



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

DIAGNÓSTICO DE LA ASPERGILOSIS PULMONAR ASOCIADA A  
COVID.

DIAGNOSIS OF COVID ASSOCIATED PULMONARY ASPERGILLOSIS.

Autor: Alberto Carrasco Gil

Directora: María Evangelina Pablo Hernando

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología

Curso 2023/2024

# ÍNDICE

<i>Tabla de abreviaturas y acrónimos</i>	3
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	6
<b>1. Introducción</b>	7
1.1. <i>Generalidades sobre Aspergillus spp.</i>	7
1.2. <i>Infecciones causadas por Aspergillus spp.</i>	7
1.3. <i>Aspergilosis asociada a COVID-19</i>	9
1.4. <i>Diagnóstico de Aspergilosis pulmonar asociada a COVID (CAPA)</i>	9
1.4.1. <i>Muestras diagnósticas</i>	9
1.4.2. <i>Técnicas diagnósticas</i>	10
1.5. <i>Guías que abordan el diagnóstico y manejo de capa</i>	15
<b>2. Objetivo del estudio</b>	17
<b>3. Material y métodos</b>	18
3.1. <i>Criterios de inclusión</i>	18
3.2. <i>Criterios de exclusión</i>	19
<b>4. Resultados</b>	20
4.1. <i>Objetivos de los estudios</i>	20
4.2. <i>Características de pacientes incluidos</i>	22
4.3. <i>Técnicas diagnósticas y origen de las muestras</i>	23
4.4. <i>Resultados de los estudios</i>	24
<b>5. Discusión</b>	30
<b>6. Conclusiones</b>	37
<i>Bibliografía</i>	38
<i>Figuras y anexos</i>	41

## TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABPA	Aspergilosis Bronco Pulmonar Alérgica
AspICU	Aspergilosis en pacientes en UCI
BAL	Lavado broncoalveolar
BMI	Body Mass Index / Índice de masa corporal
CAPA	Aspergilosis Pulmonar Asociada a COVID
CPA	Aspergilosis Pulmonar Crónica
DNA/ADN	Ácido desoxirribonucleico
DM	Diabetes mellitus
E	Especificidad
ECCM	European Confederation of Medical Mycology
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GM	Galactomanano
HTA	Hipertensión Arterial
IR	Insuficiencia respiratoria
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
ISHAM	International Society for Human and Animal Mycology
KOH	Hidróxido de Potasio
LFA	Ensayo de flujo lateral
mcfDNA	ADN microbiano libre de células
mNGS	Secuenciación metagenómica de nueva generación
NBL	Lavado no broncoscópico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
S	Sensibilidad

TA	Aspirado traqueal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
vs	Versus
VM	Ventilación mecánica

## RESUMEN

La aspergilosis pulmonar asociada a COVID (CAPA) ha emergido como una complicación crítica en pacientes afectados por la enfermedad del coronavirus. Esta entidad representa un reto clínico significativo debido a su potencial letalidad y a la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso para una gestión clínica eficaz. El diagnóstico de CAPA plantea un desafío considerable debido a la falta de especificidad en la presentación clínica y a la necesidad de pruebas específicas para confirmar la infección por *Aspergillus* spp. Los métodos diagnósticos tradicionales, como la detección de galactomanano, la microscopía y el cultivo fúngico, son útiles, pero pueden requerir tiempo y no siempre ofrecen resultados definitivos. Por lo tanto, se han explorado enfoques más innovadores, como la secuenciación metagenómica masiva (mNGS), el ensayo de flujo lateral (LFA) y el Karius Test, para mejorar la precisión y la rapidez del diagnóstico de CAPA. La importancia del diagnóstico rápido de CAPA radica en su impacto en la gestión clínica de pacientes con COVID, especialmente en entornos de cuidados intensivos. Un diagnóstico oportuno permite una intervención terapéutica precoz, lo que puede ser crucial para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad asociada a esta complicación.

## PALABRAS CLAVES

COVID, *Aspergillus* spp., CAPA, Diagnóstico rápido, Métodos diagnósticos.

## ABSTRACT

COVID associated pulmonary aspergillosis (CAPA) has emerged as a critical complication in patients affected by coronavirus disease. This entity represents a significant clinical challenge due to its potential lethality and the need for early and accurate diagnosis and for effective clinical management. The diagnosis of CAPA represents a considerable challenge due to the lack of specificity in clinical presentation and the need for specific tests to confirm *Aspergillus* spp. infection. Traditional diagnostic methods, such as galactomannan detection, microscopy, and fungal culture, are useful, but can be slow techniques and do not always provide definitive results. Therefore, more innovative approaches, such as massive metagenomic sequencing (mNGS), lateral flow assay (LFA) and the Karius Test have been explored to improve the accuracy and efficiency of CAPA diagnosis. The importance of rapid CAPA diagnosis lies in its impact on the clinical management of patients with COVID, especially in intensive care units. Timely diagnosis allows early therapeutic intervention, which can be crucial to improve prognosis and reduce mortality associated with this complication.

## KEY WORDS

COVID, *Aspergillus* spp., CAPA, Quick diagnosis, Diagnostic method

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. GENERALIDADES SOBRE ASPERGILLUS SPP.

*Aspergillus spp.* es un hongo filamentoso, que pertenece al phylum Ascomycota. Se caracteriza por ser un hongo hialino con septos, y puede reproducirse tanto de forma sexual como asexual. Actualmente, se han identificado alrededor de 900 especies de *Aspergillus spp.*, clasificadas en 18 grupos, aunque solo 12 de estos están relacionados con enfermedades en humanos: *Aspergillus fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. niger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus*.

## 1.2. INFECCIONES CAUSADAS POR ASPERGILLUS SPP.

*Aspergillus spp.* se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y la inhalación de sus esporas es algo común. Sin embargo, la invasión del tejido humano es poco frecuente y generalmente ocurre en pacientes con neutropenia o algún grado de supresión inmunológica. Este hongo puede causar una variedad de infecciones en humanos, que van desde formas superficiales, como otitis externa fúngica, onicomicosis, queratomicosis e infecciones de heridas y quemaduras, hasta formas más graves como la aspergilosis invasiva, que presenta importantes desafíos en su diagnóstico y tratamiento.

La infección pulmonar, causada por *Aspergillus fumigatus* es un tipo de infección que conlleva alta gravedad, y puede expresarse en cuatro entidades diferentes: aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergiloma, aspergilosis crónica necrotizante, y aspergilosis pulmonar invasiva, siendo esta última la más grave.

La ABPA o aspergilosis broncopulmonar alérgica se manifiesta como una hiperreactividad bronquial debida a un mecanismo inmunológico (respuesta de hipersensibilidad tipo I) en el que el alérgeno desencadenante es el hongo que coloniza el árbol traqueobronquial. Por su parte, el aspergiloma es una bola fúngica que coloniza una cavidad pulmonar preexistente (habitualmente una caverna tuberculosa residual), y que radiológicamente se caracteriza por ser una estructura redondeada dentro de la cavidad pulmonar que cambia de posición con los

movimientos. La aspergilosis crónica necrotizante se puede observar en pacientes de edad avanzada con procesos subyacentes (EPOC o sarcoidosis) o corticoterapia prolongada. Su sintomatología es inespecífica y radiológicamente se expresa como infiltrados crónicos localizados en los lóbulos superiores y con un engrosamiento pleural. Por último, la aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más grave, que aparece en pacientes profundamente inmunodeprimidos. En esta forma clínica el hongo invade el parénquima pulmonar a través de vasos sanguíneos y produce una infección que radiológicamente adquiere el aspecto de una neumonía cavitada (1).

Los factores de riesgo juegan un papel crucial en la infección por *Aspergillus* spp. Estos factores pueden variar desde características personales como la competencia inmunológica, y la existencia de lesiones preexistentes, hasta las características del hongo infectante, como la carga fúngica, el tipo de *Aspergillus* que sea, etc. (2). Por norma general existen una serie de factores que hacen que el individuo sea más susceptible a la infección. En primer lugar, se encuentra el hecho de poseer un sistema inmunitario debilitado, así como niveles bajos de glóbulos blancos, es decir, pacientes neutropénicos. Aquellas personas que tomen medicamentos inmunosupresores, que hayan sido sometidos a una cirugía o reciban tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, trasplante de médula ósea...), o que hayan padecido una enfermedad que debilite el sistema inmune (como una leucemia, o por ejemplo en las fases avanzadas del SIDA), tienen un riesgo más alto de contraer aspergilosis. Por otro lado, se encuentra el hecho de poseer cavidades pulmonares. Las personas que posean dichas cavidades en sus pulmones van a tener más riesgo de desarrollar aspergilomas. A su vez, se ha demostrado que el tratamiento con corticoesteroides y otros inmunosupresores a largo plazo puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas. (2)

Más de 14 millones de personas padecen algún tipo de aspergilosis, siendo la ABPA la más común, afectando aproximadamente a 4 millones de habitantes. Asimismo, más de 6,5 millones de individuos sufren asma grave con sensibilización fúngica, mientras que la aspergilosis pulmonar crónica (CPA) afecta a más de 3 millones de personas (3). Por otro lado, la aspergilosis invasiva, es menos común, afectando alrededor de 300.000 personas (4), aunque es la que mayor mortalidad lleva asociada, siendo habitualmente superior al 50% (5). Concretamente en España, la infección respiratoria por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en las UCI es de 2,5 pacientes por 1000 (6).

### 1.3. ASPERGILOSIS ASOCIADA A COVID

Los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos gravemente enfermos que requieren ventilación mecánica o tienen un sistema inmunológico comprometido, pueden estar en mayor riesgo de desarrollar aspergilosis.

No está claro si la infección por el SARS-CoV-2 es, en sí misma, el principal desencadenante, o si, por el contrario, otros factores de riesgo adicionales, como el tratamiento con corticosteroides, aumentan aún más la posibilidad de progresión de la enfermedad.

Esta nueva entidad se ha denominado aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA). (11). Afecta principalmente a pacientes con COVID en estado crítico con síndrome de dificultad respiratoria aguda, que requieren cuidados intensivos y ventilación mecánica. Por ello estos pacientes deben considerarse de alto riesgo para esta enfermedad. (7)

Inicialmente, la infección por CAPA se puso de manifiesto a través de informes de casos. Posteriormente, por medio de series de casos y estudios de cohortes se ha calculado que su incidencia varía entre el 3% y el 35%, Falleciendo hasta el 60% de los pacientes con COVID que presentan infección concomitante por *Aspergillus* spp. (8). Por lo tanto, se puede afirmar que la aspergilosis pulmonar invasiva se trata de una complicación frecuente y extremadamente grave con alta tasa de mortalidad asociada en pacientes con COVID. (9)

### 1.4. DIAGNÓSTICO DE CAPA

No hay diferencias significativas respecto a la presentación clínica entre pacientes con COVID-19 y aquellos con sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva. Por ello, la identificación de CAPA en pacientes COVID constituye un auténtico reto diagnóstico.

#### 1.4.1. MUESTRAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de CAPA a menudo se complica debido a la falta de acuerdo sobre qué muestras son las más adecuadas para las pruebas, teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad. Aunque la biopsia pulmonar es la única muestra que puede confirmar de manera definitiva una infección por *Aspergillus* spp., su realización es un procedimiento invasivo que no es viable para la mayoría de los pacientes con CAPA. Esto se debe a los riesgos significativos que implica, especialmente en pacientes críticos y con inestabilidad hemodinámica.

Así pues, el lavado broncoalveolar (BAL) y el lavado no broncoscópico (NBL) representan unas herramientas muy útiles para el diagnóstico de CAPA. El BAL es una técnica que se realiza con un broncoscopio y que consiste en lavar directamente los pulmones. Este procedimiento minimiza la contaminación de la vía aérea superior y es muy efectivo para el diagnóstico, siendo la prueba de elección en muchos casos. Sin embargo, su disponibilidad suele estar restringida en pacientes COVID porque al ser un procedimiento que genera aerosoles, suele evitarse por motivos de seguridad para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2.

Por el otro lado, el NBL constituye la siguiente prueba de elección para el diagnóstico de CAPA. Al igual que el anterior, se puede emplear de manera segura, pero esta vez mediante un sistema de aspiración bronquial profunda sin broncoscopia, teniendo un valor comparable al del BAL. El uso de NBL en lugar del BAL es un nuevo enfoque que se está investigando y está cobrando importancia en la actualidad. (7)

Por otro lado, se encuentran las muestras de aspirado traqueal y esputo. Ambas se caracterizan porque son muy sencillas de recoger, y permiten agilizar el proceso de la toma de muestras. Sin embargo, las dos están sujetas a riesgo de contaminación con la flora saprófita orofaríngea durante la recolección. Al proceder de vías respiratorias altas se traduce en una reducción de sensibilidad diagnóstica, lo que limita el uso de estas muestras a determinadas situaciones, como, por ejemplo, cuando el acceso a la broncoscopia está limitado, o, incluso, contraindicado. Ambos tipos de muestras pueden ser analizados mediante cultivos, microscopía, pruebas moleculares y detección de antígenos y anticuerpos, ofreciendo una visión integral para el diagnóstico.

Dadas las dificultades que tiene obtener muestras respiratorias en pacientes críticos, las muestras convencionales de sangre o suero para estudio de biomarcadores fúngicos pueden ser útiles. Son muestras no invasivas, y constituyen una alternativa para aplicar algunas técnicas, como por ejemplo el galactomanano (GM) o el 1-3- $\beta$ -D-glucano en suero, o la PCR de *Aspergillus* spp. en sangre. Sin embargo, en cuanto a su sensibilidad se refiere, esta es baja cuando se utilizan de manera aislada.

