

Factores de riesgo y condiciones fisiopatológicas que predisponen a la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA)

Risk factors and mechanisms that predispose to COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA)

Silvia Guzmán-Beltrán¹ , Dora P. Rosete-Olvera^{2*} , Gabriel Palma-Cortés²  y Carlos Cabello-Gutiérrez² 

¹Departamento de Investigación en Microbiología; ²Departamento de Investigación en Virología y Micología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

Resumen

El SARS-CoV-2 es un virus que causa infección respiratoria y produce la COVID-19. Este virus provocó la pandemia del 2019, causando millones de muertes en el mundo. La coinfección con el hongo *Aspergillus fumigatus* produce aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA), complicación con una morbilidad y mortalidad alta. Los factores de riesgo son diversos y aumentan el riesgo de padecer una enfermedad grave y morir. El objetivo de esta revisión es describir los factores de riesgo y las condiciones fisiopatológicas que produce el SARS-CoV-2 que facilitan la invasión fúngica. Se describen los mecanismos de virulencia de *A. fumigatus* que potencian el daño pulmonar durante la coinfección. Además, se abordan las limitaciones actuales en el diagnóstico y el tratamiento. Con base en la información presentada son indispensables mayores investigaciones que permitan identificar biomarcadores y estrategias terapéuticas eficaces para reducir la mortalidad asociada a CAPA.

Palabras clave: SARS-CoV-2. COVID-19. CAPA. *Aspergillus fumigatus*.

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus that causes respiratory infection and leads to the development of COVID-19. This virus triggered the 2019 pandemic, resulting in millions of deaths worldwide. Coinfection with the fungus *Aspergillus fumigatus* leads to COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA), a complication characterized by high morbidity and mortality. Risk factors are diverse and increase the likelihood of developing severe disease and death. The aim of this review is to describe the various risk factors and pathophysiological conditions induced by SARS-CoV-2 that facilitate fungal invasion. The virulence mechanisms of *A. fumigatus* that exacerbate lung damage during coinfection are also described. In addition, current limitations in diagnosis and treatment are discussed. Based on the information presented, further research is necessary to identify biomarkers and effective therapeutic strategies to reduce mortality associated with CAPA.

Keywords: SARS-CoV-2. COVID-19. CAPA. *Aspergillus fumigatus*.

*Correspondencia:

Dora P. Rosete-Olvera
E-mail: dorosete67@yahoo.com.mx

Recibido: 23-04-2025

Aceptado: 15-01-2026

DOI: 10.24875/NCT.M26000057

Disponible en línea: 23-07-2026

Neumol Cir Torax. (ahead of print)

www.revistanct.org.mx

Introducción

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) inició a finales de 2019, provocando millones de infecciones y muertes en todo el mundo. La mayoría de los casos presentan síntomas leves o moderados; sin embargo, del 15 al 20% desarrollan COVID-19 grave, caracterizada por neumonía, insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica.

Recientemente del 20 al 30% de los pacientes con COVID-19 grave pueden desarrollar coinfecciones. El patógeno más frecuente es el hongo *Aspergillus fumigatus*, que produce aspergilosis pulmonar, infección que ha surgido como una complicación, ya que exacerba la inflamación y el daño celular. La estancia hospitalaria prolongada por COVID-19 aumenta el porcentaje de adquirir aspergilosis y la mortalidad en los pacientes.

La aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA, *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*) se ha convertido en un problema clínico y epidemiológico mundial; la inmunosupresión inducida por la infección viral, el uso de corticosteroides y otros inmunomoduladores, así como la ventilación mecánica predisponen a los pacientes a esta complicación. La identificación temprana y el tratamiento adecuado de la CAPA son fundamentales para mejorar los resultados clínicos, aunque su diagnóstico sigue siendo un desafío debido a la superposición de síntomas con COVID-19 y las limitaciones de las pruebas diagnósticas.

Esta revisión se centra en explorar la relación entre COVID-19 y *A. fumigatus*, destacando la relevancia de la CAPA en la práctica clínica, sus mecanismos de susceptibilidad, los factores de riesgo asociados y las estrategias diagnósticas y terapéuticas disponibles. Comprender estas interacciones es crucial para optimizar la atención de pacientes graves con COVID-19 y reducir la mortalidad asociada a coinfecciones fúngicas.

Contexto general de la pandemia de COVID-19

En diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, un brote inusual de neumonía viral causada por un nuevo coronavirus. Tras su caracterización genómica, el agente fue identificado como SARS-CoV-2, causa de la COVID-19. El virus se propagó rápidamente a otras regiones de China y posteriormente al resto del mundo. El 11 de marzo de

2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación como pandemia, y señaló que la enfermedad afectaba principalmente las vías respiratorias superiores e inferiores, con alta transmisibilidad, morbilidad y mortalidad¹.

La emergencia sanitaria llevó a la evaluación de distintos medicamentos previamente utilizados en otras infecciones virales, como antivirales, inmunomoduladores y corticosteroides, con resultados variables según la población y la fase clínica de la enfermedad. A finales de 2020 se iniciaron las campañas globales de vacunación masiva, lo que redujo de forma notable la incidencia de casos graves y las defunciones. En la actualidad el SARS-CoV-2 continúa circulando como un virus estacional a nivel mundial, por ello se integró la vacuna al esquema anual de inmunización junto con la de influenza².

En México, el primer caso confirmado de COVID-19 se reportó el 27 de febrero de 2020; y para finales de abril del mismo año se registraron más de 19,000 casos y 1,800 defunciones³. De acuerdo con datos oficiales del tablero nacional de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECITHI) y la Secretaría de Salud, hasta 2024, México acumuló 7,633,355 casos confirmados, 334,336 defunciones y más de 6.8 millones de personas recuperadas⁴.

El informe de la Secretaría de Salud del 2024 indica que los casos confirmados hasta ese momento fueron 8,075; lo que representa una disminución del 60.15% respecto al mismo periodo de 2023. Aproximadamente, el 64% de los casos fueron ambulatorios, es decir, casos leves de la enfermedad. Las entidades con mayor prevalencia de COVID-19 fueron Ciudad de México, Estado de México, Querétaro, Nuevo León y Puebla⁴. Durante los años más críticos de la pandemia (2020-2022), México registró un exceso de mortalidad estimado en 788,000 defunciones, equivalente a un incremento del 39.3% respecto a la mortalidad esperada, lo que refleja los efectos reales del virus y las repercusiones en el sistema de salud⁵.

En el presente, el país ha transitado hacia un modelo de vigilancia epidemiológica centinela como parte del Plan de Gestión a Largo Plazo para el Control de la COVID-19, con el objetivo de mantener la detección oportuna de variantes y repuntes de transmisión. A pesar de la reducción en la incidencia, el SARS-CoV-2 sigue siendo un agente relevante para la salud pública nacional, por lo que se ha mantenido la recomendación de vacunación anual y monitoreo activo de casos^{6,7}.

