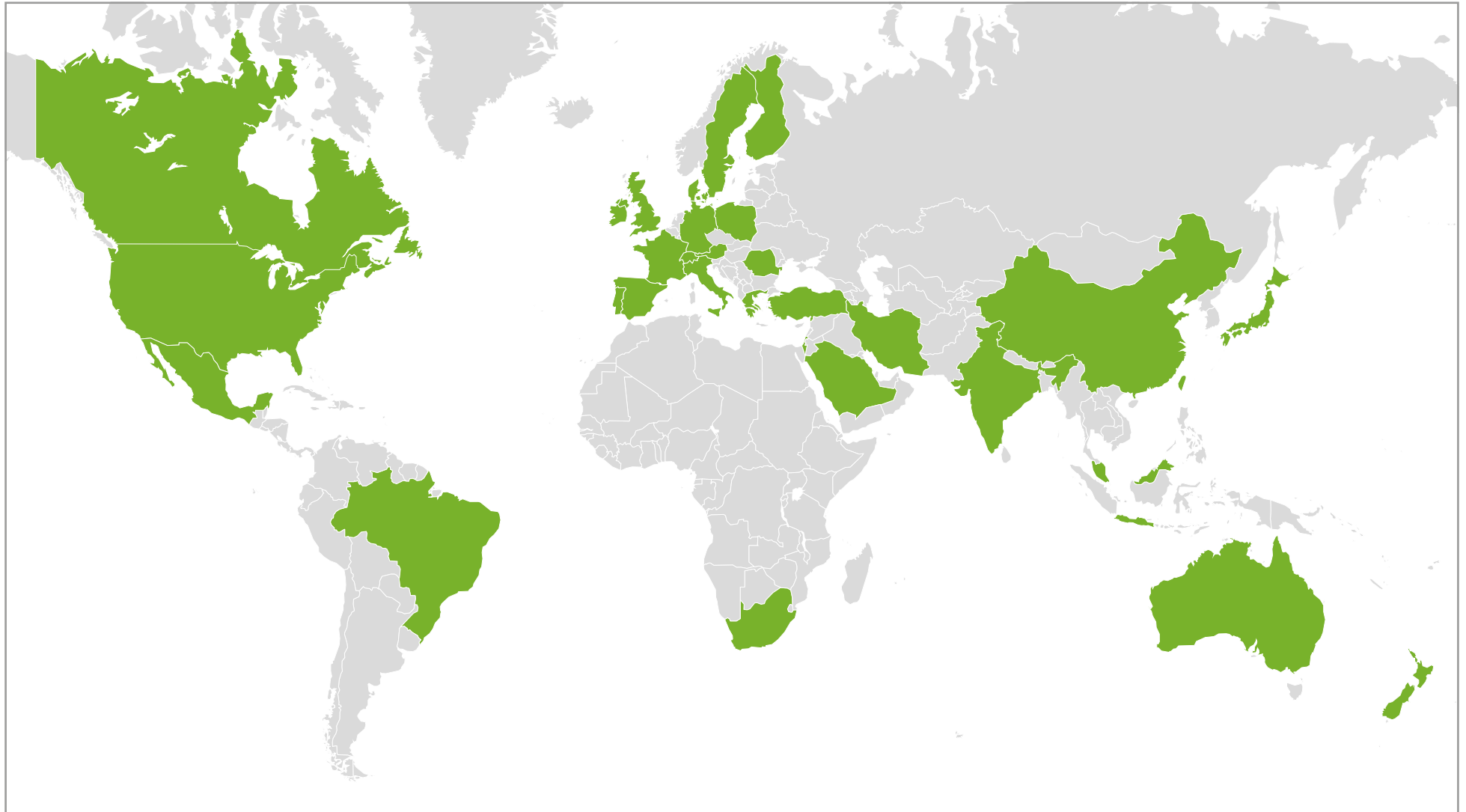
**Figura 4.** Ver página 20

**Tabla 7.** Estimaciones de la prevalencia de ABPA y SAFS y todos los casos de asma fúngica en adultos en América Latina.