#### 1.4.2. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Aunque CAPA es predominantemente una enfermedad bronco-invasiva, puede evolucionar a angio-invasiva durante fases avanzadas, lo que conduce a la aparición de biomarcadores fúngicos asociados a la enfermedad en sangre periférica. Por lo tanto, el análisis micológico

tanto de la sangre, como de las muestras respiratorias profundas (BAL o NBL) es esencial para el diagnóstico óptimo de la enfermedad, mientras que las características clínicas y radiológicas sirven como factores de apoyo.

Las técnicas micológicas resultan fundamentales para el diagnóstico de las infecciones fúngicas. Existen una gran variedad de pruebas micológicas, como por ejemplo la detección de antígenos, la detección de DNA, la microscopía, etc. Cada método tiene sus propias aplicaciones, ventajas e inconvenientes (10) y estas se encuentran en la Tabla 1 que se encuentra a continuación:

**TABLA 1. Resumen de diferentes técnicas micológicas, con sus ventajas e inconvenientes**

TIPO DE PRUEBA	QUÉ DETECTA	EN QUÉ SE BASA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>CULTIVO</b>	Hongos específicos (vivos, viables)	Crecimiento de hongos en medios de cultivo	Identificación precisa de hongos; permite pruebas de sensibilidad antifúngica	Resultados lentos (días a semanas); posible crecimiento insuficiente o nulo de algunos hongos
<b>MICROSCOPIA</b>	Estructuras fúngicas (hifas, esporas)	Observación directa de muestras clínicas teñidas	Resultados rápidos; útil para identificación preliminar	Menos específica; requiere experiencia en interpretación
<b>MICROSCOPIA CON FLUORESCENCIA</b>	Estructuras fúngicas con mayor detalle (detecta quitina)	Colorantes fluorescentes (calcoflúor) y microscopio de fluorescencia	Mayor sensibilidad y visualización directa de los hongos	Equipamiento y reactivos costosos
<b>DETECCIÓN DE ANTÍGENOS</b>	Biomoléculas específicas del hongo (proteínas, polisacáridos de la pared celular)	Técnicas inmunológicas (ELISA, inmunofluorescencia, aglutinación)	Resultados rápidos; no requiere crecimiento del hongo	Posibles reacciones cruzadas; menor utilidad en pacientes inmunocomprometidos

<b>DETECCIÓN DE ANTICUERPOS</b>	Respuesta inmune del paciente a infecciones fúngicas	Técnicas inmunológicas (ELISA, inmunofluorescencia, aglutinación)	Resultados rápidos; puede indicar exposición previa o infección actual	Menor utilidad en inmunocomprometidos; posibles reacciones cruzadas
<b>PRUEBAS MOLECULARES (PCR)</b>	ADN o ARN fúngico	Amplificación y detección de material genético del hongo	Alta sensibilidad y especificidad; resultados rápidos	Coste elevado; riesgo de falsos positivos por contaminación. Detección de material genético de microorganismo inviable

La Tabla 1 ofrece una visión general de las principales técnicas micológicas, destacando sus características clave para facilitar la comparación y selección adecuada en función del contexto clínico.

Así pues, las principales técnicas micológicas que se emplean para llegar al diagnóstico de CAPA son las siguientes:

1. ***β-D-glucano***: el 1-3- $\beta$ -D-glucano es un polisacárido conservado que se encuentra abundantemente en la pared celular de la mayoría de los hongos, no solo de *Aspergillus* spp. A pesar de que no es específica para la infección por *Aspergillus* spp., puede ser útil en el diagnóstico de aspergilosis. Se trata de una prueba validada para su detección en suero.
2. ***Galactomanano (GM)***: se trata de un polisacárido de la pared celular específico de *Aspergillus* spp. y que se libera en los fluidos corporales durante el crecimiento de la hifa del hongo al invadir el tejido. El GM puede ser detectado en suero, BAL, biopsia, orina, o líquido cefalorraquídeo de los pacientes con aspergilosis.

La técnica más utilizada para la detección del GM debido a su sencillez, rapidez y reproducibilidad es ELISA que utiliza el anticuerpo monoclonal EBA-2. La interpretación de los resultados tiene diferentes puntos de corte (cut off) según el tipo de muestra que se emplea. La mayoría de los expertos considera un índice de GM en suero de 0,5 como

el umbral diagnóstico y de 1,0 en BAL. Asimismo, cabe destacar que la precisión diagnóstica de la detección de GM varía según el tipo de paciente.

Actualmente se ha desarrollado otra técnica, la prueba de flujo lateral (LFA). Se trata de una prueba inmunocromatográfica para la detección cualitativa y cuantitativa de GM. Presenta una serie de ventajas: la rapidez de los resultados, obteniéndose en minutos (a diferencia de las horas que requiere ELISA); su sencillez y fácil uso, sin necesidad de equipamiento especializado; o su rentabilidad, accesibilidad y su posible uso en situaciones de urgencia. Al igual que en la técnica ELISA, la mayoría de los expertos han determinado que un índice de GM de 0,5 en suero sirve como punto de corte óptimo para el diagnóstico, y que la interpretación de los resultados dependerá del tipo de muestra que se emplee.

3. Microscopía directa: es el método más sencillo y rápido. Permite la detección de elementos fúngicos antes de que el crecimiento de células fúngicas sea evidente en el cultivo. Puede llegar a ofrecer un diagnóstico presuntivo o incluso definitivo en las 2 o 3 horas siguientes a la recogida de la muestra. Es útil para el diagnóstico rápido y preciso de infecciones fúngicas en muestras como BAL, NBL y sangre.

La microscopía aplicable en micología es de varios tipos: usando el microscopio óptico pueden observarse obtenerse hongos empleando la tinción de Gram en muestra clínica, o sin tinción usando KOH (imagen 1a). Usando el microscopio de fluorescencia, puede realizarse la tinción con blanco de calcoflúor, que permite obtener un diagnóstico presuntivo rápido debido a su gran afinidad por la quitina presente en la pared del hongo (imagen 1b) (11). A pesar de ser más costosa, la tinción con blanco de calcoflúor muestra unos resultados prometedores, al ser más rápida y sensible que otras técnicas microscópicas.



IMAGEN 1. Imágenes de microscopía directa. (a) Hifa observada con KOH, (b) Hifa observada con tinción de calcoflúor.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc9353310/#section12-08850666211047166title>

4. DNA de Aspergillus: su detección mediante la PCR es una prueba rápida y sensible (>90%). Puede aplicarse sobre muestras de suero o BAL, mostrando una mayor sensibilidad en esta última, sobre todo cuando se ha instaurado un tratamiento antifúngico.

En este contexto de detección del DNA se está desarrollando una nueva técnica, la secuenciación masiva, también conocida como mNGS por sus siglas en inglés. Esta técnica permite la identificación precisa de especies, la detección de resistencia a antifúngicos, el análisis del perfil genómico y virulencia, así como la detección de coinfecciones y coincidencias genéticas. La mNGS proporciona una visión exhaustiva del genoma de *Aspergillus* spp., lo que mejora la precisión del diagnóstico y puede servir de guía para la selección de tratamientos adecuados.

5. Estudios histopatológicos: incluyen tanto la citología como el examen de cortes histológicos. Estas técnicas permiten la visualización directa de los hongos en el tejido y pueden complementarse con técnicas inmunohistoquímicas para mayor precisión. Además, se pueden utilizar procedimientos de amplificación de ácidos nucleicos para identificar infecciones. Tienen el potencial de convertirse en el estándar para la identificación de especies fúngicas en muestras de tejido.

Las pruebas de antígenos de la pared celular actúan como biomarcadores indirectos, mientras que la microscopía directa y las pruebas de ADN de *Aspergillus* spp. proporcionan un diagnóstico directo de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de CAPA suele ocurrir en un promedio de 10 días (con un rango de 0 a 51 días) después del diagnóstico inicial de COVID-19. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas micológicas de forma regular, ya sea semanal o quincenalmente, para monitorizar la progresión de la infección por *Aspergillus* spp.

Por otro lado, existen otros criterios diagnósticos que tienen la función de complementar a las anteriores técnicas para lograr el diagnóstico:

- Criterios clínicos: entre los comúnmente observados se encuentran fiebre refractaria, dolor torácico, hemoptisis, insuficiencia respiratoria y síndrome de distrés respiratorio agudo. Sin embargo, también forman parte de los síntomas de la infección por COVID-19, de manera que tienen un valor limitado en el diagnóstico de CAPA, pero es recomendable tenerlos en cuenta en la valoración diagnóstica.

- Imágenes radiológicas: siempre que sea posible, debe preferirse una tomografía computarizada (TC) de alta resolución a una radiografía de tórax debido a la baja sensibilidad de esta última. La TC es una herramienta diagnóstica esencial para detectar lesiones pulmonares. Se han identificado diferentes patrones de TC en pacientes con CAPA incluyendo nódulos con cavidades y signo dendrítico, signo de halo invertido, consolidación nodular, infiltraciones nodulares, signo de aire-Crescente, derrame pleural y algunos signos indeterminados y atípicos.

### 1.5. GUÍAS QUE ABORDAN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE CAPA

Koehler et al., en asociación con la European Confederation for Medical Mycology (ECCM) y la International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), constituyeron un grupo de expertos con el fin de proponer criterios para una definición de CAPA, y proporcionar recomendaciones actualizadas para su diagnóstico y tratamiento, elaborando una guía consenso para el diagnóstico y manejo de CAPA.

Así pues, proponen que, como criterio diagnóstico inicial, el paciente debe presentar una PCR positiva para SARS-CoV-2 en cualquier momento durante las 2 semanas entre el ingreso hospitalario y el ingreso en la UCI o PCR positiva en las 72-96 h siguientes al ingreso en la UCI. (7).

Según la guía ECCM/ISHAM los pacientes con sospecha de CAPA pueden ser clasificados en tres grupos:

- CAPA probada. Se confirma mediante la observación microscópica de elementos fúngicos compatibles con *Aspergillus* spp. en los tejidos dañados evidenciando invasividad del tejido. La confirmación puede obtenerse a través de análisis histopatológicos, el cultivo del hongo o pruebas de PCR, todas ellas realizadas en muestras de tejido pulmonar, obtenidas de manera estéril mediante aspiración o biopsia.
- CAPA probable. Su diagnóstico requiere pruebas micológicas (detección microscópica de elementos fúngicos en el lavado broncoalveolar; cultivo de lavado broncoalveolar positivo o PCR; índice de galactomanano en suero > 0,5 o índice de ensayo de flujo lateral (LFA) en suero >0,5; índice de galactomanano de lavado broncoalveolar  $\geq 1,0$  o índice de LFA de lavado broncoalveolar  $\geq 1,0$ ), combinadas con criterios radiológicos.

Estos son un infiltrado pulmonar, que bien pueden ser nódulos, preferiblemente identificados mediante TC torácica, o un infiltrado cavitado (no atribuible a otra causa).

- CAPA posible. Para clasificar a los pacientes en este grupo se requiere la presencia de pruebas micológicas (detección microscópica de elementos fúngicos en lavado no broncoscópico (NBL); cultivo de NBL positivo; índice de galactomanano en NBL único > 4,5; índice de galactomanano de NBL > 1,2, dos veces o más; o índice de galactomanano de NBL > 1,2 más otra prueba de micología de NBL positiva (PCR o LFA de NBL)). Todo ello en combinación con una serie de criterios radiológicos como son los infiltrados pulmonares, bien en forma de nódulos pulmonares, preferiblemente identificados mediante TC torácica, o bien en forma de un infiltrado cavitado (sin ser atribuible a otra causa).

Actualmente, Hashmin et al. (9) han propuesto una serie de nuevos criterios para el diagnóstico de CAPA en forma de otra guía de práctica. Ambas guías son similares, clasificando a los pacientes con CAPA en los mismos tres grupos que lo hacía la anterior (CAPA probada, probable, posible). Sin embargo, una de las principales diferencias entre ambas guías es que, mientras que la guía propuesta por ECCM/ISHAM considera criterios clínicos, factores de riesgo, pruebas de imagen, y pruebas micológicas para el diagnóstico de CAPA, la guía de Hashmin et al. se centra más en criterios clínicos y de imagen, considerando las pruebas micológicas como parte del diagnóstico, pero no indispensables.

Actualmente la gran mayoría de los artículos emplean la guía propuesta por ECCM/ISHAM para llevar a cabo el diagnóstico de grupo de CAPA. En el anexo 1 se expone la tabla 2, que proporciona una comparación entre las guías.

Todas estas pautas facilitan la toma de decisiones clínicas, especialmente las relacionadas con la instauración de un tratamiento antifúngico. Ante un caso sospechoso, se requerirían estudios complementarios para considerar el tratamiento antifúngico, si, por el contrario, se tratase de un caso posible se puede considerar un tratamiento antifúngico empírico y, por último, un caso probado requeriría de un tratamiento antimicótico dirigido (12).

## 2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

La estructuración y organización de todo el trabajo se hizo de acuerdo con la pregunta PICO que se planteó.

Así pues, la pregunta quedaría estructurada de la siguiente manera:

*¿Cuáles son actualmente las técnicas de diagnóstico micológico aplicables al diagnóstico de la infección invasiva causada por *Aspergillus spp.* en pacientes COVID que consiguen lograr un diagnóstico adecuado de la infección fúngica en función del contexto clínico?*

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder a la pregunta planteada, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura utilizando diferentes bases de datos, incluyendo PubMed, Scielo y Web of Science.

Los términos de búsqueda utilizados se seleccionaron cuidadosamente para garantizar la inclusión de artículos relevantes, abarcando palabras clave relacionadas con el tema de interés, como "Aspergilosis", "COVID y "diagnóstico".

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en PubMed empleando MESH TERMS. Se incluyeron los términos MESH "*Pulmonary Aspergillosis*" y "*COVID-19*". El término de "*Pulmonary Aspergillosis*" engloba los términos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica, y la aspergilosis pulmonar invasiva. Asimismo, para adecuar la búsqueda a la pregunta de investigación, del término "*Pulmonary Aspergillosis*" se concretó que se deseaban obtener artículos acerca de su diagnóstico y su diagnóstico por imagen.