SARS-CoV-2: características biológicas y clínicas

Estructura y genoma del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*. Es un virus envuelto con genoma de ARN monocatenario de sentido positivo (aproximadamente de 29.8 a 29.9 kb) que codifica múltiples proteínas no estructurales, accesorias y estructurales (Fig. 1)⁶.

El extremo 5' del genoma contiene los ORF1a y ORF1b, que traducen poliproteínas que luego se procesan en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16), esenciales para la replicación viral. En el tercio 3' del genoma se encuentran los genes que codifican para las cuatro proteínas estructurales: espícula (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), además de varias proteínas accesorias con funciones reguladoras^{6,7}.

PROTEÍNA S (ESPÍCULA)

Es una glucoproteína de membrana tipo I que forma un trímero. Está dividida en dos subunidades después de ser escindida por proteasas celulares como furina, TMPRSS2 (serina proteasa transmembrana 2) y catexinas⁸. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) en células del hospedero; la subunidad S2 viral contiene el péptido de fusión que facilita la unión de la membrana de la partícula viral con la membrana celular. Esta proteína es importante para la infectividad del virus, su reconocimiento por el sistema inmunitario y, además, es blanco principal de vacunas y terapias⁹. Es importante señalar que la capacidad alta de mutación en la proteína S ha dado lugar a numerosas variantes que pueden modificar la afinidad de unión al receptor, la neutralización por anticuerpos y la eficiencia de vacunas o antivirales¹⁰.

PROTEÍNA N (NUCLEOCÁPSIDE)

Se une al ARN viral formando la ribonucleoproteína (RNP), participando en el empaquetamiento del genoma y favoreciendo la replicación y transcripción del ARN. También modula la respuesta inmunitaria del hospedero y puede regular la organización del genoma viral¹¹.

PROTEÍNAS M Y E

La proteína M es la más abundante en la envoltura viral y coordina el ensamblaje del virión, mientras que

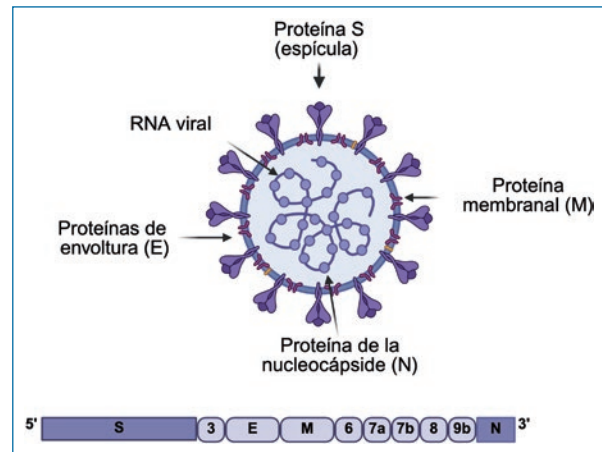


Figura 1. Estructura viral y génica del virus. El virión está compuesto por una envoltura lipídica que contiene tres proteínas estructurales: la proteína de espícula (S), responsable de la unión al receptor celular; la proteína de membrana (M), que da forma al virión; y la proteína de la envoltura (E), involucrada en el ensamblaje y liberación viral. En el interior se encuentra el genoma de ARN viral asociado a la nucleoproteína (N), que forma el complejo nucleocápside. En la parte inferior se ilustran las secuencias que codifican los principales genes virales. Figura creada en Biorender.

la proteína E tiene funciones en la morfogénesis del virus, en la permeabilidad de la membrana y en la virulencia⁹. Las proteínas accesorias regulan las interacciones con el hospedero, como con el interferón y otros procesos de evasión inmune¹². En la figura 1 se muestra la ilustración de la estructura del virus y la organización de sus genes.

Cuadro clínico y espectro de gravedad

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse de forma asintomática (cuando el paciente no presenta síntomas, pero el virus es detectable) o sintomática, con un espectro que va de leve a grave¹³. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, tos seca, fatiga, mialgia, cefalea, odinofagia y disnea¹⁴. En menor proporción, algunos pacientes experimentan síntomas gastrointestinales (náuseas y diarrea), pérdida del gusto u olfato (disgeusia y anosmia), congestión nasal o rinorrea. Las manifestaciones de la infección pueden comprometer múltiples sistemas, incluyendo neurológico, cardiovascular, renal y dermatológico¹⁵.

La gravedad clínica se clasifica habitualmente en leve, moderada y grave. En escenarios leves, los síntomas suelen limitarse al tracto respiratorio superior sin disnea; en casos moderados y graves progresan a neumonía

con hipoxemia. En casos graves, generalmente una semana después del inicio de los síntomas, puede desarrollarse disnea progresiva, insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica invasiva¹³. Durante esta fase, el paciente corre el riesgo de coinfecciones (incluyendo hongos oportunistas como *Aspergillus*), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico, disfunción multiorgánica y muerte¹⁶.

Comorbilidades asociadas al SARS-CoV-2

La presencia de comorbilidades en pacientes infectados por SARS-CoV-2 ha sido un factor determinante en la gravedad de la enfermedad y en los desenlaces clínicos. En México, diversas investigaciones han identificado factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. A nivel mundial, algunos estudios han descrito la prevalencia de ciertas comorbilidades en pacientes con COVID-19:

- La hipertensión arterial es una de las comorbilidades más prevalentes en pacientes mexicanos afectados por COVID-19. Según datos de SECITHI, la hipertensión está presente en el 11.9% de los casos confirmados de COVID-19 en México. En una revisión sistemática y metaanálisis se encontró que también a nivel global, la hipertensión es la comorbilidad más común entre los pacientes con COVID-19, con una prevalencia que varía entre el 20 y el 22%. Se ha descrito que la hipertensión puede aumentar la expresión del receptor de ACE2, facilitando la entrada del SARS-CoV-2 a las células y promoviendo la replicación viral. Además, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) puede contribuir a la inflamación y daño endotelial, exacerbando la lesión pulmonar y cardiovascular durante la infección¹⁷.
- La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad con prevalencia alta en pacientes con COVID-19 en México. Datos del SECITHI indican que la diabetes está presente en el 8.74% de los casos confirmados en el país. A nivel mundial, una revisión sistemática reveló que la diabetes tiene una prevalencia del 17.4% entre los pacientes con COVID-19. La diabetes está asociada con una disfunción en la respuesta inmunitaria, caracterizada por una producción reducida de interferón y una señalización alterada de las células T, lo que facilita la replicación viral. Además, la hiperglucemia puede inducir un estado proinflamatorio, exacerbando la respuesta inmunitaria y contribuyendo a la disfunción endotelial¹⁸.
- La obesidad es una comorbilidad relevante en el contexto de COVID-19 en México. Según datos del SECITHI, la obesidad está presente en el 9.59% de los casos confirmados en el país. A nivel mundial se encontró que la obesidad tiene una prevalencia del 27% entre los pacientes con COVID-19. Esta enfermedad se asocia con una respuesta inmunitaria alterada, caracterizada por una producción deficiente de interferón y una activación inadecuada de las células T, lo que facilita la replicación viral. Además, el tejido adiposo visceral puede secretar adipocinas proinflamatorias que contribuyen a la inflamación sistémica y al daño endotelial, generando disfunción pulmonar y cardiovascular¹⁹.
- La enfermedad renal crónica es una comorbilidad significativa en pacientes con COVID-19 en México. Estudios han señalado que este padecimiento está vinculado a una mayor mortalidad en pacientes con COVID-19. A nivel mundial se reveló que la enfermedad renal crónica tiene una prevalencia del 2.6% entre los pacientes con COVID-19. Esta deficiencia renal crónica puede alterar la expresión del receptor de ACE2 en los riñones, facilitando la entrada del SARS-CoV-2 en las células renales y promoviendo la replicación viral. Además, la disfunción renal puede contribuir a un estado proinflamatorio y a la alteración de la homeostasis de líquidos y electrolitos, exacerbando la respuesta inmunitaria y la lesión orgánica²⁰.
- El tabaquismo representa un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19. En México, el tabaquismo está presente en el 5.41% de los casos confirmados. Mientras que a nivel mundial se encontró que el tabaquismo tiene una prevalencia mayor entre los pacientes con COVID-19. El tabaquismo puede inducir la expresión del receptor de ACE2 en las vías respiratorias, facilitando la entrada del SARS-CoV-2 en las células pulmonares. Además, el humo del tabaco puede alterar la función de las células inmunitarias, reduciendo la capacidad de respuesta frente a infecciones virales y promoviendo la inflamación crónica en los pulmones²¹.