| País                 | Población 2017* | Población niños | Población adultos* | Asma adultos % | Asma adultos casos | ABPA casos     | SAFS casos       | Asma fúngica ajustada | Asma fúngica 100.000 |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|------------------|-----------------------|----------------------|
| Argentina            | 44,27           | 25%             | 33,20              | 13,94          | 4.628.429          | 115.711        | 152.738          | 201.337               | 455                  |
| Bolivia              | 11,05           | 36%             | 7,07               | 2,13           | 150.634            | 3.766          | 4.971            | 6.553                 | 59                   |
| Brasil               | 209,30          | 25%             | 156,98             | 12,94          | 20.312.565         | 507.814        | 670.315          | 883.597               | 422                  |
| Chile                | 18,05           | 23%             | 13,90              | 5,00           | 694.925            | 17.373         | 22.933           | 30.229                | 167                  |
| Colombia             | 49,07           | 33%             | 32,88              | 6,33           | 2.081.108          | 52.028         | 68.677           | 90.528                | 184                  |
| Costa Rica           | 4,91            | 24%             | 3,73               | 2,39           | 89.113             | 2.228          | 2.941            | 3.876                 | 79                   |
| Cuba                 | 11,48           | 17%             | 9,51               | 9,97           | 947.692            | 23.692         | 31.274           | 41.225                | 359                  |
| República Dominicana | 10,77           | 31%             | 7,43               | 9,97           | 740.901            | 18.523         | 24.450           | 32.229                | 299                  |
| Ecuador              | 16,62           | 29%             | 11,88              | 2,13           | 253.114            | 6.328          | 8.353            | 11.010                | 66                   |
| El Salvador          | 6,38            | 32%             | 4,33               | 2,42           | 104.802            | 2.620          | 3.458            | 4.559                 | 71                   |
| Guatemala            | 16,91           | 40%             | 10,15              | 2,42           | 245.533            | 6.138          | 8.103            | 10.681                | 63                   |
| Honduras             | 9,27            | 32%             | 6,26               | 2,42           | 151.568            | 3.789          | 5.002            | 6.593                 | 71                   |
| México               | 129,20          | 29%             | 91,73              | 2,39           | 2.192.395          | 54.810         | 72.349           | 95.369                | 74                   |
| Nicaragua            | 6,22            | 35%             | 4,07               | 2,42           | 98.562             | 2.464          | 3.253            | 4.287                 | 69                   |
| Panamá               | 4,10            | 26%             | 3,03               | 2,42           | 73.306             | 1.833          | 2.419            | 3.189                 | 78                   |
| Paraguay             | 6,81            | 30%             | 4,77               | 6,40           | 305.133            | 7.628          | 10.069           | 13.273                | 195                  |
| Perú                 | 32,17           | 28%             | 23,16              | 6,40           | 1.482.394          | 37.060         | 48.919           | 64.484                | 200                  |
| Uruguay              | 3,46            | 22%             | 2,70               | 10             | 269.646            | 6.741          | 8.898            | 11.730                | 339                  |
| Venezuela            | 31,98           | 29%             | 22,71              | 6,40           | 1.453.171          | 36.329         | 47.955           | 63.213                | 198                  |
| <b>Total</b>         | <b>622</b>      |                 | <b>449,48</b>      |                | <b>36.274.989</b>  | <b>906.875</b> | <b>1.197.075</b> | <b>1.577.962</b>      |                      |

\* millones

**Figura 4.** Países donde se realizaron y publicaron pruebas cutáneas de alergia a los hongos hasta 2014 (Twaroch, 2015).



# Referencias 1/04

## Referencias a orden de citación en el documento

**Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Denning DW, Govender NP, Loyse A, Boulware DR.**

Estimation of the global burden of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:873-81.

**Riera FO, Caeiro JP, Denning DW.**

Burden of serious fungal infections in Argentina. *J Fungi* 2018;4:51.

**Borges MASB, de Araújo Filho JA, Oliveira BJS, Moreira IS, de Paula VV, de Bastos AL, Soares RBA, Turchi MD.**

Prospective cohort of AIDS patients screened for cryptococcal antigenaemia, pre-emptively treated and followed in Brazil. *PLoS One* 2019;14:e0219928.

**Noguera MC, Escandón P, Arévalo M, García Y, Suárez LE, Castañeda E.**

Prevalence of cryptococcosis in Atlántico, department of Colombia assessed with an active epidemiological search. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019;52:e20180194.

**Crabtree Ramírez B, Caro Vega Y, Shepherd BE, Le C, Turner M, Frola C, Grinsztejn B, Cortes C, Padgett D, Sterling TR, McGowan CC, Person A.**

Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis* 2017;63:57-63.

**Calderón EJ, de Armas Y, Panizo MM, Wissmann G.**

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Latin America. A public health problem? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:565-70.

**Villasís-Keever A, Rangel-Frausto MS, Ruiz-Palacios G, Ponce de León-Rosales S.**

Clinical manifestations and survival trends during the first 12 years of the AIDS epidemic in Mexico. *Arch Med Res* 2001;32:62-65.

**Pérez E, Toibaro JJ, Losso MH.**

HIV patient hospitalization during the pre and post-HAART era. *Medicina (B. Aires)* 2005;65:482-488.

**Neres Norberg A, Melo Reis CH, de Carvalho Queiroz MA, Ribeiro PC, Pile E, Wilson de Carvalho R.**

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection from hospitals of Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil. *Colomb Med* 2009;40:213-217.