Los términos utilizados para la búsqueda completa en PubMed se pueden encontrar en el Anexo 1.

El resultado de la búsqueda se acotó aplicando los filtros de idioma (inglés y español), así como el requisito de ser estudios realizados sobre humanos.

Se llevó a cabo una búsqueda similar en otras bases de datos, como Scielo, o Web of Science, en la que se incluyeron los mismos términos de búsqueda. No obstante, no se encontraron más artículos que complementaran la búsqueda de PubMed.

A continuación, se exponen los criterios de inclusión y exclusión que se llevaron a cabo a la hora de seleccionar los artículos con los que se iba a trabajar.

#### 3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se aplicaron criterios de inclusión que permitían contestar la pregunta de investigación:

- Pertinencia temática: CAPA
- Las intervenciones deben permitir obtener datos comparados o estimadores sobre el diagnóstico de CAPA.

- Artículos de calidad que incluyeran un número de pacientes mayor de 100 para que la muestra fuera representativa.

### 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Durante el proceso de selección de los estudios, se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Estudios que no abordan el tema de interés o no aportan datos cuantitativos, solo cualitativos.
- Estudios de baja calidad (observacionales con escaso número de pacientes, case reports, cartas) o irrelevantes para responder a la pregunta PICO, al no desarrollar comparación de técnicas diagnósticas.
- Guías y revisiones bibliográficas, no aportando datos originales.
- Artículos anteriores a 2020.

Se muestra en la Figura 1 del anexo el resultado de la búsqueda bibliográfica tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Una vez obtenida la búsqueda definitiva de los artículos sobre los que se iba a estructurar el trabajo se procedió a leer cada uno de los estudios y a realizar la tabla de síntesis. Se categorizaron los conocimientos en diferentes puntos: referencia del artículo, características fundamentales del estudio, la población que estudia, el objetivo del estudio, las técnicas diagnósticas, las comparaciones que se llevaron a cabo, los resultados obtenidos y las conclusiones del estudio.

Se resumieron los principales datos de cada artículo plasmándose en la tabla de síntesis que se muestra en el Anexo 2, para posteriormente analizar los resultados de la búsqueda.

## 4. RESULTADOS

La búsqueda sistemática de estudios que se adaptasen a los criterios de inclusión del trabajo ha dado lugar a 11 artículos cuyas características se describen a continuación.

De los 11 artículos revisados 5 fueron publicados en el 2023, otros 5 fueron publicados en el 2022 y el que resta en el 2021.

De las publicaciones estudiadas, 2 fueron estudios retrospectivos, uno en un solo centro y el otro multicéntrico. El resto de los estudios fueron todos prospectivos. De los cuales 5 fueron observacionales (4 de un solo centro y 1 multicéntrico) y 4 de cohortes (3 de un solo centro y 1 multicéntrico).

Atendiendo a la distribución por continentes, el asiático (China, India, Turquía, Irán) es el más representado con un total de 5 artículos, seguido del continente europeo (España, Italia, Francia, Reino Unido...) que consta de 4 artículos, y finalmente, el continente americano (Argentina, México), que cuenta con una representación de 2 artículos.

Respecto al periodo de estudio de los artículos, 5 de ellos fueron llevados a cabo en el periodo 2020, 3 en el periodo de 2020-2021, 1 en el 2020-2022, 1 entre 2021-2022, y 1 en el 2022-2023. La duración de los periodos de los estudios es variable, la duración media de los estudios es de 5 meses, siendo el intervalo de 3 meses el periodo de duración que más se repite, en un total de 3 artículos, mientras que el resto varía en el rango 2-14 meses.

### 4.1. OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS

Cada uno de los estudios analizados es independiente del resto, de manera que cada artículo muestra una serie de objetivos diferentes. Sin embargo, en líneas generales comparten un objetivo común que es la comparación de diferentes técnicas diagnósticas disponibles para la optimización de la detección precoz de pacientes con CAPA.

La técnica diagnóstica más frecuentemente evaluada en la selección de artículos fue el ensayo de flujo lateral (LFA) en el diagnóstico precoz de CAPA que aparece en seis de ellos. Este ensayo es una técnica basada en la inmunocromatografía que detecta en muestra directa la presencia de galactomanano, pero el impacto de su uso en la práctica clínica real está aún por determinar.

Estos 6 artículos comparan la inmunocromatografía con una técnica de enzima-inmunoensayo (EIA para detectar GM, denominada ELISA) para detectar GM. La técnica de ELISA para detección de GM ha sido validada previamente y su valor es un criterio aceptado por las guías ECMM/ISHAM para diagnosticar Aspergilosis Invasiva. En estos artículos se valoran parámetros como la sensibilidad o la especificidad de cada técnica. Además, los diferentes trabajos emplean muestras diferentes para estudiar los parámetros anteriormente mencionados, tales como suero, BAL, NBL, TA, etc.

Uno de los estudios Das S. et al (13), emplea la técnica de GM mediante ELISA como método de detección precoz de CAPA en la población de pacientes con COVID en la UCI. La realización de un cribado para diagnosticar Aspergilosis invasiva constituiría una aplicación novedosa de esta técnica y actualmente está siendo investigado y desarrollado más en profundidad su validez, aplicabilidad y utilidad.

Hay 3 estudios cuyo objetivo es comparar más de dos métodos diagnósticos. Tanto el estudio de (Zhou X. et al (14)) como el de (Estella A. et al (15)) realizan una comparación entre detección de GM mediante ELISA, cultivos convencionales y observación al microscopio de muestra directa mediante la tinción con blanco de calcoflúor. En el tercer estudio (Pavone P. et al (16)) se evalúa la actuación de las pruebas de GM, cultivo fúngico, 1,3-β-D-glucano, y el TAC para llegar de manera más rápida al diagnóstico definitivo de CAPA.

Tres artículos tienen entre sus objetivos determinar la incidencia de CAPA en sus respectivos centros, o en el país en el que se está llevando a cabo el estudio.

Entre los estudios seleccionados, hay 2 artículos que se proponen explorar los límites de nuevas técnicas para establecer el diagnóstico de CAPA. Uno de ellos (Zhou X. et al (14)) emplea la secuenciación masiva (mNGS), técnica emergente en la microbiología que se está utilizando gradualmente de forma generalizada en la práctica clínica. Consiste en realizar una secuenciación del genoma completo de microorganismos, en este caso sobre muestra directa de lavado broncoalveolar. El otro trabajo (Hoenigl M. et al (17)) analiza el rendimiento de la secuenciación del mcfDNA mediante el Karius Test (Karius Diagnostics) con el fin de detectar *Aspergillus* spp. a partir de muestras de plasma. Esta estrategia tiene el potencial de aumentar la sensibilidad al tiempo que mantiene o aumenta el rango de detección microorganismos en una muestra no invasiva.

Finalmente, cabe destacar el trabajo de (Berrin B. et al (18)) en el que, usando un “joint-model” creado específicamente en su trabajo, determina la fuerza de asociación entre la mortalidad y los valores en suero de GM ELISA y GM LFA.

## 4.2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES INCLUIDOS

Comprender las características de las poblaciones incluidas en los estudios resulta esencial para entender el contexto y las circunstancias en las que se han llevado a cabo los artículos, así como para poder contextualizar los resultados. Por ello, las características más importantes relacionadas con este aspecto se describen a continuación.

Los 11 estudios se realizan en pacientes COVID admitidos en la UCI. En 4 se especifica que estos pacientes presentaban una insuficiencia respiratoria en el momento de ingreso en la UCI, y otros 4 precisaban ventilación mecánica en el momento del ingreso en UCI.

En total la revisión aporta información de 1590 pacientes. De este número total de pacientes, el 64,76% fueron hombres, mientras que el 35,24% fueron mujeres. La edad media fue de 56,32 años, estando el 64% en la franja entre 63 y 66 años.

Entre las comorbilidades más citadas se encuentran la HTA (en 8 de 11 artículos) y la DM (en 6 de los 11 artículos), otras comorbilidades menos frecuentes y citadas en varios estudios fueron obesidad, ventilación mecánica (tanto invasiva como no invasiva), fumadores, pacientes trasplantados y enfermedad cardiovascular, entre otros.

En 2 estudios se menciona que los pacientes recibieron fármacos durante el mismo. En el primero (Hoenigl M. et al (17)) los pacientes recibieron tratamiento sistémico con corticoides, con el fin de paliar los síntomas causados por la infección de CAPA, y en el segundo (Roman-Montes C. et al (19)) el 28,5% de los pacientes del estudio recibieron tocilizumab con el objetivo de modificar el curso de la enfermedad.

Por otra parte, como criterios de exclusión los diferentes estudios han considerado los siguientes:

- Las embarazadas, y aquellos pacientes de los que se disponía datos clínicos incompletos (Zhou X. et al (14)).
- PCR COVID negativa, neutropenia, shock refractario, y ausencia del consentimiento, entre otros (Berrin B. et al (18)).

- Los pacientes no considerados CAPA (Serin I. et al (20)).
- Los pacientes en los que la realización de la broncoscopia era insegura y aquellos que no precisaron de ventilación mecánica invasiva (Estella A. et al (15)).

### 4.3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Y ORIGEN DE LAS MUESTRAS

En el conjunto del total de los artículos se examinaron varios métodos diagnósticos, incluidos exámenes de laboratorio, pruebas de imagen y evaluaciones clínicas.

De los 11 estudios, 6 evalúan la prueba diagnóstica del ensayo de flujo lateral (LFA). Todos ellos comparan los resultados con la técnica GM ELISA, que es la prueba de referencia.

La selección del tipo de muestra correcta es fundamental para hacer un diagnóstico microbiológico de certeza. Es importante entender la patología de la que se trata y las técnicas diagnósticas disponibles para optimizar el uso de estas con muestras de máxima calidad. Cada uno de los estudios emplea una serie de muestras distintas y compara cuál es la que mejor sirve para el propósito de diagnosticar con fiabilidad.

En cinco artículos se emplea una sola muestra para realizar las técnicas de diagnóstico: suero (Giusiano G. et al (21), Das S. et al (13) y Serin I. et al (20)), plasma (Hoenigl M. et al (17)) o aspirado traqueal (Roman Montes C. et al (19)). Por su parte, 3 estudios emplean la combinación de dos muestras para diagnóstico, como son suero y aspirado endotraqueal (Pavone P. et al (16)); suero y lavado broncoalveolar (Ghazanfari M. et al (22)); o suero y lavado no broncoscópico (Berrin B. et al (18)). Dos artículos (Zhou X. et al (14), Autier B. et al (23)) utilizan más de dos muestras para sus estudios, como son respectivamente la combinación de suero, esputo y lavado broncoalveolar; o la combinación de suero, aspirado traqueal, y muestras obtenidas del lavado bronquial (incluyendo BAL y NBL).

La toma de muestras se realiza en momentos diferentes según el estudio, observándose criterios variables entre ellos:

- Zhou X. et al (14), Berrin B. et al la realizan en las primeras 48 horas desde el ingreso en la UCI.
- Das S. et al (13) opta por recogerlas el 5º día de admisión en la UCI.
- Serin I. et al (20) las recoge el mismo día de la admisión.
- Estella A. et al (15) lo realiza al comienzo de la ventilación mecánica.

- Ghazanfari M. et al (22) cuando han pasado 3-4 días desde el comienzo de la ventilación mecánica también.

- Pavone P. et al (16) lo hace una vez a la semana.

La metodología de la recogida de muestra viene detallada en dos estudios. El primero de los artículos (Giusiano G. et al (21)) realiza una toma de muestras a la semana durante las dos primeras semanas, y a continuación procede a realizar dos tomas a la semana durante el resto de tiempo. El otro estudio (Berrin B. et al (18)) deja expresado que las muestras de suero las recoge dos veces por semana para la determinación de GM (tanto por ELISA como LFA), y las de lavado no broncoscópico las toma una vez por semana también para las pruebas de GM y además para procesar para cultivo de hongos.

Todos menos un estudio realizan el diagnóstico de CAPA de acuerdo con los criterios de la guía ECMM/ISHAM. Esta establece que dicho diagnóstico se debe establecer en función de los factores del huésped, los hallazgos radiológicos, los signos clínicos de los pacientes y los criterios micológicos. No obstante, algunos de los estudios modifican estos criterios para adaptar sus definiciones de pacientes con CAPA. Así pues, el artículo de Zhou X. et al (14) excluye los parámetros de PCR y LFA sugeridos en la guía ECMM/ISHAM y decide incluir la técnica de mNGS. Dos estudios (Giusiano G. et al (21), Estella A. et al (15)) excluyen la biopsia pulmonar de los criterios diagnósticos de grupo CAPA. Al mismo tiempo, otros dos artículos (Berrin B. et al (18), Autier B. et al (23)) excluyen de esta serie de criterios el LFA.

Roman-Montes C. et al (19) no se basa en los criterios proporcionados por las guías ECMM/ISHAM, y establece el diagnóstico de CAPA de acuerdo con el algoritmo modificado de AspICU. Dicho algoritmo propone que para diagnosticar una infección fúngica es necesario disponer de una determinación de galactomanano sérico positiva, o bien de un crecimiento de *Aspergillus* spp. a partir de una muestra de aspirado traqueal.

#### 4.4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

La evaluación comparativa de los distintos métodos de diagnóstico reveló variaciones significativas en la sensibilidad y especificidad para detectar CAPA. Las técnicas diagnósticas estudiadas fueron: detección de GM mediante LFA y ELISA, cultivo de hongos, etc. Se describen los resultados de cada una de ellas a continuación.