Por lo anterior descrito, es claro que la presencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 es un factor determinante en la gravedad de la enfermedad y en los desenlaces clínicos. Por ello, es esencial implementar estrategias de prevención y control de estas condiciones para reducir el impacto de futuras olas pandémicas.

Diagnóstico y tratamiento del SARS-CoV-2

El método de referencia para la detección de SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), que amplifica segmentos del genoma viral en muestras de hisopados nasofaríngeos. Las moléculas más utilizadas como marcadores de diagnóstico son genes relativamente conservados como *E*, *N*, *RdRp* y *ORF1ab*; algunos protocolos usan varios genes para mejorar la sensibilidad y reducir los falsos negativos. En algunos casos, se recomienda repetir la prueba después de 48 h en casos sospechosos con PCR negativa inicial²². Cuando la disponibilidad de RT-PCR es limitada o se requiere rapidez, se emplean pruebas rápidas antigénicas y pruebas serológicas (IgM, IgG), aunque con menor sensibilidad y riesgo de falsos negativos en etapas tempranas²³. En pacientes hospitalizados, la combinación de RT-PCR con imágenes de tórax (tomografía computarizada, radiografía) puede mejorar la sensibilidad diagnóstica ante resultados negativos falsos²⁴.

En cuanto al tratamiento de la COVID-19, lo ideal es recurrir primero a la prevención, que se sustenta primordialmente en la vacunación masiva para reducir la incidencia de casos graves y muertes²⁵. Las terapias actualmente disponibles incluyen antivirales como remdesivir y nirmatrelvir con ritonavir, que han demostrado disminuir el tiempo de recuperación y la progresión a la forma grave en ciertos pacientes hospitalizados, por ejemplo, el remdesivir se administra por 5 a 10 días por vía intravenosa²⁶. En fases inflamatorias de la enfermedad se usan corticosteroides, particularmente dexametasona, que ha mostrado disminución en la mortalidad en pacientes con hipoxia²⁷.

Aspergillus fumigatus y aspergilosis pulmonar

Características biológicas del hongo

A. fumigatus es un hongo filamentoso saprófito, termotolerante y ubicuo en el ambiente. Perteneció al género *Aspergillus*, dentro de la familia *Trichocomaceae*, y se encuentra comúnmente en el suelo, materia orgánica en descomposición, granos y sistemas de ventilación. Su forma infectante son los conidios, estructuras asexuales esféricas de aproximadamente 2-3 µm de diámetro, con una pared celular hidrofóbica compuesta por quitina, galactomanano (GM) y melanina (Fig. 2). Esta composición le confiere resistencia al estrés ambiental y facilita su dispersión aérea. Por su tamaño pequeño y carácter hidrofóbico, los conidios

pueden permanecer suspendidos por largos periodos y alcanzar las vías respiratorias inferiores al ser inhalados. Se estima que los humanos inhalan diariamente entre 200 y 300 conidios sin desarrollar enfermedad, ya que el sistema inmunitario innato los elimina eficazmente mediante la acción combinada de macrófagos alveolares, neutrófilos y péptidos antimicrobianos²⁸. Sin embargo, en individuos inmunocomprometidos (por trasplante, quimioterapia, tratamiento con corticosteroides o COVID-19 grave), los conidios pueden germinar en hifas que son estructuras filamentosas que invaden el parénquima pulmonar y los vasos sanguíneos, lo que facilita la diseminación hematogénea hacia otros órganos como cerebro, riñón y corazón²⁹. *A. fumigatus* puede crecer entre 12 y 65 °C, lo que explica su adaptación ambiental y su capacidad para colonizar cavidades pulmonares y tejidos humanos³⁰.

Además de *A. fumigatus*, otras especies del género como: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus nidulans* pueden ocasionar aspergilosis pulmonar en humanos, aunque con menor frecuencia. *A. terreus*, por ejemplo, suele mostrar resistencia intrínseca a anfotericina B, mientras que *A. flavus* es más prevalente en regiones tropicales³¹. Recientemente han aumentado descripciones de otras especies como *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus citro-notterreus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus calidoustus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus penicillioides* y *Aspergillus tubingensis*³².

Cuadro clínico y tipos de aspergilosis pulmonar

A. fumigatus es el causante de aproximadamente el 90% de los casos clínicos de aspergilosis. Las tres principales formas de la enfermedad son³³:

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos de *Aspergillus*. Se presenta principalmente en pacientes con asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se caracteriza por eosinofilia periférica, aumento de IgE total y específica, bronquiectasias centrales y episodios recurrentes de obstrucción bronquial³⁴.
- La aspergilosis pulmonar crónica. Engloba cuadros como la aspergilosis cavitaria crónica, la aspergilosis fibrosante y el aspergiloma. Esta enfermedad se desarrolla lentamente desde meses a años sobre pulmones estructuralmente dañados por tuberculosis, EPOC, sarcoidosis o fibrosis pulmonar idiopática, donde las cavidades preexistentes