**Soares VY, Lúcio Filho CE, Carvalho LI, Silva AM, Eulálio KD.**

Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2008;50:327-332.

**Panizo MM, Reviákina V, Navas T, Casanova K, Sáez A, Guevara RN, Cáceres AM, Vera R, Sucre C, Arbona E.**

Pneumocystosis in Venezuelan patients: epidemiology and diagnosis (2001-2006). *Rev Iberoam Micol* 2008;25:226-31.

**Medina N, Samayoa B, Lau-Bonilla D, Denning DW, Herrera R, Mercado D, Guzmán B, Figueroa L, Pérez JC, Arathoon E.**

Burden of serious fungal infections in Guatemala. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:965-69.

**Nacher M, Blanchet D, Bongomin F, Chakrabarti A, Couppié P, Demar M, Denning D, Djossou F, Epelboin L, Govender N, Leitão T, Mac Donald S, Mandengue C, Marques da Silva SH, Oladele R, Panizo MM, Pasqualotto A, Ramos R, Swaminathan S, Rodriguez-Tudela JL, Vreden S, Zancopé-Oliveira R, Adenis A.**

*Histoplasma capsulatum* antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: A systematic review of diagnostic accuracy studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006802.

**Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, Chiller T, Nacher M.**

Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1150-1159.

**Arteaga Hernández E1, Capó de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML.**

Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases. *Rev Iberoam Micol* 1998;15:33-5.

**Soeiro Ade M, Hovnanian AL, Parra ER, Canzian M, Capelozzi VL.**

Post-mortem histological pulmonary analysis in patients with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:497-502.



## Referencias 2/04

Drut R, Anderson V, Greco MA, Gutiérrez C, de León-Bojorge B, Menezes D, Peruga A, Quijano G, Ridaura C, Siminovich M, Mayoral PV, Weissenbacher M.

Opportunistic infections in pediatric HIV infection: a study of 74 autopsy cases from Latin America. The Latin American AIDS Pathology Study Group. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:569-76.

Eza D, Cerrillo G, Moore DA, Castro C, Ticona E, Morales D, Cabanillas J, Barrantes F, Alfaro A, Benavides A, Rafael A, Valladares G, Arevalo F, Evans CA, Gilman RH.

Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. *Pathol Res Pract* 2006;202:767-75.

Smith E, Orholm M.

Trends and patterns of opportunistic diseases in Danish AIDS patients 1980-1990. *Scand J Infect Dis* 1990;22:665-72.

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT; HOPS Investigators.

AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010; 24:1549-59.

Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW.

Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses* 2015; 58 (Suppl. S5):34-44.

Morejon KML, Machado AA, Martinez R, K.M. LM, A.A. M, Morejon KML, et al.

Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:359-66.

Griffiths J, Colombo AL, Denning DW.

The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a Neglected Tropical [Fungal] Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007195.

Villalobos JM, Castro JA, Avilés A, Peláez MC, Somogyi T, Sandoval L.

*Candida parapsilosis*: a major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica. *Rev Chilena Infectol* 2016;33:159-65.

Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, Meis JF, Colombo AL.

First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016;73:369-74.

Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, Cortes JA, Thompson L, Guzman M, Sifuentes J, Echevarría JI, Nucci M.

Latin American Invasive Mycosis Network. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e40-4.

Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, Pasqualotto AC.

The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses* 2016;59:145-50.

Alvarez-Moreno CA, Cortes CA, Denning DW.

Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi* 2018;4:41.

Zurita J, Denning DW, Paz-Y-Miño A, Solís MB, Arias LM.

Serious fungal infections in Ecuador. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:975-981.

Macedo-Viñas M, Denning DW.

Estimating the burden of serious fungal infections in Uruguay. *J Fungi* 2018; 4:37.

Dolande M, Panizo M, Alastruey-Izquierdo A, Denning DW.

The burden of serious fungal infections in Venezuela. TIMM 7th (2015), abst. No: P212. [weblink](#)

Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martín-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H.

Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Braz J Infect Dis* 2018;22:360-370.

Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ.

Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:103-9.

## Referencias 3/04

Avni T, Leibovici L, Paul M.

PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:665.

Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, Shields RM, Cheng S, Mitsani D, Vadnerkar A, Silveira FP, Kleiboeker SB, Clancy CJ

Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction,  $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012;54:1240-8.

Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, Nguyen MH.

Intra-abdominal candidiasis: The importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One* 2016;11:e0153247.

Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori SI, Hori A, Kashima T, Kanda Y, Takaue Y, Sakamaki H, Hirai H.

Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy autopsyopsytopsyazole prophylaxis on fuhaematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40-46.