La prueba de detección de GM mediante la técnica de LFA en diferentes muestras es la que más se estudia a lo largo de los 11 artículos mostrando una serie de fluctuaciones en sus resultados a lo largo de los mismos. Los resultados se pueden apreciar en la tabla 3:

**TABLA 2. Sensibilidad (S) y especificidad (E) según el cut-off estudiado de la prueba de GM mediante LFA de cada uno de los artículos.**

	GM LFA suero			GM LFA NBL			GM LFA BAL			GM LFA TA		
	Cut off	S	E	Cut off	S	E	Cut off	S	E	Cut off	S	E
<i>Serin I. et al (20)</i>	0,5	80%	94%									
<i>Giusiano G. et al (21)</i>	0,5	94,7%	-									
<i>Berrin B. et al (18)</i>	0,5	42%	82%	1,0	73%	85%						
<i>Ghazanfari M. et al (22)</i>	0,5	56,3%	94,2%				1,0	60,6%	88,9%			
<i>Autier B. et al (23)</i>	0,5	20%	93%	0,5	90%	83%	0,5	72%	79%	0,5	100%	44%
	1,0	9%	99%	1,0	80%	88%	1,0	52%	98%	1,0	80%	67%
<i>Roman-Montes C. et al (19)</i>										1,0	80%	48,4%
<i>Estella A et al. (15)</i>							0,5	84%	99%			

La tabla 3 proporciona la sensibilidad (S), y la especificidad (E) de la prueba de flujo lateral (LFA) para la detección de GM en diferentes tipos de muestras (suero, lavado broncoalveolar, lavado no broncoscópico, y aspirado traqueal) y con diferentes puntos de corte (cut off de 0,5 y de 1,0).

Así pues, en cuanto a la detección de GM con LFA en suero se aprecia en los diferentes estudios que la sensibilidad varía ampliamente con un cut off de 0,5 (desde un 20% hasta un 94,7%), y que la especificidad es alta para un cut off de 0,5 (82%-99%). Sin embargo, con un cut off de 1,0 la sensibilidad disminuye significativamente (9%), pero la especificidad aumenta (99%).

Por su parte, en las muestras de NBL tanto con el cut-off de 0,5 como con el de 1 se obtienen valores de sensibilidad y especificidad similares que oscilan entre 80% y 90%. En las muestras de BAL, tanto la sensibilidad como la especificidad varían considerablemente entre los estudios para ambos cut-off, pero en líneas generales se obtiene sensibilidad baja (52%-84%) y especificidad alta.

Finalmente, las muestras de aspirado traqueal para un cut off de 0,5 la sensibilidad es muy alta (100%), pero la especificidad es baja; y para un cut off de 1,0 la sensibilidad es del 80% y la especificidad aumenta al 67%

Otra de las técnicas que también ha sido comparada es ELISA. A continuación, se expone otra tabla con los resultados de la técnica GM ELISA en las diferentes muestras.

**TABLA 3. Sensibilidad (S) y especificidad (E) según el cut-off estudiado de la prueba de GM mediante ELISA de cada uno de los artículos.**

	GM ELISA suero			GM ELISA BAL			GM ELISA TA		
	Cut off	S	E	Cut off	S	E	Cut off	S	E
<i>Giusiano G. et al</i> (21)	1,0	20%	97%						
<i>Ghazanfari M. et al</i> (22)	0,5	46,9%	100%	1,0	54,5%	91,7%			
<i>Roman-Montes C. et al</i> (19)							1,0	64,3%	68,5%

				0,5	92%	95%			
<i>Estella A. et al (15)</i>				1,0	79%	99%			
<i>Zhou X. et al (14)</i>	0,5	40,7%	79,7%	1,0	84,9%	71,7%			

En cuanto a la técnica de GM ELISA sobre las muestras de suero, la sensibilidad y especificidad varían considerablemente. Para un cut off de 0,5, la sensibilidad varía entre el 40,7% y el 46,9%, y la especificidad entre el 79,7% y el 100%. Con un cut off de 1,0, la sensibilidad es baja (20%), pero la especificidad es muy alta (97%).

Entre las muestras de BAL y TA se aprecian variaciones. En la primera de ellas, con un cut off de 0,5, la sensibilidad es muy alta (92%) y la especificidad también es alta (95%). Con un cut off de 1,0, la sensibilidad disminuye (79%-84,9%) pero la especificidad sigue siendo alta (71,7%-99%). Mientras que en las muestras de TA para un cut off de 1,0, muestran sensibilidad (64,3%) y una especificidad (68,5%) intermedias.

Además, es preciso añadir que en un artículo (*Estella A. et al (15)*) se refleja la tasa de positividad de diagnóstico, resultando que ELISA mostró una positividad en 30/38 muestras (78,9%) con un cut off de 1,0; y en 35/38 muestras (92,1%) con un cut off de 0,5. En otro artículo (*Hoenigl M. et al (17)*) se emplea ELISA en suero para determinar la incidencia de CAPA posible en la población que se está estudiando, y obtuvo un resultado del 31,57% de positivos en CAPA por medio de esta técnica.

De manera que para la detección de GM ya sea mediante la prueba de LFA o la prueba ELISA, reducir el punto de corte tiende a aumentar la sensibilidad, pero disminuye la especificidad. Un cut off más alto (1,0) generalmente ofrece una mayor especificidad, lo cual es crucial para reducir falsos positivos.

Las pruebas en suero presentan variabilidad significativa en sensibilidad entre los estudios, lo que sugiere que factores específicos de los estudios pueden influir en los resultados. Las muestras de BAL y NBL muestran un mejor rendimiento en términos de equilibrio entre sensibilidad y especificidad en comparación con las muestras de suero y por lo general buenos valores de especificidad que apuntan a que se use este tipo de muestra como confirmatorio de la enfermedad.

Los 11 estudios no solo han evaluado técnicas basadas en la detección del galactomanano (LFA, ELISA), sino que también recurren a otro tipo de pruebas para diagnosticar la infección por *Aspergillus* spp.

El cultivo del hongo es empleado en 3 ocasiones. En una de ellas se realiza sobre muestras de lavado broncoalveolar, obteniendo una sensibilidad del 50% y una especificidad del 100% en las muestras de BAL (Zhou X. et al (14)). En otra ocasión, también se emplea sobre el lavado broncoalveolar y se obtuvo una sensibilidad del 48% y una especificidad del 98% (Estella A. et al (15)). En el tercero de los estudios, se midió su tasa de positividad para detectar pacientes con CAPA y dio como resultado un total de 27 positivos de 102 pacientes incluidos en el estudio (Pavone P. et al (16)). A pesar de que la sensibilidad del cultivo en muestras de BAL es moderada, en todos los estudios mostró una tasa de especificidad muy alta, lo que lo convierte en una técnica fiable para confirmar la presencia de infección.

Respecto al resto de pruebas micológicas que se emplean, destaca la tinción con blanco de calcoflúor, que fue aplicada sobre una muestra de lavado broncoalveolar y obtuvo de resultados una sensibilidad del 9% y una especificidad del 100% (Estella A. et al (15)). Lo que la convierte en adecuada para ser utilizada como prueba confirmatoria en casos sospechosos. Esta técnica se realiza de forma rápida, es de bajo coste, pero depende de la experiencia del observador y es muy poco sensible como viene recogido en el artículo (Estella A. et al (15)) por tanto no permite descartar una infección fúngica. Otra limitación de la técnica es que en el caso de que sea positivo, no permite distinguir entre tipos de hongos.

Por otra parte, la prueba del 1,3- $\beta$ -D-glucano, realizada en suero detectó 12 positivos de 22 pacientes que se realizaron la prueba (Pavone P. et al (16)), lo que refleja una buena capacidad de detección de infecciones fúngicas invasivas. Su limitación es que es panfúngica y no discrimina entre la infección por *Aspergillus* spp. y la infección causada por otros hongos filamentosos o por levaduras.

El empleo de la secuenciación masiva (mNGS) obtuvo una sensibilidad del 65,7% y una especificidad del 97% en cuanto a términos diagnósticos (Zhou X. et al (14)). Asimismo, en el mismo estudio se determinó que mediante mNGS se conseguía obtener un diagnóstico precoz de 2,8 $\pm$  3,3 días antes que GM ELISA (suero), 1,7 $\pm$  3,1 días antes que GM ELISA (BAL), 6,7 $\pm$  2,6 días antes que cultivo. Así pues, este estudio demuestra que la secuenciación masiva proporciona un diagnóstico de una manera significativamente más rápida, y que confiere una alta fiabilidad diagnóstica, debido a su alta especificidad.

Otro estudio (Hoenigl M. et al (17)) probó una técnica novedosa para lograr el diagnóstico. Comprobó la eficacia del Karius Test para detectar ADN de *Aspergillus* spp. en las muestras de plasma. Este test detectó ADN de *Aspergillus* spp. en 12 muestras, y obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 97%.

La combinación de alta sensibilidad y especificidad hace que el Karius Test sea una herramienta de diagnóstico fiable para la detección de *Aspergillus* spp. en plasma. Con una especificidad del 97%, el test minimiza los falsos positivos, y con una sensibilidad del 83%, minimizando los falsos negativos. Asimismo, cuenta con la ventaja de realizarse en muestra no invasiva y la desventaja de necesitar tecnología de última generación y personal altamente cualificado para su realización e interpretación.

## 5. DISCUSIÓN

En la búsqueda sistemática de los artículos se obtuvo un total de 11 que cumplían las características y los requisitos que se buscaban en este estudio. Se trabajó con una muestra total de 1590 pacientes entre los 11 estudios, todos los trabajos presentan una muestra más o menos homogénea, situándose la media en 144,5 pacientes por estudio. Sin embargo, algunos estudios trabajan con una cantidad por debajo de esta media de población, como Das S. et al (13), con una muestra de 38 pacientes, o Pavone P. et al (16), trabajando con un total de 102 pacientes

Se trata de una muestra reducida debido a que se buscaba un tipo muy específico de paciente (paciente COVID y, a su vez, infectado por *Aspergillus* spp.). Otro factor que limitó la búsqueda es que la patología de base (el COVID) se encuentra en la literatura científica a partir del 2020, de manera que la cantidad de artículos e investigaciones no es tan extensa como puede ser la de otras patologías. Finalmente, a pesar de que la infección por *Aspergillus* spp. en la población COVID muestra una tendencia al alza, todavía no se ha establecido como una de las más frecuentes, así que, la población total afectada no alcanza unos valores muy elevados.

En la muestra de este trabajo, existe una mayor proporción de pacientes de sexo masculino que de femenino, esto va en concordancia con la prevalencia de la infección por *Aspergillus* spp., afectando en una proporción de 3 a 1 a favor de los hombres (24). Por su parte, la edad media del total de la muestra ha sido de 56,32 años, lo que coincide con las guías de práctica clínica acerca de CAPA, donde se refleja que esta enfermedad afecta mayoritariamente a pacientes mayores de edad, situándose la media en torno a la quinta década de la vida. (7)

Respecto al manejo diagnóstico de esta entidad, varios artículos se dedican a evaluar el rendimiento de la técnica de detección de galactomanano (por medio de LFA, o ELISA), aplicándolo en diferentes muestras. El GM es detectable antes de la aparición de los síntomas clínicos, pudiendo ser útil para guiar el tratamiento que se puede aplicar antes de evidenciar el microorganismo o de que tenga clínica irreversible, cuando existen hallazgos serológicos que demuestran con alta probabilidad que el paciente tiene *Aspergillus* spp. (Das S. et al (13)). Es por ello, por lo que un aumento del galactomanano sérico o en BAL acompañado de criterios clínicos debería suponer una señal de alarma para plantear el inicio de la terapia antifúngica.

En concordancia con lo anteriormente expuesto, la cuantificación seriada de galactomanano en suero puede constituir una herramienta de seguimiento sensible para la identificación precoz de posibles pacientes con CAPA (Giusiano G. et al (21)). Para demostrar esta premisa, Das S. et

al (13) llevaron a cabo un estudio donde realizaban un screening precoz de la población con sospecha de tener CAPA por medio de GM ELISA, para detectar este biomarcador. Obtuvieron una incidencia del 31,57% de CAPA posible en su población de estudio. Se trata de un resultado alentador que demuestra que sí sería posible detectar la presencia de *Aspergillus* spp. antes de que se manifiesten los síntomas, lo que podría suponer un gran avance en cuanto a lograr un diagnóstico precoz se refiere.

Por su parte, la principal virtud de la prueba LFA es que presenta un tiempo de manipulación corto (45 minutos aproximadamente (Autier B. et al (23))), lo que supone un gran incentivo para su uso al acortar los tiempos de diagnóstico de la enfermedad. Otras ventajas de esta técnica son su alta especificidad y sensibilidad en muestras de aspirado traqueal, así como la posibilidad de poder realizarlo con mayor frecuencia gracias a su sencillez y fácil uso.

Sin embargo, también presenta limitaciones, y es que podemos encontrar que presenta unos valores de sensibilidad algo bajos cuando se aplica sobre determinadas muestras, tales como suero (Autier B. et al muestra una sensibilidad del 20% para un cut off de 0,5 (23)) y este problema no se soluciona cuando se utilizan diferentes puntos de corte para interpretar la prueba (nuevamente Autier B. et al muestra una sensibilidad del 9% para un cut off de 1,0 (23)).

Estudios como el de Berrin B. et al (18) determinan que el LFA en suero con un cut off de 0,5 tiene una sensibilidad del 42%, otros como Ghazanfari M. et al (22) demostraron que la técnica también en suero y para el mismo cut off presentaba una sensibilidad del 56,3%. De manera que el GM LFA en suero tiene una sensibilidad baja y no es fiable para establecer el diagnóstico con certeza.