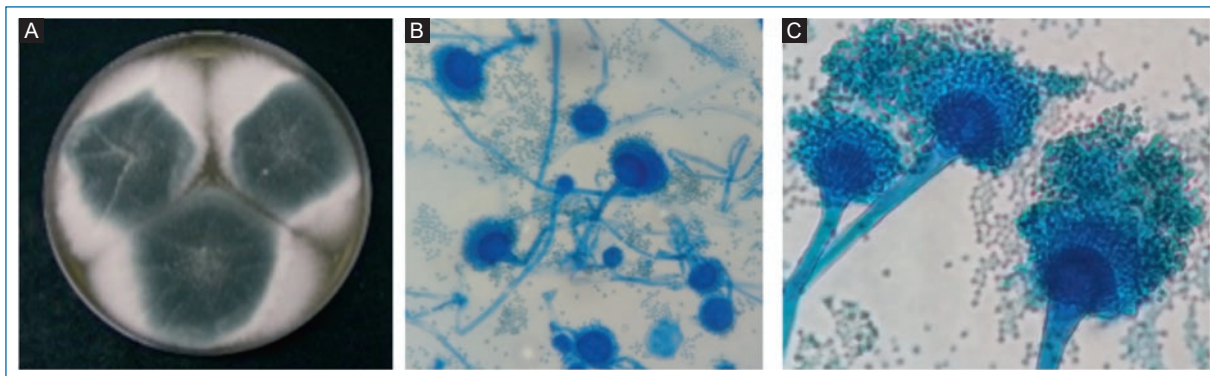


Figura 2. *Aspergillus fumigatus*. **A:** morfología macroscópica de la colonia en cultivo. Se observa inicialmente un micelio de color blanco que, con el tiempo, adquiere una tonalidad verde característica debido a la producción y maduración de los conidios. **B-C:** morfología microscópica. **C:** se aprecian hifas hialinas, alargadas y septadas, así como conidióforos que terminan en cabezas aspergilaras con abundantes conidios esféricos, los cuales representan la forma infectante del hongo.

serven como nichos para el crecimiento fúngico. Se manifiesta con tos persistente, hemoptisis, pérdida de peso y fatiga³³.

- Aspergilosis pulmonar invasiva. Representa la forma más grave y potencialmente letal. Se caracteriza por la invasión de hifas en el tejido pulmonar y vasos sanguíneos, generando necrosis, hemorragia y diseminación sistémica. Ocurre principalmente en pacientes con neutropenia prolongada, trasplantes de órganos, terapia inmunosupresora o COVID-19 grave (CAPA). La mortalidad supera el 50 al 70% según la población estudiada³⁵. Los hallazgos tomográficos incluyen nódulos con signo de halo, cavitación y patrón de creciente aéreo.

La detección de GM sérico o en lavados broncoalveolares (LBA) y la PCR para *Aspergillus* son herramientas diagnósticas clave³⁶. Estas formas clínicas pueden coexistir o progresar dependiendo de la susceptibilidad del sistema inmunitario del hospedero. En COVID-19, la disfunción inmunitaria y el daño alveolar facilitan la aparición de CAPA, un cuadro emergente de alta mortalidad que subraya la importancia de la vigilancia micológica activa.

Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19

Definición

La CAPA es una forma de aspergilosis invasiva que aparece durante el curso de la infección por SARS-CoV-2, sobre todo en pacientes críticamente enfermos

con COVID-19 que requieren ingreso en unidad de cuidados intensivos y/o ventilación mecánica. La CAPA puede afectar a pacientes sin inmunosupresión clásica previa y se considera una complicación importante por su asociación con mayor estancia hospitalaria, necesidad de soporte avanzado y mortalidad elevada. La comunidad científica y las sociedades micológicas elaboraron criterios y recomendaciones específicas para su definición y tratamiento debido a las particularidades clínicas y diagnósticas de esta entidad en el contexto de la pandemia³⁷. En la [figura 3](#) se ilustra cómo la infección viral predispone a una segunda infección, que comúnmente es fúngica.

Criterios diagnósticos

Diagnosticar CAPA es desafiante porque los signos clínicos y los hallazgos radiológicos se solapan con los de la neumonía generada por SARS-CoV-2. Por ello, el diagnóstico se basa en una combinación de datos clínicos, microbiológicos y cuando es posible se incluyen histopatológicos, siguiendo criterios consensuados³⁷.

Las muestras respiratorias son las preferidas para el diagnóstico de hongos, se realiza cultivo para *Aspergillus*, PCR específica y determinación de GM en LBA (LAB-GM). Esta tiene buena sensibilidad y especificidad, y es la prueba de referencia microbiológica cuando se puede obtener. También se puede utilizar aspirado traqueal o esputo en pacientes con COVID-19 grave cuando no es viable realizar broncoscopia; por eso se usan aspirados/tráquea para cultivo, detección de GM en aspirado y PCR, aunque su rendimiento varía. Estudios recientes en México apoyan el uso de

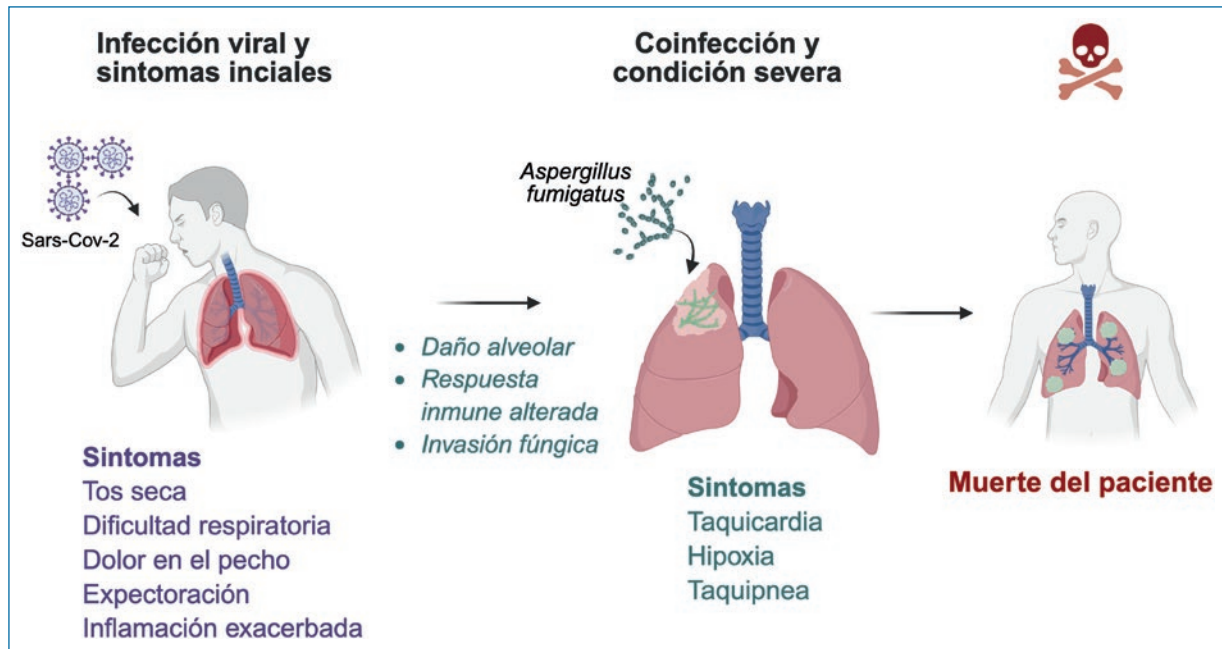


Figura 3. Mecanismo de predisposición a aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA). La infección por SARS-CoV-2 causa daño epitelial y una respuesta inflamatoria exacerbada en el pulmón. Este entorno inflamatorio y la inmunosupresión secundaria favorecen la colonización por *A. fumigatus*, cuyo crecimiento e invasión de las hifas agravan la lesión pulmonar. En ausencia de un control eficaz, la coinfección puede progresar hacia una insuficiencia respiratoria severa y la muerte del paciente. Figura creada en Biorender.