Chen CY, Sheng WH, Tien FM, Lee PC, Huang SY, Tang JL, Tsay W, Tien HF, Hsueh PR.

Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary invasive fungal infection among adult patients with hematological malignancy in a medical centre in Taiwan, 2008-2013. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;S1684-1182(18)30005-7. 117: 40-46.

Union for International Cancer Control (UICC).

Acute myelogenous leukaemia. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines.

[weblink](#)

Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Honigl M, Geltner C, Auberger J, Gastl G, Mitterbauer M, et al.

The Nationwide Austrian *Aspergillus* Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:531-6.

Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, Coignard B, Dromer F, and Bretagne S.

Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1882-9.

Yan X, Li M, Jiang M, Zou LQ, Luo F, Jiang Y.

Clinical characteristics of 45 patients with invasive pulmonary aspergillosis: Retrospective analysis of 1711 lung cancer cases. *Cancer* 2009; 115: 5018-5025.

Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, de Miguel J, Bouza E.

Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:870-877.

Xu H, Li L, Huang W, Wang L, Li W, Yuan W.

Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study from China. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18:403-408.

Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, et al.

Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-1881.

Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, et al.

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res* 2015;16:40.

Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al.

Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008;133:343-349.

Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.

International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.

Crawford T V., McGrowder DA, Barnett JD, McGaw BA, McKenzie IF, James LG.

Tobacco-Related Chronic Illnesses: A Public Health Concern for Jamaica. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:4733-4738.

## Referencias 4/04

Echazarreta AL, Arias SJ, del Olmo R, et al.

Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOC.AR Study. Arch Bronconeumol 2018;54:260-269.

Denning DW, Page ID, Chakaya J, Jabeen K, Jude CM, Cornet M, Alastruey-Izquierdo A, Bongomin F, Bowyer P, Chakrabarti A, Gago S, Guto J, Hochhegger B, Hoenigl M, Irfan M, Irurhe N, Izumikawa K, Kirenga B, Manduku V, Moazam S, Oladele RO, Richardson MD, Rodriguez Tudela JL, Rozaliyani A, Salzer HJF, Sawyer R, Simukulwa NF, Skrahina A, Sriruttan C, Setianingrum F, Wilopo BAP, Cole DC, Getahun H.

Case definition of chronic pulmonary aspergillosis in resource-constrained settings. Emerg Infect Dis 2018;24(8).

Farid S, Mohammed S, Devbhandari M, Soon S, Jones MT, Krysiak P, Shah R, Kneale M, Richardson MD, Denning DW, Rammohan KS.

Surgery for chronic pulmonary aspergillosis, risk stratification and recurrence - A National Centre's experience. J Cardiothorac Surg 2013; 8:180.

Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, Morris J, Harris C, Rautemaa-Richardson R, Denning DW.

Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. Eur Resp J 2017;49:1601062.

Denning DW, Pleuvry A, Cole DC.

Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to tuberculosis. Bull WHO 2011;89:864-72.

Oladele RO, Irurhe NK, Foden P, Akanmu AS, Gbaja-Biamila T, Nwosu A, Ekundayo HA, Ogunsola FT, Richardson MD, Denning DW.

Chronic pulmonary aspergillosis as a cause of smear-negative TB and/or TB treatment failure in Nigerians. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21:1056-1061.

Page ID, Byanyima R, Hosmane S, Onyachi N, Opira C, Opwonya J, Sawyer R, Richardson MD, Sawyer R, Sharman A, Denning DW.

Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. Eur Resp J 2019 53: 1801184.

Bustamante B, Denning DW, Campos PE.

Estimating the burden of fungal infections in the Peruvian population. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:943-8.

Global Action Fund for Fungal Infections. 95-95 by 2025.

Improving outcomes for patients with fungal infections across the world; A roadmap for the next decade. May 2015.

[weblink](#)

Li E, Tsai CL, Maskatia ZK, Kakkar E, Porter P, Rossen RD, Perusich S, Knight JM, Kheradmand F, Corry DB.

Benefits of antifungal therapy in asthma patients with airway mycosis: A retrospective cohort analysis. Immun Inflamm Dis 2018;6:264-275.

Denning DW, Pleuvry A, Cole DC.

Global burden of ABPA in adults with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis. Med Mycol 2013;51:361-70.

To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP.

Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health 2012 19; 12:204.

Carrasco E.

Epidemiologic aspects of asthma in Latin America. Chest 1987;91(6 Suppl):93S-97S.

Alvaraz Duarte EA, Denning DW.

Estimating the burden of serious fungal infections in Chile. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:983-6.

Gugnani H, Denning DW.

The burden of serious fungal infections in Dominican Republic. J Infect Pub Health 2016;9:7-12.

Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I.

Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015;7:205-20.