A pesar de que se excluya la técnica de LFA como prueba de referencia para obtener un diagnóstico seguro de CAPA, actualmente puede llegar a resultar más útil en centros donde necesitan tiempos de respuesta más rápidos, y tienen pocos recursos o carecen de la tecnología que requiere ELISA. Y es que, en caso de encontrarnos ante una emergencia, una prueba LFA positiva nos puede proporcionar el diagnóstico en cuestión de minutos, lo que nos permitirá aplicar más rápidamente una terapia antifúngica y poder así hacer frente a la enfermedad.

La misma prueba (LFA) pero aplicada sobre diferentes muestras (como Aspirado traqueal, NBL, o BAL) sí mostraba unos valores de sensibilidad mejores (como del 100% en TA con un cut off de 0,5 (Autier B. et al), o del 80% en NBL con un cut off de 1,0 (Autier B. et al) (23)), y que animan a creer que esta técnica puede llegar a convertirse en la prueba de referencia para lograr un

diagnóstico rápido de CAPA, usando muestras respiratorias en pacientes con unos criterios clínicos bien definidos, aunque requiere más estudios para validarla universalmente.

Continuando en la misma línea y con la misma técnica, varios estudios se proponen determinar si existe una concordancia entre LFA y las otras pruebas de detección del galactomanano, como ELISA. Estas técnicas son consideradas como las pruebas de diagnóstico de referencia de CAPA cuando se quiere demostrar la presencia de galactomanano en el huésped.

En determinadas circunstancias, como por ejemplo en muestras de TA y con un cut off de 0,5 para LFA y un cut off de 1,0 para ELISA (Roman-Montes C. et al (19)), o muestras de suero con unos puntos de corte iguales a los anteriores (Serin I. et al (20)), LFA mostraba cierta superioridad sobre ELISA, en cuanto a términos de sensibilidad y especificidad se refiere. Para otros autores (Autier B. et al (23), Giusiano G. et al (21)), ELISA muestra un buen nivel de concordancia con la técnica de LFA, por lo que podrían usarse los dos tipos de técnica, complementando la una a la otra, para potenciar y confirmar los resultados.

De hecho, Estella A. et al (15) condujo un estudio en el que comparaba la eficiencia de varias técnicas diagnósticas entre sí, entre las que se encontraban la determinación de galactomanano mediante la técnica de ELISA, la tinción con blanco de calcoflúor y el cultivo fúngico. A pesar de obtener diferentes valores de eficacia (destacando el ELISA en BAL con un cut off de 0,5 con una sensibilidad y especificidad del 92% y 95%), en el estudio se demostró que el uso de un solo marcador diagnóstico podía conducir a una sobreestimación del diagnóstico de CAPA, y que era mejor emplear la combinación de varias pruebas para reducir la tasa de falsos positivos.

Esta idea se ve reforzada por otro de los estudios (Pavone P. et al (16)), donde amplían el concepto y determinan que, para poder lograr un diagnóstico óptimo de CAPA, lo mejor es emplear una combinación de pruebas micológicas con las pruebas de imagen. Esto aportaría mucha más fuerza al diagnóstico de la enfermedad, y ya solo el simple hecho de tener dos pruebas positivas (ya sean micológicas, de imagen, o de criterios clínicos) debe alertar sobre la posibilidad de CAPA.

Para detectar CAPA en población UCI con COVID, se emplean más métodos además de la detección de galactomanano, o de las técnicas de imagen. Así, el estudio llevado a cabo por Pavone P. et al (16) se propone evaluar la actuación de diferentes pruebas diagnósticas para CAPA, como es el caso de 1,3- $\beta$ -D-glucano y el cultivo fúngico; y el de Estella A. et al (15), que valora además la tinción con blanco de calcoflúor.

Estos estudios obtuvieron unos resultados variables, por ejemplo, la tinción con blanco de calcoflúor sobre una muestra de BAL tuvo una sensibilidad y especificidad del 9% y del 100% respectivamente (Estella A. et al (15)); esta técnica ofrece la ventaja de una alta especificidad, lo que asegura que los resultados positivos son fiables y minimiza el riesgo de falsos positivos. Sin embargo, su baja sensibilidad significa que no detecta la mayoría de los casos de infección, resultando en un alto número de falsos negativos.

Por su parte, el cultivo fúngico en el estudio de Zhou X. et al (14) donde obtuvo una sensibilidad del 50% y una especificidad del 100% al aplicarlo sobre una muestra de BAL. Su alta especificidad garantiza que un resultado positivo es una confirmación sólida de la infección. No obstante, la sensibilidad moderada del 50% implica que solo detecta la mitad de los casos, lo que puede llevar a una subestimación de la prevalencia de la infección.

A diferencia de estas dos últimas pruebas, el método de detección del  $\beta$ -D-glucano medido en aspirado endotraqueal mostró unos resultados óptimos desde el punto de vista de los tiempos diagnósticos. Y es que Pavone P. et al (16) demostraron que con esta técnica era posible obtener los resultados el mismo día que se realizaban, lo que demostró que se trata de una técnica ideal para contextos donde se necesita un diagnóstico rápido para iniciar el tratamiento inmediatamente.

Cada prueba diagnóstica tiene sus propias ventajas e inconvenientes. La elección de la prueba debe basarse en el contexto clínico y la necesidad de rapidez en los resultados. Mientras que la tinción con blanco de calcoflúor y el cultivo fúngico ofrecen alta especificidad y son útiles para confirmar diagnósticos, su baja sensibilidad y tiempos de respuesta más largos en caso del cultivo limitan su eficacia. Por otro lado, la detección del 1,3- $\beta$ -D-glucano, con su rapidez para proporcionar resultados, es especialmente útil en situaciones donde se requiere una intervención inmediata. Una combinación de estas pruebas puede proporcionar un equilibrio entre rapidez y precisión diagnóstica.

Respecto a las muestras de elección para realizar el diagnóstico, BAL ha resultado ser la muestra mejor valorada y la que se asocia a unos mejores resultados. A lo largo de los estudios podemos observar que BAL se asocia con una buena sensibilidad y especificidad (Estella A. et al (15), Zhou X. et al (14), Autier B. et al (23)). Todo ello a pesar de que puede llevar asociado un mayor tiempo diagnóstico (la sola realización de la broncoscopia puede durar hasta 60 minutos), que otras pruebas, como, por ejemplo, el GM LFA en suero (tiempo aproximado de 45 minutos).

No todos los centros, ni todos los pacientes van a ser candidatos para realizar una broncoscopia (lo que puede conducir a una infraestimación de los casos (Roman-Montes C. et al (19))). Dados estos inconvenientes, el aspirado traqueal puede considerarse como una buena alternativa al lavado broncoalveolar para el diagnóstico de CAPA.

El aspirado traqueal es una muestra sencilla de tomar, rápida y que puede confirmar o descartar la presencia de CAPA en los pacientes. Roman-Montes C. et al (19) exploran diferentes puntos de corte para esta muestra, y determinan que el uso de unos puntos de corte más bajos en las muestras de aspirado traqueal puede conducir a una sobreestimación de la prevalencia de CAPA. Esto es debido a que se podría dar una reacción cruzada con polisacáridos de la pared celular de otros hongos como *Cándida* y de bacterias Gram negativas con las pruebas de detección de galactomanano y estos microorganismos forman parte de la flora saprófita oral.

En cuanto al objetivo fundamental de conseguir un diagnóstico precoz de CAPA en pacientes COVID, diversos estudios han evaluado técnicas y modelos no validados en clínica para optimizar el diagnóstico actual. De manera que algunos autores han investigado técnicas basadas en la secuenciación del genoma tales como mNGS, o el Karius Test para identificar mcfDNA.

El estudio llevado a cabo por Zhou X. et al. (14) comprueba la eficacia de una nueva técnica, la secuenciación metagenómica masiva (mNGS), para tratar de comprobar si esta ofrece un menor tiempo diagnóstico. Así pues, el mNGS fue aplicado sobre una muestra de BAL, y obtuvo unos resultados de sensibilidad del 65,7%, y de especificidad del 97%. No obstante, a pesar de que muestra unos resultados bastante aceptables en cuanto a términos de eficacia diagnóstica, lo llamativo de esta técnica y de este estudio fue que consiguieron acortar los tiempos de diagnóstico considerablemente, concretamente una media de 1,5-2,3 días menos, aunque se requieren más investigaciones y estudios clínicos para poder ser implementado en la rutina clínica.

El enfoque del diagnóstico temprano de CAPA mediante otra una nueva técnica también es abordado por Hoenigl M. et al. (17). Este estudio emplea el Karius Test, una prueba que evalúa el rendimiento de la secuenciación del mcfDNA (ADN libre de células microbianas). Los autores sostienen que actualmente las pruebas micológicas disponibles muestran una sensibilidad limitada cuando se aplican sobre muestras de sangre, y, que la secuenciación del mcfDNA podría superar algunas de las limitaciones de los diagnósticos convencionales. Así pues, el estudio determina que esta prueba tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 97% al aplicarla sobre muestras de plasma.

Son necesarios más estudios para potenciar la técnica del mcfDNA, y, a día de hoy, podría ser empleada como una herramienta de apoyo a las técnicas convencionales (galactomanano, cultivo, etc.) que son las que deben guiar el diagnóstico.

Las tasas de mortalidad asociadas con la aspergilosis invasiva varían según distintos factores, incluyendo el estado de salud, la gravedad de la enfermedad, la prontitud del diagnóstico y el inicio del tratamiento adecuado. Los datos de mortalidad asociada a CAPA de otros artículos reflejan que la mortalidad en UCI suele ser del 56,8% (25). La media de la mortalidad reportada por los artículos estudiados fue del 69,56%, lo que concuerda con los datos proporcionados en otros estudios. Esta tasa es muy alta y el retraso diagnóstico tiene que ver con ella. Por eso es importante reducir el tiempo de detección de la enfermedad.

Llama la atención el estudio llevado a cabo por Das S. et al (13), en el que el 100% de los pacientes con los que trabajaron fallecieron. Por tanto, obtienen una tasa de mortalidad bastante más elevada que el resto de los artículos, y muy por encima de la media. Esto puede ser debido a que ninguno de ellos llegó a recibir ningún tipo de tratamiento antifúngico mientras permanecían ingresados.

El tratamiento antifúngico precoz de los pacientes con CAPA reduce significativamente el riesgo de mortalidad (6). Aunque según Hatzl S. et al, la administración de profilaxis antifúngica en el momento del ingreso no mejoraba la supervivencia de los pacientes con COVID en estado crítico sin indicios de CAPA, a pesar de una reducción significativa de su incidencia. (26)

Por concluir, el diagnóstico óptimo y temprano de CAPA puede suponer una gran diferencia en la evolución de esta enfermedad. Por ello se necesitan medidas urgentes para mejorar las estrategias de detección y manejo de CAPA, así como investigaciones adicionales para identificar las tácticas de tratamiento óptimas para reducir las tasas de mortalidad entre estos pacientes.

A la hora de realizar el trabajo se han encontrado algunas limitaciones. En primer lugar, el acceso a datos clínicos. La disponibilidad limitada de datos clínicos detallados y de calidad sobre pacientes con COVID y aspergilosis pulmonar dificultó el análisis exhaustivo de factores de riesgo, patrones de presentación y resultados clínicos en los diferentes estudios analizados.

Asimismo, la cantidad limitada de casos documentados de aspergilosis pulmonar en pacientes con COVID en la literatura científica hizo que el tamaño de la muestra para el análisis fuera pequeño, lo que ha podido afectar a la generalización de los resultados.

Por último, el contexto epidemiológico cambiante también ha supuesto una importante limitación. La evolución constante de la pandemia de COVID-19 y las variaciones en las prácticas clínicas pueden haber influido en la variabilidad de los resultados y su relevancia en diferentes momentos.

Por otro lado, la principal fortaleza de este trabajo radica en que estudia una población única que nunca ha sido evaluada para este tipo de infección, aportando datos completamente nuevos y originales al campo. Aunque los datos analizados sean de naturaleza descriptiva y los diseños metodológicos varíen en función de la práctica clínica cambiante, este estudio llena un vacío significativo en la literatura existente. La novedad de los datos recopilados otorgan un valor de gran importancia a esta investigación, proporcionando una base sólida para futuros estudios y mejoras en el diagnóstico de estas infecciones.