GM en aspirados traqueales como herramienta útil cuando no es posible en LBA³⁸. También se ha utilizado marcadores séricos, como la presencia de GM y 1,3- β -D-glucano (BDG). A pesar de que la detección en suero tiene menor sensibilidad que en LBA, su positividad apoya el diagnóstico³⁹.

Las técnicas moleculares e imagenología también son recurrentes para el diagnóstico, por ejemplo, la detección por PCR para *Aspergillus* en muestras respiratorias incrementa la probabilidad diagnóstica cuando se combina con otros marcadores. La tomografía computarizada de tórax puede mostrar lesiones nodulares, cavitaciones o signos sugestivos de invasión fúngica, aunque los hallazgos no son específicos en pacientes con COVID-19.

Es importante resaltar que los criterios de la Confederación Europea de Micología Médica y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ECMM/ISHAM) definen categorías como «probable», «posible» y «probada» CAPA según la combinación de factores de riesgo, hallazgos radiológicos y pruebas microbiológicas; estos criterios se usan tanto en investigación como en la práctica clínica para estandarizar casos³⁷. Sin embargo, a pesar de que se cuenta con diversas herramientas complementarias para el

diagnóstico de CAPA, existen limitaciones prácticas; por ejemplo, durante una broncoscopia está limitada por el riesgo de aerosolización y la condición del paciente. Además, la disponibilidad de pruebas de GM o PCR micótico no es universal. Por ello, muchas decisiones terapéuticas deben tomarse con base en probabilidades clínicas y microbiológicas combinadas.

Factores de virulencia de *A. fumigatus* involucrados en CAPA

Al ser filamentoso, *A. fumigatus* tiene una capacidad de adaptación muy rápida al microambiente pulmonar alterado por COVID-19. Sus conidios son pequeños, de 2.5 μ m de diámetro, y de naturaleza hidrofóbica, se dispersan fácilmente en el aire y logran alcanzar los alvéolos profundos, donde pueden evadir los mecanismos de defensa innata²⁸. En condiciones normales, los macrófagos alveolares y neutrófilos fagocitan y destruyen los conidios, pero la disfunción inmunitaria inducida por el SARS-CoV-2 compromete esta primera línea de defensa, permitiendo su germinación^{40,41}. Entre los principales factores de virulencia de *A. fumigatus* están la pared celular y metabolitos secundarios, entre otros, que se describen a continuación^{42,43}.

Pared celular

La pared fúngica contiene polisacáridos como β -1,3-glucanos, quitina y GM, que modulan el reconocimiento por receptores del hospedero como Dectin-1 y receptores tipo *toll* (TLR). El pigmento dihidroxinaftaleno-melanina, presente en la superficie de los conidios, actúa como un escudo frente al estrés oxidativo y reduce su reconocimiento por fagocitos, favoreciendo la supervivencia inicial en el ambiente alveolar^{43,44}.

Producción de metabolitos secundarios y toxinas

A. fumigatus secreta diversas moléculas bioactivas, entre ellas la gliotoxina, una micotoxina que interfiere con la función de macrófagos y neutrófilos al inhibir la generación de especies reactivas de oxígeno, la fagocitosis y la presentación antigénica. La gliotoxina también promueve apoptosis de células del sistema inmunitario, contribuyendo a la inmunoevasión. Otros metabolitos, como la fumagilina, altera la integridad endotelial y epitelial, potenciando la invasión tisular⁴⁵.

Termotolerancia y adaptación metabólica

A. fumigatus es termófilo, capaz de crecer en un amplio rango de temperaturas, alcanzando hasta 55 °C, lo que le confiere una notable capacidad de adaptación al microambiente pulmonar inflamado y a los gradientes de oxígeno que se observan en pacientes con COVID-19⁴³. La termotolerancia depende de proteínas esenciales como la α -1,2-manosiltransferasa (Afmnt1), cuya delección produce daño en la pared celular e impide el crecimiento a 48 °C, y la proteína CgrA, involucrada en la biogénesis ribosomal; su ausencia ocasiona crecimiento deficiente por encima de 25 °C y una virulencia atenuada en modelos murinos^{46,47}. Además, la activación de rutas de respuesta al estrés, mediadas por factores como HsfA, promueve la supervivencia del hongo frente a condiciones hostiles, incluyendo hipoxia, fiebre e inflamación pulmonar⁴⁸. Estas adaptaciones metabólicas y celulares facilitan la germinación y proliferación de los conidios de *A. fumigatus* durante la infección por SARS-CoV-2^{40,49}.

Adhesión epitelial y formación de biofilm

Durante la infección, *A. fumigatus* puede formar biofilm en superficies epiteliales o en dispositivos invasivos, como tubos endotraqueales, lo cual le confiere

resistencia frente a antifúngicos y mecanismos inmunitarios del hospedero^{50,51}. La estructura del biofilm está compuesta por una matriz extracelular rica en polisacáridos como GM y glucanos, actúan como barrera física que limita la penetración de fármacos y dificulta la acción de neutrófilos y macrófagos. Además, las proteínas de adhesión RodA y CalA facilitan la unión de los conidios y las hifas al epitelio alveolar y a componentes de la matriz extracelular, como colágeno y laminina⁵². En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, el daño epitelial, la disrupción de las uniones celulares y la exposición de proteínas de la matriz promueven una adhesión más eficiente y una colonización invasiva del hongo⁵³.

Estos mecanismos unidos al daño epitelial ocasionado por el SARS-CoV-2 explican por qué los pacientes con COVID-19 grave, especialmente aquellos con ventilación mecánica, presentan un incremento en el riesgo de contraer aspergilosis pulmonar. El daño epitelial, la disrupción de las uniones celulares y la exposición de proteínas de la matriz promueven una adhesión más eficiente y una colonización invasiva del hongo³⁷.

Factores del hospedero y determinantes clínicos de gravedad

La CAPA representa una complicación que emerge de la interacción entre un hospedero inmunológicamente comprometido y un entorno pulmonar gravemente alterado por la infección viral, aunado a los efectos secundarios ocasionados por las intervenciones terapéuticas. A diferencia de la aspergilosis invasiva clásica, que se desarrolla principalmente en pacientes con inmunosupresión profunda o neutrociopenia, la CAPA afecta con frecuencia a individuos previamente inmunocompetentes que experimentan insuficiencia respiratoria grave como consecuencia del SARS-CoV-2⁵⁴. Durante la fase aguda de COVID-19, el daño epitelial y endotelial, junto con la activación exacerbada del sistema inmunitario, mediada por la tormenta de citocinas, debilita de manera significativa las defensas pulmonares. Se ha documentado que la infección viral disminuye la actividad fagocítica de los macrófagos alveolares y altera la función de los neutrófilos, comprometiendo la eliminación de conidios y promoviendo la germinación fúngica⁵⁵. A esto se suma la linfocitopenia marcada y el agotamiento funcional de linfocitos T-CD4⁺ y T-CD8⁺, que reduce la capacidad del huésped para montar una respuesta adaptativa eficiente frente a *A. fumigatus*, favoreciendo así la progresión de la infección⁵³.