## 6. CONCLUSIONES

- 1) La aspergilosis pulmonar asociada a COVID está ganando relevancia debido a su creciente incidencia y alta letalidad. La incidencia de CAPA afecta entre el 14% y el 33% de los pacientes con COVID en unidades de cuidados intensivos. La mortalidad asociada a CAPA reporta tasas de mortalidad de entre el 44% y el 53%.
- 2) Métodos tradicionales como ELISA, cultivo fúngico, detección de  $\beta$ -D-glucano y tinción con calcoflúor son fundamentales para identificar *Aspergillus* spp. Sin embargo, es crucial apostar por técnicas novedosas. La secuenciación metagenómica (mNGS), el Karius Test y el LFA muestran gran potencial, ofreciendo mayor sensibilidad, especificidad y rapidez en los resultados.
- 3) LFA muestra una sensibilidad aceptable en muestras de lavado broncoalveolar, especialmente con un punto de corte de 0,5, lo que lo hace ideal para un diagnóstico rápido y precoz. Por lo tanto, si se prioriza la rapidez y la sensibilidad en el diagnóstico inicial, el LFA en muestras de BAL es la técnica para elegir.
- 4) La combinación de múltiples pruebas diagnósticas, como las pruebas micológicas y las técnicas de imagen, conducen al aumento de la precisión en el diagnóstico y a la reducción de la tasa de falsos positivos y falsos negativos.
- 5) Son necesarios más estudios para definir unas estrategias óptimas de tratamiento, con especial énfasis en lograr instaurar un tratamiento antifúngico precoz para reducir la mortalidad. Una buena colaboración interdisciplinar y la aplicación de enfoques innovadores son fundamentales para abordar este desafío.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 Apr 1;30(4):201–8. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aspergilosis-formas-clinicas-tratamiento-S0213005X12000316>
2. Mayo Clinic. Aspergilosis - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic [Internet]. 2022. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/aspergillosis/diagnosis-treatment/drc-20369623>
3. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 Feb 1;30(2):90–8. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-general-enfermedad-fungica-invasora-S0213005X11002989>
4. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol* [Internet]. 2019;57:219–27. [https://academic.oup.com/mmy/article/57/Supplement\\_2/S219/5098503](https://academic.oup.com/mmy/article/57/Supplement_2/S219/5098503)
5. Manotas VJ, Ascanio VJ, Blanco CN, NeurológicA colombiANA A, Enrique Vargas Manotas J, Fernando Vélez Ascanio J, et al. *Aspergillus*, un asesino desconocido. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2021;37(1):112–6. <https://doi.org/10.22379/24224022342>
6. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casas JF, Jiménez Quintana MM, et al. [Respiratory infections caused by *Aspergillus* spp. in critically ill patients admitted to the intensive care units]. *Med intensiva* [Internet]. 2015 Apr 1;39(3):149–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24713089/>
7. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Lopes Colombo A, Hoenigl M, et al. Review Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. 2021 [cited 2024 May 22]; [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection)
8. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, Bartoletti M, Dupont D, Valerio M, et al. COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis, March–August 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 1;27(4):1077. [/pmc/articles/PMC8007287/](https://pmc/articles/PMC8007287/)
9. Hashim Z, Neyaz Z, Marak RS, Nath A, Nityanand S, Tripathy NK. Practice Guidelines for the Diagnosis of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in an Intensive Care Setting.

10. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Jan 1;29(1):39.e1-39.e15. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-recomendaciones-sobre-el-diagnostico-enfermedad-S0213005X10004027>
11. Duque-Restrepo CM, Valentina Muñoz-Monsalve L, Guerra-Bustamante D, Cardona-Maya WD, Carlos Gómez-Velásquez J. *REVISTA MÉDICA RISA RALDA 2023*. <https://orcid.org/0000-0003-1772-8877>.
12. D.A. Vergara-Maestre. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2022; [www.elsevier.es/redar](http://www.elsevier.es/redar)
13. Das S, Gupta C, Jain C, Rai G, Alqumber MAA, Singh PK, et al. Utility of serum Galactomannan in diagnosing COVID-19 patients with suspected IPA: an observational study in resource limited settings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2022;26(2):710–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113446/>
14. Zhou X, Wu X, Chen Z, Cui X, Cai Y, Liu Y, et al. Risk factors and the value of microbiological examinations of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients in intensive care unit: the appropriate microbiological examinations are crucial for the timely diagnosis of CAPA. 2019;
15. Estella Á, Loeches IM, Núñez MR, García CG, Pesaresi LM, Escors AA, et al. Microbiological diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in critically ill patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia: a bronchoalveolar study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2023 Dec 1;22(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37817167/>
16. Pavone P, Russello G, Salati G, Corsini R, Salsi P, Vizzini L, et al. Active screening of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis with serum beta-glucan and endotracheal aspirates galactomannan and fungal culture. *Mycoses* [Internet]. 2023 Mar 1;66(3):219–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36380646/>
17. Hoenigl M, Egger M, Price J, Krause R, Prattes J, White PL. Metagenomic Next-Generation Sequencing of Plasma for Diagnosis of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2023 Mar 1;61(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809121/>
18. Er B, Er AG, Gulmez D, Sahin TK, Metan G, Saribas Z, et al. Diagnostic performance and longitudinal analysis of fungal biomarkers in COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Heliyon* [Internet]. 2023 Nov 1;9(11):e21721. [/pmc/articles/PMC10628712/](https://pmc/articles/PMC10628712/)

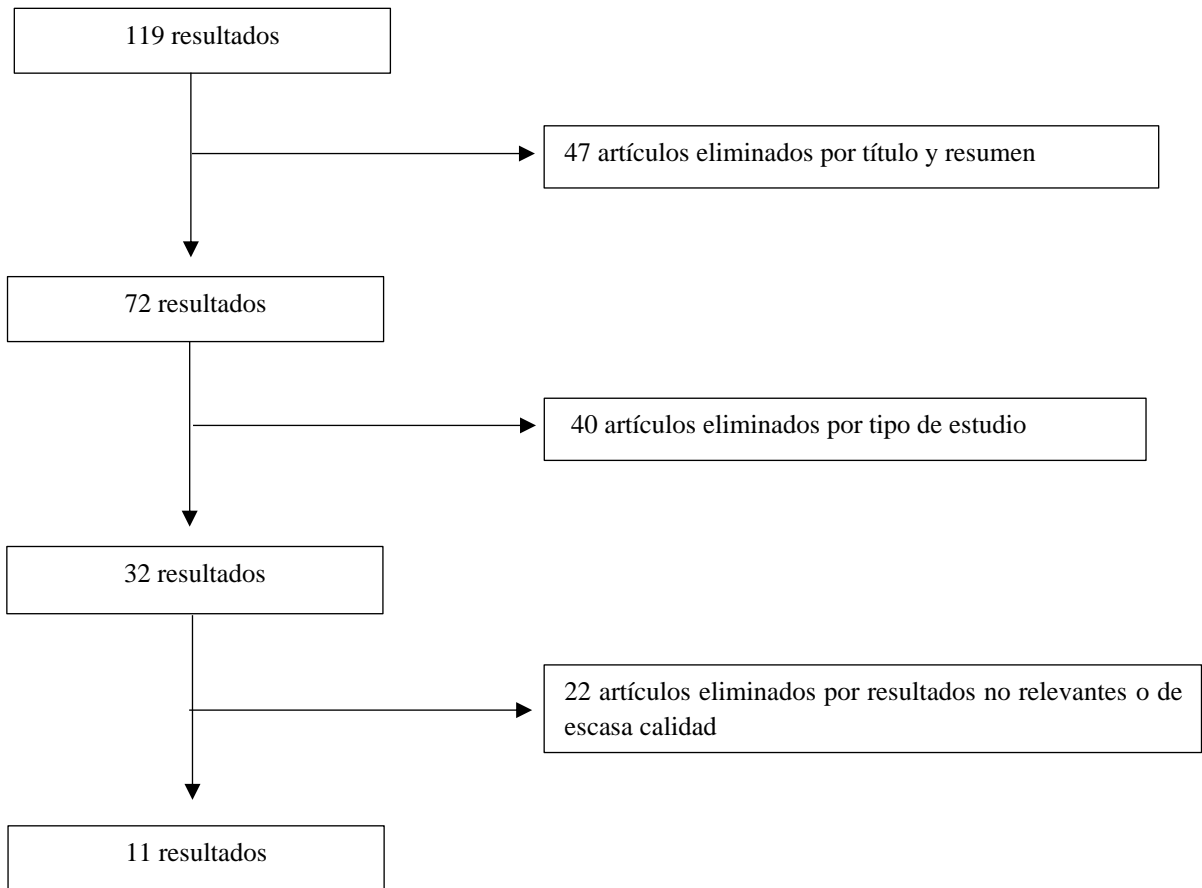
19. Roman-Montes Carla M., Cervantes-Sanchez Axel AP de L. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. 2020;
20. Serin I, Baltali S, Cinli TA, Goze H, Demir B, Yokus O. Lateral flow assay (LFA) in the diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a single-center experience. 2021; <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07828-y>
21. Giusiano Gustavo, Fernández Norma B. , Vitale Roxana G. , Alvarez Christian , Ochiuzzi María Eugenia et al. Usefulness of Sona Aspergillus Galactomannan LFA with digital readout as diagnostic and as screening tool of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients. Data from a multicenter prospective study performed in Argentina. 2022; <https://doi.org/10.1093/mmy/myac026>
22. Ghazanfari M, Yazdani Charati J, Davoodi L, Arastehfar A, Moazeni M, Abastabar M, et al. Comparative analysis of galactomannan lateral flow assay, galactomannan enzyme immunoassay and BAL culture for diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* [Internet]. 2022 Oct 1;65(10):960–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979737/>
23. Autier B, Prattes J, White PL, Valerio M, Machado M, Price J, et al. Aspergillus Lateral Flow Assay with Digital Reader for the Diagnosis of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): a Multicenter Study. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2022 Jan 1;60(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643415/>
24. Guillermo Oxilia H, Guillermo Oxilia R, Morales L, Falco F. Aspergilosis: una patología a considerar. *Mycetoma. Invasive. Semiinvasive. Non invasive. Thorax X-ray.*
25. Beltrame A;, Stevens DA;, Dupont B, Clemons K V, Hay RJ, Kamei K, et al. Citation: Mortality in ICU Patients with COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis. 2023; <https://doi.org/10.3390/jof9060689>
26. Hatzl S, Reisinger AC, Posch F, Prattes J, Stradner M, Pilz S, et al. Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study. 2020; <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03753-9>

## FIGURAS Y ANEXOS

### FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de la revisión

BÚSQUEDA REALIZADA EL MIÉRCOLES 6 DE MARZO DE 2024



**ANEXO 1. TABLA COMPARATIVA ENTRE LAS GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE CAPA**

<b>Aspecto</b>	<b>Guía ECCM/ISHAM</b>	<b>Guía de Hashmi et al.</b>
<b>Desarrollo y Autoría</b>	Desarrollada por expertos en micología clínica y enfermedades infecciosas.	Elaborada por un equipo de médicos y especialistas en enfermedades infecciosas y críticas.
<b>Objetivo principal</b>	Proporcionar recomendaciones para el diagnóstico, manejo y tratamiento de CAPA	Proporcionar recomendaciones para el diagnóstico, manejo y tratamiento de CAPA en pacientes con COVID-19.
<b>Énfasis en pruebas micológicas</b>	Énfasis en la importancia de las pruebas micológicas en el diagnóstico de CAPA.	Considera las pruebas micológicas como parte del diagnóstico, pero no como un requisito indispensable.
<b>Consideración de Otras Micosis</b>	Considera otras micosis, como la mucormicosis, en el diagnóstico diferencial de CAPA, y proporciona recomendaciones para su manejo.	Se centra exclusivamente en la CAPA y no aborda otras infecciones fúngicas.

## ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

6-03-2024

### **PubMed**

("COVID-19"[Mesh]) AND ("Pulmonary Aspergillosis/diagnosis"[Mesh] OR "Pulmonary Aspergillosis/diagnostic imaging"[Mesh]) Filters: Humans, English, Spanish

("COVID-19"[MeSH Terms] AND ("pulmonary aspergillosis/diagnosis"[MeSH Terms] OR "pulmonary aspergillosis/diagnostic imaging"[MeSH Terms])) AND ((humans [Filter]) AND (english [Filter] OR spanish [Filter]))

ANEXO 3. TABLAS DE SÍNTESIS

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Zhou X. et al (14)  2023	Estudio descriptivo prospectivo de un solo centro.  Pekín (China).  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  1/12/2022 AL 28/2/2023	1.Determinar las variaciones entre GM ELISA (Platelia Aspergillus), y cultivos fúngicos (identificados mediante MALDI-ToF) para alcanzar un diagnóstico rápido de CAPA.  2. Analizar una nueva	Pacientes COVID admitidos en la UCI con IR.  <u>N=123</u>  <u>Características de la población</u> - Hombres (86,1%). - Mujeres (13,9%). - Edad media 65 años. - Mayores de edad (>18 años).  <u>Comorbilidades:</u>	> Técnicas: - GM ELISA. - mNGS. - Cultivos fúngicos.  > Muestras: - Suero - Espudo - BAL  > Toma de muestras <= 48 horas post ingreso en UCI.  <u>HASTA:</u> todos los pacientes con resultados clínicos.	GM ELISA en suero  vs GM ELISA en BAL  Cultivo y frotis en esputo  vs Cultivo y frotis en BAL  mNGS en BAL  vs GM ELISA (suero y BAL) y cultivo y frotis (esputo y BAL).	R1) - 34 CAPA probable - 2 CAPA posible - 87 sin CAPA  > <b>GM ELISA (BAL)</b> (Cut off >=1) - S (84,9%). - E (71,7%). - VPP (68,3%). - VPN (86,8%).  > <b>GM ELISA</b> <b>(suero)</b> (Cut off >=0,5) - S (40,7%). - E (79,7%). - VPP (78,6%). - VPN (70,9%).	El diagnóstico de CAPA depende en gran medida de las pruebas microbiológicas y debe obtenerse lo antes posible.  La broncoscopia debe realizarse y el BAL debe obtenerse lo antes posible.  El GM BAL es el examen microbiológico más adecuado para el diagnóstico de CAPA, debido a que presenta buena sensibilidad y especificad y una alta eficacia diagnóstica.  Debido al resultado alentador y preciso de la mNGS, podría ayudar en el diagnóstico

		<p>técnica, el mNGS, para lograr un diagnóstico rápido.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal (33,3%).</li> <li>- Transplante de órgano sólido (33,3%).</li> <li>- Uso de corticoides en el mes anterior a ingreso en UCI (80,6%).</li> <li>- Ventilación mecánica invasiva (80,6%).</li> </ul> <p><u>Excluidos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazadas</li> <li>- Datos clínicos incompletos</li> </ul>	<p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (pruebas radiológicas, características clínicas, y criterios microbiológicos, excluyendo PCR y LFA, e incluyendo mNGS).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>		<p><b>&gt;Cultivos y frotis (BAL y esputo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S (50%).</li> <li>- E (100%).</li> <li>- VPP (100%).</li> <li>- VPN (82,9%).</li> </ul> <p>R2)</p> <p><b>&gt;mNGS (BAL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S (65,7%).</li> <li>- E (97%).</li> <li>- VPP (95%).</li> <li>- VPN (76,2%).</li> <li>- 19 terminaron siendo CAPA</li> </ul>	<p>precoz, permitiendo adelantar el diagnóstico una media de 1,5-2,3 días antes.</p> <p>Podría ser una opción en pacientes con CAPA en estado crítico.</p>
--	--	---	---	---	--	---	--