Entre los factores de susceptibilidad específicos del hospedero, el uso de corticosteroides y agentes inmunomoduladores se destaca como uno de los determinantes más relevantes. La dexametasona, ampliamente utilizada para controlar la inflamación sistémica en pacientes con COVID-19 grave, puede suprimir tanto la inmunidad celular como humoral, afectando la función de macrófagos y linfocitos T⁵⁶. El tratamiento con inmunomoduladores como tocilizumab (anti-receptor de interleucina [IL] 6) o baricitinib (inhibidor de cinasas Janus 1/2) amplifica este efecto, reduciendo la producción de citocinas con actividad antifúngica como: IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y aumentando la susceptibilidad a infecciones oportunistas^{57,58}. Además, la ventilación mecánica prolongada constituye un factor clínico significativo que facilita la colonización del tracto respiratorio inferior por *A. fumigatus*, debido a la alteración de la barrera epitelial, la exposición a antibióticos de amplio espectro y la formación de biofilm en los tubos endotraqueales; condiciones que pueden retrasar el diagnóstico al confundirse con neumonía viral o bacteriana secundaria^{59,60}.

La disbiosis y las alteraciones metabólicas inducidas por la infección grave y los tratamientos prolongados también contribuyen a la vulnerabilidad del huésped. La modificación de la microbiota pulmonar y gastrointestinal afecta la inmunidad de mucosas y altera la disponibilidad de nutrientes esenciales, creando un entorno favorable para el crecimiento fúngico⁶¹. Adicionalmente, condiciones metabólicas como hiperglucemia, acidosis o hipoxia pueden intensificar la virulencia de *A. fumigatus* mediante la activación de rutas metabólicas adaptativas del hongo⁴³. Las comorbilidades preexistentes, incluyendo EPOC, diabetes *mel-litus* y disfunción renal o hepática, incrementan aún más la susceptibilidad a CAPA, dado que estos pacientes presentan una respuesta inflamatoria desregulada y una capacidad reducida para la eliminación fúngica⁶².

Otros determinantes clínicos de gravedad incluyen la exposición a cepas de *A. fumigatus* resistentes a azoles, la presencia de daño alveolar difuso y la formación de biofilm, que limitan la eficacia terapéutica y aumentan la mortalidad. En este contexto, la vigilancia micológica activa, el diagnóstico temprano mediante biomarcadores específicos y la implementación de estrategias antifúngicas oportunas se convierten en elementos esenciales para reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con CAPA.

Factores demográficos (edad, sexo y etnicidad)

Los factores demográficos como la edad, el sexo y la etnicidad influyen significativamente en la susceptibilidad y evolución de la CAPA.

La edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CAPA. Los pacientes mayores de 60 años presentan una disfunción inmunitaria relacionada con la inmunosenescencia, disminución en la función de los macrófagos alveolares y menor depuración mucociliar, lo que favorece la colonización y la invasión por *Aspergillus* spp. Además, en este grupo etario son más frecuentes las comorbilidades y el uso de corticosteroides o inmunomoduladores, que incrementan la susceptibilidad a infecciones fúngicas oportunistas⁶³.

En relación con el sexo, la mayoría de los estudios clínicos y metaanálisis sobre CAPA han reportado una mayor proporción de casos en hombres. En una revisión europea multicéntrica del grupo ECMM/ISHAM, el 72% de los pacientes diagnosticados con CAPA eran varones, lo que sugiere una mayor susceptibilidad masculina, aunque esta diferencia puede estar relacionada con la mayor gravedad de COVID-19 en hombres y no necesariamente con un riesgo intrínseco frente a *Aspergillus* spp.³⁷

De forma similar, se reportó que el 75% de los casos de CAPA confirmados en la unidad de cuidados intensivos correspondían a varones, quienes además presentaban más comorbilidades y requerían ventilación mecánica prolongada⁶³. Estas diferencias podrían explicarse por factores biológicos, como la modulación inmunitaria por hormonas sexuales como los estrógenos que potencian la actividad antifúngica de neutrófilos y macrófagos y por factores clínicos, ya que los hombres tienden a presentar más comorbilidades crónicas como EPOC, hipertensión y diabetes, que aumentan la vulnerabilidad a infecciones oportunistas. Aunque los estudios coinciden en que la mayoría de los pacientes con CAPA son hombres, la evidencia disponible aún no confirma que el sexo masculino sea un factor de riesgo independiente, sino que podría reflejar diferencias en la gravedad del cuadro viral y en la exposición a factores iatrogénicos.

Los datos actuales sobre la influencia de la raza y la etnicidad en el desarrollo de CAPA son limitados, pero varios estudios multicéntricos han mostrado diferencias regionales en la frecuencia reportada. Por ejemplo, las tasas más altas de CAPA se describen en Europa y Asia, mientras que en regiones de África y América Latina se reportan con menor frecuencia, lo

que parece reflejar principalmente diferencias en la disponibilidad de diagnóstico micológico, los criterios clínicos utilizados y la capacidad de vigilancia en unidades de cuidados intensivos, más que una susceptibilidad racial o étnica intrínseca⁴². Sin embargo, existen antecedentes en la literatura sobre infecciones fúngicas invasoras que sugieren que ciertas variantes genéticas distribuidas de manera desigual entre poblaciones podrían influir en la respuesta antifúngica. Polimorfismos en genes de reconocimiento de patrones como *Dectin-1* (*CLEC7A*), *CARD9*, *TLR2*, y *TLR4* se han asociado con mayor susceptibilidad a aspergilosis invasiva en sujetos con trasplante hematopoyético o inmunocomprometidos y dichas variantes presentan frecuencias diferentes entre grupos étnicos^{64,65}. Esto apoya la posibilidad de que factores genéticos relacionados con raza o etnicidad puedan modular la respuesta inmunitaria frente a *Aspergillus* spp., aunque hasta la fecha no existen estudios que demuestren una asociación directa entre variantes genéticas específicas y el riesgo de CAPA.

Se ha demostrado que factores socioeconómicos y estructurales tienen un papel relevante para adquirir CAPA. Poblaciones minoritarias o de bajos recursos, el acceso limitado a diagnóstico micológico avanzado, la falta de disponibilidad de broncoscopia o GM sérico, y el retraso en el inicio de tratamiento antifúngico pueden contribuir a una menor detección y peores resultados clínicos. Estas desigualdades, más que diferencias biológicas raciales, podrían explicar parte de la variabilidad observada entre regiones^{66,67}.

En conjunto, la evidencia actual sugiere que las diferencias aparentes en la frecuencia de CAPA entre razas y etnias probablemente se relacionan más con factores clínicos, socioeconómicos y de infraestructura sanitaria; aunque las variantes genéticas en receptores de reconocimiento fúngico podrían influir de manera secundaria en la susceptibilidad individual. Se requieren estudios multicéntricos con análisis genómico y estratificación étnica para determinar el verdadero impacto de la raza y la etnicidad en el riesgo de CAPA.

Intervenciones clínicas y disbiosis pulmonar

En el tratamiento de COVID-19 grave, la administración de glucocorticoides como dexametasona y de inhibidores de IL-6, como tocilizumab, ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la tormenta de citocinas y al SDRA. Sin embargo, estas terapias también pueden favorecer la aparición de infecciones secundarias, incluyendo CAPA, debido a la

inmunosupresión inducida y a la alteración del equilibrio inmunitario pulmonar^{53,68}.

El uso de dexametasona ha sido validado por ensayos clínicos mostrando reducción de mortalidad en pacientes que requieren ventilación mecánica u oxigenoterapia, aunque la inmunosupresión generada podría incrementar la susceptibilidad a CAPA en algunos pacientes críticos⁶⁹. Por su parte, los inhibidores de IL-6, al modular la respuesta inflamatoria, pueden comprometer la función de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, contribuyendo a la disbiosis pulmonar y favoreciendo la colonización e invasión por *Aspergillus*⁷⁰.

La disbiosis pulmonar caracterizada por un desequilibrio de la microbiota respiratoria y alteraciones del microambiente tisular se potencia por el daño epitelial directo causado por SARS-CoV-2 y por las terapias inmunomoduladoras. Este escenario incluye reducción de la limpieza mucociliar, pérdida de la barrera epitelial y debilitamiento de la inmunidad innata, facilitando la invasión fúngica⁷¹. En la [figura 4](#) se ilustran todas las condiciones fisiopatológicas que predisponen a CAPA.

Aunque el beneficio de la dexametasona e inhibidores de IL-6 en COVID-19 grave es indudable, su uso debe evaluarse considerando el riesgo de CAPA. Se recomienda vigilancia activa de signos clínicos y biomarcadores de aspergilosis, minimización de la dosis de dexametasona y fortalecimiento del soporte pulmonar mediante optimización de ventilación mecánica y manejo de comorbilidades. La toma de decisiones debe ser multidisciplinaria, integrando medicina intensiva, infectología, neumología y microbiología para garantizar un equilibrio entre el control de la inflamación y la prevención de infecciones secundarias^{53,68}.

Tratamiento de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19

El objetivo primario ante una coinfección por COVID-19 y *A. fumigatus* es erradicar la invasión fúngica y mejorar la supervivencia del paciente. Para lograrlo, el enfoque terapéutico debe incluir tres líneas interrelacionadas: 1) terapia antifúngica dirigida, 2) manejo de los factores predisponentes y 3) soporte clínico óptimo.

Antifúngicos, resistencia y monitorización terapéutica

Las guías de consenso elaboradas por ECMM e ISHAM establecen que los triazoles como voriconazol e isavuconazol deben considerarse agentes de primera línea para el tratamiento de CAPA³⁷. Otra opción

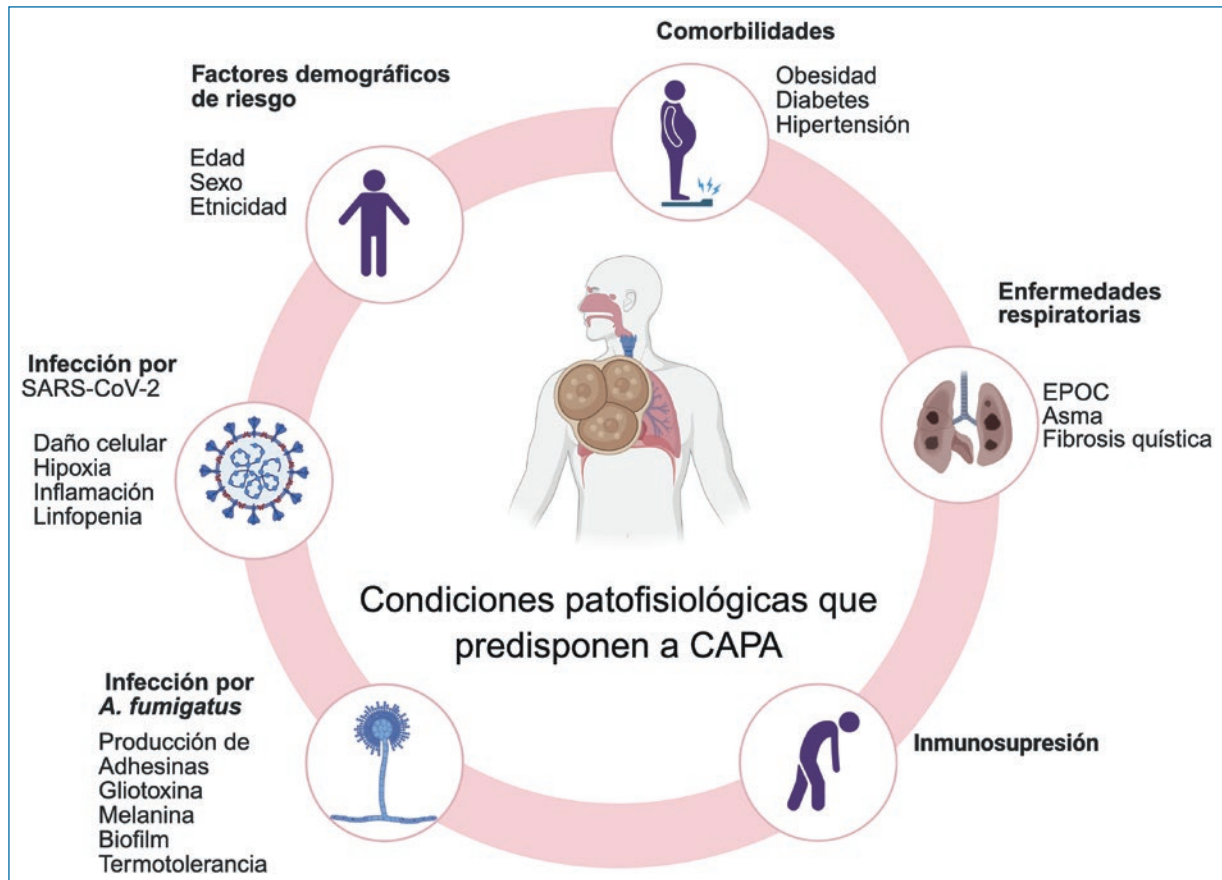


Figura 4. Condiciones patofisiológicas que predisponen a CAPA. Figura creada en Biorender.

antifúngica de apoyo es el posaconazol, que también ha demostrado utilidad en este contexto⁷². Cuando existan contraindicaciones para los triazoles o sospecha de resistencia mediada por azoles, se recomienda el uso de anfotericina B liposomal como alternativa⁵⁵. En casos clínicos de falla terapéutica o resistencia, se han empleado terapias combinadas (p. ej., triazol más anfotericina B o triazol más equinocandinas); sin embargo, la evidencia de su beneficio adicional en CAPA es limitada y debe evaluarse de manera individual⁷³.