						<p><u>Diagnóstico precoz con mNGS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2,8± 3,3 días antes que GM ELISA (suero).</li> <li>- 1,7± 3,1 días antes que GM ELISA (BAL).</li> <li>- 6,7± 2,6 días antes que cultivo y frotis fúngico.</li> </ul> <p>R3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad 66,7%</li> <li>- Tiempo medio de estancia en UCI: 11 días.</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Giusiano G. et al (21) 2022	Estudio descriptivo multicéntrico prospectivo. Argentina. <u>Período de búsqueda del estudio</u> 15/3/2020 AL 15/10/2020	1. Evaluar la incidencia de CAPA probable. 2. Evaluar la actuación del GM-LFA (IMMY Diagnostics) comparándolo con GM ELISA (Platelia, Biorad), con lectura automática SONA cube reader, como herramienta	Pacientes COVID admitidos en la UCI con soporte respiratorio. <u>N=185</u> <u>Características de la población</u> - Mayores de 18 años. - Edad media 63 años. - 65,95% hombres	> Técnicas: - GM ELISA - GM LFA  > Muestras: suero (578).  > Toma de muestras: - 1/semana (2 primeras semanas). -2/semana (el resto de las semanas).  <u>HASTA</u> : alta de UCI o muerte.	GM LFA en suero vs GM ELISA en suero	R1) > CAPA probable:  - 19/185 (10,27%) con GM LFA.  - 9/100 (9%) con GM ELISA.  R2) > <b>Correlación GM LFA y GM ELISA: 92,16%</b>	El GM LFA con lectura digital es una herramienta fiable para el diagnóstico precoz de CAPA utilizando muestras de suero en pacientes con COVID en estado crítico.  GM LFA Y GM ELISA presentan una muy buena concordancia en los resultados obtenidos por ambos.  Se puede establecer el diagnóstico de CAPA en las primeras semanas de estancia en la UCI gracias al GM LFA.

		de diagnóstico y screening de CAPA.	<p>- 34,05% mujeres</p> <p><u>Comorbilidades:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA.</li> <li>- Obesidad.</li> <li>- Fumadores.</li> <li>- DM (93,2% DM2)</li> <li>- Insuficiencia renal.</li> </ul>	<p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (PCR, pruebas radiológicas, y criterios microbiológicos, excluyendo biopsias pulmonares).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>		<p>- <b>CAPA probable con GM-LFA</b> (Cut off &gt;0,5) -&gt; 10.27% (18 de 185)</p> <p>- <b>CAPA probable con GM-ELISA</b> (Cut off &gt;0,5) -&gt; 9% (9 de 100)</p> <p>R3)</p> <p>Mortalidad -&gt; 36,21%</p> <p>Tiempo medio de estancia en la UCI -&gt; 24 días.</p>	<p>Las diferencias en la velocidad de diagnóstico de los diferentes centros están relacionadas con el uso de las pruebas diagnósticas de aspergilosis al ingreso en la UCI. Siendo la cuantificación seriada y rutinaria (semanal) de GM en suero una buena herramienta para screening y reducción de la mortalidad.</p>
--	--	-------------------------------------	---	---	--	---	--

REFEENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Hoenigl M. et al (17) 2023	Estudio prospectivo de cohortes multicéntrico. Austria y Gales (Reino Unido)  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  Abril 2020 – Junio 2021	Evaluar el rendimiento de la secuenciación del mcfDNA, mediante el Karius Test (Karius Diagnostics), para detectar <i>Aspergillus</i> spp. directamente a partir de muestras de plasma en pacientes con CAPA.	Admitidos en la UCI con IRA subyacente asociada a COVID.  <u>N=114</u>  <u>Características de la población</u> - Edad media 55-63 años. - Mujeres 46,17% - Hombres 53,83% - BMI 21±8  <u>Comorbilidades</u>	>Técnica: mNGS para detectar mcfADN (Karius test)  > Muestras: plasma (218).  <u>Diagnóstico de grupo CAPA</u>  Según standard (factores del huésped, características clínicas y radiológicas, y criterios microbiológicos).	Diagnóstico convencional (basado en criterios clínicos)  vs  Aplicación de Karius test	> Diagnostico antes de usar Karius test:  - 6 probable CAPA. - 2 posible CAPA. - 106 no CAPA.  > Karius test: detectó ADN de <i>Aspergillus</i> spp. en 12 muestras:  - 5 de 6 con probable CAPA (83% S).  - No detectó ADN en 103 de los 106 de no CAPA (97% E).	Resultados alentadores para mcfDNA, mostrando buenos resultados para el diagnóstico de CAPA, siendo altamente específica.  Se necesitan más estudios para potenciar esta técnica.  Actualmente el diagnóstico con mcfDNA puede servir como prueba complementaria o confirmatoria,  El sistema Karius proporciona una identificación a nivel de especie que podría ser fundamental para administrar una terapia antifúngica adecuada,

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad cardiovascular.</li> <li>- Tratamiento sistémico con corticoides.</li> <li>- HTA.</li> <li>- Fumadores.</li> <li>- Ventilación mecánica/no mecánica/ECMO.</li> </ul>	<p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>			<p>mientras que el resto de las pruebas (cultivo, galactomanano, etc.) pueden guiar el tratamiento.</p> <p>Es necesario seguir utilizando cultivo y GM para el diagnóstico y tratamiento de CAPA.</p>
--	--	--	--	---	--	--	---

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Das S. et al (13)  2022	Estudio prospectivo observacional de un solo centro.  India.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  Noviembre – Diciembre 2020	Screening precoz de población con CAPA utilizando el GM ELISA (Xema GalMAG ELISA) como biomarcador preventivo.	Pacientes COVID ingresados en la UCI.  <u>N=38</u>  <u>Características de la población</u> - Edad media de la población: 56 años. - Hombres mayor porcentaje (no consta)  <u>Comorbilidades</u> - DM. - HTA. - Asma bronquial	> Técnica: GM ELISA  > Muestras: suero  > Toma de muestras: 5º día de admisión en la UCI.  <u>HASTA</u> : curación o muerte.  <u>Diagnóstico de grupo CAPA</u>  Según standard (factores del huésped y su relación temporal	Prueba de concepto	> GM ELISA (suero) (Cut off>1)  - 12 positivos  Incidencia de CAPA posible basada en GM ELISA-> 31,57%  - Tiempo de estancia media en el hospital -> 20 días.  - Mortalidad: 100% (nadie llego a recibir tratamiento antifúngico).	El cribado de GM en suero es una herramienta de diagnóstico sensible para la identificación precoz de posibles pacientes con CAPA, con el objetivo de emplear la terapia antifúngica preventiva con el fin de disminuir mortalidad en pacientes con COVID.  Un aumento del GM sérico acompañado de criterios clínicos debería ser una señal de alarma para que los médicos

				<p>(2 semanas anteriores), características clínicas anormales o imágenes anormales y criterios microbiológicos).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>			<p>inicien tratamiento antifúngico.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Serin I. et al (20) 2022	Estudio prospectivo observacional de un solo centro. Hospital de Estambul, Turquía.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  21/8/2021 AL 22/2/2022	Comparar la eficacia entre GM ELISA y GM LFA (sõna Aspergillus galactomanan o LFA, IMMY), con lectura automática con CUBE READER (30 min.), en suero, con el fin de lograr un diagnóstico temprano de CAPA.	Admitidos en la UCI con IRA y COVID con PCR positiva.  <u>N=174</u>  <u>Características de la población</u> - Edad media 66 años. - 40% mujeres - 60% hombres  <u>Comorbilidades</u> - HTA - Enfermedad coronaria - DM	> Técnica: - GM ELISA - GM LFA  > Muestras: suero  > Toma de muestras: día de admisión en la UCI.  <u>Diagnóstico de grupo CAPA</u>  Según standard (factores del huésped, imagen, empeoramiento clínico, y pruebas micológicas).	GM LFA en suero  vs GM ELISA en suero	> <b>GM LFA (suero)</b> (Cut off 0,5)  - S (80%). - E (94%). - VPP (53%) - VPN (98%)  > <b>GM LFA (suero)</b> (Cut off 1,0)  - S (no determinada)  > <b>GM ELISA (suero)</b> (Cut off 0,5)  - S (20%)	El LFA es un método no invasivo, rápido y efectivo para el diagnóstico de CAPA y puede desempeñar un papel importante en el diagnóstico y tratamiento temprano de los pacientes de la UCI.  El artículo refleja la superioridad del LFA sobre ELISA.

			<u>Excluyen:</u> Pacientes no considerados CAPA	Se utilizan criterios ECMM/ISHAM		<b>&gt; GM ELISA  (suero) (Cut off  1.0)</b>  - S (20%). - E (97%). - VPP (40%) - VPN (93%)	
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Berrin B. et al (18) 2023	Estudio prospectivo de cohortes de un solo centro. Turquía.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  18/11/2020 al 24/04/2021	1) Cribar población COVID en UCI para evaluar la prueba GM-LFA (IMMY diagnostics) con lectura automática CUBE READER (10 min) en suero y NBL en relación con el diagnóstico de CAPA estudiando muestras longitudinalmente.  2) Evaluar, usando un “joint-model”, la fuerza de la asociación entre mortalidad de CAPA y el valor en	Pacientes en UCI con COVID con PCR positiva  <u>N=207</u>  <u>Características de la población</u> - Edad media 66+-13 - 40% mujeres - 60% hombres - BMI 27.9±6.5 - Median CCS 1  <u>EXCLUYEN:</u>	> Técnica: - GM ELISA - GM LFA  > Muestras: - Suero - NBL  > Toma de muestras:  - Suero 2/semana para GM ELISA y GM LFA - NBL: 1/semana para GM ELISA, GM-LFA y cultivo fúngico.	GM LFA en suero  vs GM ELISA en suero  GM LFA en NBL  vs GM ELISA en NBL	R1) - 20% diagnóstico CAPA (41 pacientes). - Tasa de mortalidad 28 días 28.2% - Tasa de mortalidad 60 días 38.2 %  R2) - 750 muestras de sangre - 170 NBL  DO al diagnóstico CAPA:	La sensibilidad disminuye en los días posteriores al diagnóstico de CAPA tanto en ELISA como en LFA.  La medición GM LFA, en muestras NBL, parece ser mejor método que su análisis en suero.  Para detectar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad puede ser útil la medición de GM ELISA en suero seriada

		<p>suero del GM analizado con GM- ELISA y con GM- LFA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCR COVID negativa.</li> <li>- Historia previa de aspergilosis pulmonar</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Shock refractario</li> <li>- Clínica no relacionada con fallo respiratorio</li> <li>- No consentimiento</li> </ul>	<p>&gt; Inicio toma de muestras: &lt;=48h post ingreso UCI.</p> <p><u>HASTA</u> Diagnóstico de CAPA, alta de UCI o muerte.</p> <p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (imagen, clínico, micológico, se excluye GM-LFA).</p> <p>Se utilizan criterios ECM/ISHAM</p>		<p><b>&gt;GM LFA (suero)</b> (Cut off 0,5) - S (42%). - E (82%).</p> <p><b>&gt;GM LFA (NBL)</b> (Cut off 1,0) - S (73%). - E (85%).</p> <p>El máximo de sensibilidad es a día 0 del diagnóstico de CAPA</p>	<p>Según modelos univariables y multivariables el aumento del valor de GM en suero o NBL predice un aumento en la tasa de mortalidad.</p>
--	--	--	---	---	--	---	---

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Ghazanfari M. et al (22) 2022	Estudio descriptivo prospectivo de un solo centro. Irán.  <u>Período de búsqueda del estudio</u> 1/5/2020 AL 30/9/2020	Comparar la actuación del GM ELISA (Dynamiker Biotechnology), y del GM LFA (IMMY diagnostics), con lectura digital Sona LFA cube reader, en suero, en BAL y en cultivo BAL para el diagnóstico de CAPA.	Admitidos en la UCI con COVID y que requirieron VM.  <u>N=105</u>  <u>Características de la población</u> - Edad media 65,2 años. - Población comprendida entre 25 y 95 años. - Hombres (55,2%). - Mujeres (44,8%)	> Técnica: - GM ELISA - GM LFA  > Muestras: - Suero (101). - BAL (105).  > Inicio toma de muestras: 3-4 días después de iniciar la VM.  <u>Diagnóstico de grupo CAPA</u>  Según standard (factores del huésped, imagen, empeoramiento	GM LFA en suero vs GM ELISA en suero  GM LFA en BAL vs GM ELISA en BAL	> <b>GM LFA (suero)</b> (Cut off 0,5)  - S (56,3%). - E (94,2%). - VPP (81,8%). - VPN (82,3%).  > <b>GM LFA (BAL)</b> (Cut off 1,0)  - S (60,6%). - E (88,9%). - VPP (71,4%). - VPN (83,1%).  > <b>GM ELISA (suero)</b> (Cut off 0,5)  - S (46,9%).	GM-LFA es una herramienta de diagnóstico fiable, sencilla y rápida, que podría sortear las deficiencias del cultivo y la GM-ELISA.  La detección de GM en BAL utilizando tanto ELISA como LFA muestra un enfoque prometedor para el diagnóstico precoz en CAPA.  El LFA puede llegar a resultar más

			<u>Comorbilidades</u> - HTA. - Co infección con <i>A. fusarium</i> - Ventilación mecánica	clínico, y criterios micológicos).  Se utilizan criterios ECMM/ISHAM		- E (100%). - VPP (100%). - VPN (80,2%).  <b>&gt;GM ELISA (BAL)</b> (Cut off 1,0)  - S (54,5%). - E (91,7%). - VPP (75%). - VPN (81,5%).  - Tasa de Mortalidad: 90,9%	atractivo en centros donde necesitan tiempos de respuesta más rápidos.
--	--	--	--	--	--	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Autier B. et al (23) 2022	Estudio multicéntrico retrospectivo.  Francia, Austria, Reino Unido, España.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  Marzo 2020 A Abril 2021	Evaluar el test GM-LFA (IMMY diagnostics) con lectura automática  Cube reader (30 min) en BAL, NBL, TA, y suero en población COVID, con el fin de diagnosticar CAPA.  comparándolo con GM ELISA (Platelia Aspergillus).	Admitidos en UCI con COVID asociado a IRA.  <u>N=238</u>  <u>Características de la población</u>  - Edad media 61 años. - 68% hombres. - 32% mujeres  <u>Comorbilidades</u>  - Enfermedad CV. - Enfermedad pulmonar. - DM.	> Técnica  - GM LFA - GM ELISA  > Muestras:  - BAL (90) - NBL (72) - TA (34) - Suero (148)  > Medición: acorde a la rutina de cada centro. No especifican más.	1)  GM LFA (BAL, NBL, TA, Suero) (Cut off 1,0)  vs  GM LFA (BAL, NBL, TA, Suero) (Cut off 0,5)  2)  GM LFA (BAL, NBL, TA, Suero) (Cut off 0,5)  vs  GM ELISA (suero) (cut off 0,5)	> <b>GM LFA</b> (Cut off 1.0)  - BAL -> S (52%), E (98%). - NBL -> S (80%), E (88%). - TA -> S (80%), E (67%). - Suero -> S (9%), E (99%)  > <b>GM LFA</b> (Cut off 0,5)  - BAL -> S (72%), E (79%).	El GM LFA muestra buenos resultados para el diagnóstico de CAPA (especialmente para el punto de corte de 1.0).  El LFA tiene la ventaja de presentar un tiempo de manipulación corto (45 minutos aproximadamente).  Asimismo, resulta beneficioso por su fácil uso, porque

			<p>- Enfermedades hematológicas</p>	<p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (factores del huésped (PCR), imagen (TC), signos clínicos, y criterios micológicos, excluyendo LFA).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>		<p>- NBL -&gt; S (90%), E (83%).</p> <p>- TA -&gt; S (100%), E (44%).</p> <p>- Suero -&gt; S (20%), E (93%)</p> <p>&gt; <b>GM ELISA</b> (cut off 0,5):</p> <p>- 12/98 CAPA y GM ELISA positivo</p> <p>- 17/98 CAPA y GM ELISA negativo</p> <p>- 68/98 no CAPA y GM ELISA negativo</p>	<p>permite analizar una sola muestra y porque presenta una buena concordancia con GM ELISA.</p> <p>La detección de GM en LFA puede permitir un diagnóstico más temprano de CAPA, lo que conduce a una intervención más precoz con la consiguiente reducción de la mortalidad.</p>
--	--	--	-------------------------------------	--	--	---	---

						<p>- 1/ 98 no CAPA y GM ELISA positivo.</p> <p>- GM LFA positivo en 58% de GM ELISA positivo.</p> <p>- GM LFA negativo en 7,4% de GM ELISA negativo.</p> <p>- GM LFA negativo en muestra de GM ELISA falsamente positiva.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estella A. et al (15) 2023	Estudio prospectivo de cohortes de un solo centro. España.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  Marzo 2020 – Junio 2022	1) Determinar la incidencia de CAPA utilizando BAL (AMBU aScopeTM 4 Broncho Regular) como método diagnóstico.  2) Comparar el rendimiento de otras pruebas de diagnóstico micológico: GM ELISA (Platelia Aspergillus), tinción con blanco de calcoflúor (Becton Dickinson), y	Pacientes COVID admitidos en la UCI recibiendo VMI.  <u>N=160</u>  <u>Características de la población</u> - Mayores de edad. - Mujeres (28%) - Hombres (72%).  <u>Comorbilidades</u> - Ventilación invasiva. - HTA. - Obesidad.	> Técnicas: - GM ELISA - Cultivo fúngico - Tinción con blanco de calcoflúor. - GM LFA  > Muestras: BAL (285).  > Toma de muestras: al comienzo de la VM.	1) Rendimiento de diferentes pruebas micológicas:  GM ELISA en BAL  Cultivo fúngico en BAL  Tinción con blanco de calcoflúor en BAL  2)  GM ELISA en BAL vs GM en LFA	R1) - 30 pacientes con CAPA (18,75%). - 130 pacientes sin CAPA.  R2) Tasa de positividad por prueba (BAL positivos n=40):  -LFA: 32/38 (84,2%)  - <b>GM-ELISA</b> (cut off $\geq 1$ ): 30/38 (78,9%). - <b>GM- ELISA</b> (cut off $\geq 0,5$ ): 35/38 (92,1%).	El uso de un solo marcador diagnóstico puede conducir a una sobreestimación del diagnóstico de CAPA.  La combinación de muchos marcadores serológicos ayuda a incrementar el diagnóstico de CAPA, reduciendo así los falsos positivos.  Tanto el cultivo fúngico en BAL,

		<p>cultivo fúngico (Identificación MALDI-TOF).</p> <p>3) Evaluación del LFA (OLM Diagnostics)</p>	<p>- Enfermedad cardiaca.</p> <p><u>Excluyen:</u></p> <p>- No VMI. - Broncoscopia insegura.</p>	<p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (factores del huésped, imagen, signos clínicos, y criterios micológicos, se excluye la biopsia pulmonar).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>		<p>- <b>Cultivo fúngico:</b> 19/40 (47,5%)</p> <p>- <b>Tinción con blanco de calcoflúor:</b> 1/40</p> <p>Eficacia diagnóstica de cada prueba:</p> <p>&gt; <b>GM ELISA (BAL)</b> (Cut off 1,0)</p> <p>- S (79%). - E (99%). - VPP (91%). - VPN (96%).</p> <p>&gt;<b>GM ELISA (BAL)</b> (Cut off 0,5)</p>	<p>como la determinación de GM ELISA en el mismo son unas técnicas muy lentas y pueden conducir a un retraso en el diagnóstico.</p> <p>La estrategia basada en el estudio del BAL, a pesar de poder llevar un mayor tiempo diagnóstico asociado, se relaciona también con un aumento de la sensibilidad diagnóstica.</p>
--	--	---	---	---	--	---	--

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- S (92%).</li> <li>- E (95%).</li> <li>- VPP (76%).</li> <li>- VPN (99%).</li> </ul> <p>&gt; <b>Cultivo fúngico (BAL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S (48%).</li> <li>- E (98%).</li> <li>- VPP (76%).</li> <li>- VPN (92%).</li> </ul> <p>&gt; <b>Tinción con blanco de calcoflúor (BAL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S (9%).</li> <li>- E (100%).</li> <li>- VPP (100%).</li> <li>- VPN (82%).</li> </ul>	<p>El LFA es útil para el diagnóstico precoz de CAPA, pudiendo reducir los tiempos diagnósticos en una hora, permitiendo así una intervención precoz.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

						<p>R3) &gt; GM en LFA (BAL)</p> <p>- S (84%). - E (99%). - VPP (94%). - VPN (97%).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Pavone P. et al (16) 2023	Estudio descriptivo retrospectivo de un solo centro.  Italia.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  Febrero – Mayo 2021	1) Determinar la incidencia de CAPA en el centro  2) Evaluar la actuación de las pruebas de screening GM, cultivo fúngico, 1,3-β-D- glucano, y el TC para llegar de manera más rápida al diagnóstico definitivo de CAPA.	Pacientes COVID admitidos en la UCI.  <u>N=102</u>  <u>Características de la población</u>  - 64 años de media.  - Mayores de edad.  - Mujeres 27,4%  - Hombres 72,6%	> Técnica:  - GM  - Cultivo fúngico  - 1,3-β-D-glucano  > Muestras:  - Suero  - Aspirado endotraqueal.  > Toma de muestras: semanalmente.  > Pruebas de 2º nivel (si alguna de las anteriores fueron positivas):	1) Tasa de positividad de diferentes pruebas micológicas:  GM en aspirado  Cultivo fúngico en aspirado  1,3-β-D-glucano en suero  2) Tasa de positividad de pruebas de 2º nivel:	R1)  - 15 CAPA probable  - 7 CAPA posible  - 80 sin CAPA  R2)  > <b>1,3-β-D-glucano (suero): 12</b> positivos.  > <b>Cultivo fúngico (aspirado endotraqueal): 27</b> positivos.  > <b>GM (aspirado endotraqueal)</b>	El método de 1,3-β- D-glucano y GM medido en aspirado endotraqueal proporcionan los resultados el mismo día que se realizan y permiten llevar a cabo intervenciones más tempranas.  El cultivo fúngico requiere más días para obtener los resultados.

			<p><u>Comorbilidades</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes intubados</li> <li>- HTA</li> <li>-BMI&gt;30</li> <li>- DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultivo fúngico.</li> <li>- GM</li> <li>- TC</li> </ul> <p>&gt; Muestras de 2º nivel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BAL</li> <li>- Suero</li> </ul> <p><u>Diagnóstico de grupo CAPA</u></p> <p>Según standard (factores del huésped, imagen, signos clínicos, y criterios micológicos).</p> <p>Se utilizan criterios ECMM/ISHAM</p>	<p>Cultivo de hongos y GM en BAL</p> <p>TC de tórax</p> <p>GM en suero</p>	<p>(ODI 6,9): 17 positivos.</p> <p>PRUEBAS DE 2º NIVEL:</p> <p>&gt; BAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8/32 en Cultivo de hongos.</li> <li>- 14/32 en GM.</li> </ul> <p>&gt; TC de tórax: 8/26 mostraron signos compatibles.</p> <p>&gt; GM suero: 3/16.</p>	<p>El tener dos pruebas micológicas positivas se asocia a mayor probabilidad de diagnóstico de CAPA, por lo que debería ser un dato de alarma para detectar la presencia de CAPA en la UCI.</p> <p>La combinación de pruebas micológicas y de imagen aporta una mayor fuerza al diagnóstico de CAPA.</p>
--	--	--	---	---	--	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	OBJETIVO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Roman-Montes C. et al (19) 2021	Estudio de cohortes prospectivo de un solo centro. México.  <u>Período de búsqueda del estudio</u>  13/4/2020 – 1/6/2020	Evaluar el rendimiento y la actuación del GM, tanto GM ELISA (Platelia Aspergillus), como GM LFA (IMMY diagnostics), con lector digital CUBE READER, como métodos diagnósticos de CAPA.	Admitidos en UCI, con COVID y con VMI.  <u>N=144</u>  <u>Características de la población</u> - Hombres (71,5%). - Mujeres (28,5%) - Edad media 50,35 años.  <u>Comorbilidades</u> - Obesidad. - HTA. - DM. - 28,5% recibieron tocilizumab.	> Técnica: - GM ELISA - GM LFA  > Muestras: TA (144).  <u>Hasta:</u> diagnóstico de CAPA o muerte.  <u>Diagnóstico de grupo CAPA</u>  De acuerdo con el algoritmo modificado de AspICU (GM sérico positivo o crecimiento de <i>Aspergillus</i> spp.	1) CAPA diagnóstico (por clínica)  vs GM en TA  2) Comparación de diferentes cut off por medio de:  GM ELISA en TA  vs GM LFA en TA	R1) CAPA -> 14/144 (9,7%). GM -> 6/14 (42,8%)  R2) > <b>GM ELISA</b> (Cut off 2) - S (57,1%). - E (81,5%).  > <b>GM LFA</b> (Cut off 2) - S (60%). - E (72,6%).  > <b>GM ELISA</b> (Cut off 0,8) - S (64,3%). - E (63%).	A pesar de que la prueba de lavado broncoalveolar (BAL) es el método diagnóstico recomendado, los centros con acceso limitado a la broncoscopia pueden considerar tanto el GM LFA, como el GM ELISA en aspirados traqueales para identificar o descartar CAPA.  La actuación diagnóstica del GM en los aspirados traqueales mejoró

				a partir de una muestra de TA).		<p>&gt; <b>GM LFA</b> (Cut off 0,8)</p> <p>- S (80%).</p> <p>- E (41%).</p> <p>&gt; <b>GM ELISA</b> (Cut off 1)</p> <p>- S (64,3%).</p> <p>- E (68,5%).</p> <p>&gt; <b>GM LFA</b> (Cut off 1)</p> <p>- S (80%).</p> <p>- E (48,4%).</p> <p>&gt; <b>GM ELISA</b> (Cut off 1,5)</p> <p>- S (57,1%).</p> <p>- E (78,5%).</p>	<p>tras usar un punto de corte de 2 <del>OD</del>.</p> <p>El uso de puntos de corte más bajos en muestras de AT puede llevar a sobreestimar la prevalencia de CAPA, ya que la aivez de bajo grado de Cándida y bacterias Gram negativas podría dar lugar a reactividad cruzada con pruebas de GM.</p> <p>La menor disponibilidad de broncoscopias</p>
--	--	--	--	---------------------------------	--	---	---

						<p>&gt; <b>GM LFA</b> (Cut off 1,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S (60%).</li> <li>- E (64,2%).</li> </ul> <p>- Tiempo medio hasta el diagnóstico-&gt; 8,5 días.</p> <p>- Mortalidad 57%</p>	<p>puede dar lugar a una infraestimación de los casos.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

#### ANEXO 4. ENLACES DE LOS ARTÍCULOS DE LAS TABLAS DE SÍNTESIS

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38076456/>
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394043/>
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809121/>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113446/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348480/>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/37942162/>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979737/>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643415/>
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37817167/>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36380646/>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753336/pdf/MYC-64-364.pdf>