Un desafío creciente en el tratamiento de CAPA es la resistencia antifúngica de *A. fumigatus*, particularmente las mutaciones en el gen *cyp51A*, que confieren resistencia a los azoles y pueden condicionar el fracaso terapéutico⁷⁴. Por ello, siempre que sea posible se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad antifúngica en los aislados clínicos para ajustar la terapia al perfil de sensibilidad⁷³. Aunque la prevalencia exacta de resistencia en CAPA aún no se encuentra completamente establecida, ya se han documentado casos de resistencia mediada por azoles⁷².

La monitorización terapéutica de fármacos, especialmente de voriconazol y posaconazol, es fundamental debido a la variabilidad farmacocinética, las interacciones con otros medicamentos (p. ej., los usados para el tratamiento de COVID-19) y las condiciones críticas del paciente, como alteraciones hemodinámicas o fallo multiorgánico⁷². Conocer el perfil de sensibilidad y ajustar las concentraciones plasmáticas de los antifúngicos permite optimizar la eficacia, reducir la toxicidad y anticipar la necesidad de modificaciones en el esquema terapéutico o de combinaciones adicionales.

Consideraciones terapéuticas en pacientes con COVID-19

Los pacientes con COVID-19 grave presentan múltiples factores que complican el tratamiento de la CAPA, entre ellos, el uso de ventilación mecánica, corticosteroides e inmunomoduladores, la insuficiencia orgánica, las alteraciones farmacocinéticas y las posibles alteraciones medicamentosas⁷⁴. El daño pulmonar causado

por el SARS-CoV-2 junto con la inmunosupresión inducida por el tratamiento, favorece la disfunción inmunitaria y aumenta la susceptibilidad a CAPA. Por ello, el tratamiento antifúngico debe iniciarse de forma temprana ante la sospecha clínica de coinfección, incluso antes de contar con la confirmación microbiológica completa, con el fin de mejorar las probabilidades de éxito terapéutico⁵⁵. La duración óptima del tratamiento antifúngico en CAPA no está completamente establecida, pero los consensos actuales sugieren un periodo inicial de 6 a 12 semanas, que puede prolongarse de acuerdo con la evolución clínica, la resolución radiológica y el control de la infección⁷². Además del tratamiento antifúngico, es fundamental abordar los factores subyacentes que contribuyen al desarrollo o persistencia de la infección. Esto incluye reducir la dosis o duración de corticosteroides cuando sea clínicamente posible, optimizar la ventilación mecánica, controlar las comorbilidades y vigilar la función renal y hepática, ya que pueden requerirse ajustes en la dosis de los antifúngicos⁷⁴.

El seguimiento terapéutico debe incluir la monitorización de concentraciones plasmáticas de los antifúngicos cuando proceda (p. ej., voriconazol o posaconazol), controles microbiológicos (cultivo, GM, PCR de *Aspergillus*), estudios de imagen (tomografía de tórax o ecografía, según la evolución) y una estrecha vigilancia de la toxicidad del tratamiento.

Finalmente, el tratamiento de la CAPA requiere un enfoque multidisciplinario para garantizar un diagnóstico temprano, una selección adecuada del antifúngico, ajustes de dosis, detección de resistencia y una evaluación integral de la evolución clínica⁷³.

Perspectivas y líneas futuras de investigación

La coinfección por SARS-CoV-2 y *A. fumigatus* (CAPA) aún presenta vacíos importantes de conocimiento. Profundizar en los mecanismos de susceptibilidad, la dinámica de la microbiota pulmonar y la respuesta inmunitaria permitirá orientar futuras investigaciones y estrategias terapéuticas.

Desde el punto de vista molecular e inmunológico, la infección por SARS-CoV-2 produce daño epitelial que facilita la invasión fúngica³⁷, además de alterar la inmunidad innata y adaptativa: disminuye la señalización de interferones tipo I/III, altera la función de macrófagos y neutrófilos, y provoca agotamiento linfocitario con sobreexpresión de PD-1/PD-L1 (muerte programada 1 y ligando de muerte programada 1) y aumento de IL-10,

reduciendo la respuesta Th1/IFN- γ (T helper 1 e interferón gamma)⁷⁵. Asimismo, se han detectado cepas genéticamente diversas en un mismo paciente, lo que sugiere una adaptación fúngica al ambiente inflamatorio y al tratamiento⁷⁶.

Entre las líneas prioritarias de investigación, destacan la identificación de biomarcadores pronósticos y terapéuticos que permitan predecir el desarrollo de CAPA y guiar terapias precoces. Aunque se han evaluado herramientas diagnósticas (cultivo, PCR, GM, β -D-glucano), su sensibilidad y especificidad siguen siendo variables⁷⁷. La exploración de biomarcadores inmunológicos como los niveles de IFN, IL-10 o expresión de PD-1/PD-L1 podrían mejorar la estratificación de riesgo y la monitorización del tratamiento antifúngico.

El desarrollo de modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* es esencial para reproducir la coinfección y evaluar intervenciones combinadas con antivirales, antifúngicos o inmunomoduladores (p. ej., potenciación del IFN- γ o inhibición de IL-10)⁷⁸. Estos modelos deben incorporar variables clínicas como ventilación mecánica, uso de corticosteroides, hipoxia y resistencia antifúngica.

Finalmente, la evaluación y la vigilancia de resistencia antifúngica son cruciales. Se han descrito diversas variantes genéticas de *Aspergillus* que son resistentes a azoles en pacientes con CAPA⁷⁶; por ello, es necesario fortalecer la vigilancia epidemiológica, optimizar el uso de antifúngicos y promover el desarrollo de nuevas moléculas o terapias combinadas, considerando estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes críticos con COVID-19.

Conclusiones

En resumen, los factores que predisponen a la CAPA pueden agruparse en tres grandes categorías: a) factores del hospedero como la edad, comorbilidades como diabetes y enfermedad pulmonar crónica, y alteraciones del estado inmunitario; b) factores relacionados con el tratamiento como el uso prolongado o dosis altas de corticosteroides e inmunomoduladores para la inflamación, y c) factores asistenciales que son la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y uso de antibióticos. Estos factores, combinados con el daño pulmonar producido por SARS-CoV-2 y la disfunción de la defensa inmunitaria locales, favorecen la invasión por *Aspergillus* y la progresión de la infección.

La infección por SARS-CoV-2 continúa causando elevada morbilidad y mortalidad, que se incrementan

cuando aparece una coinfección por *A. fumigatus*. El daño epitelial y la disregulación inmunitaria asociados a la COVID-19 crean un microambiente susceptible a la colonización e invasión fúngica. Las personas con factores de riesgo y comorbilidades muestran mayor probabilidad de desarrollar CAPA y de presentar desenlaces adversos.

La CAPA es una enfermedad multifactorial; por ello, se requieren estudios adicionales que cuantifiquen el impacto de cada factor de riesgo sobre la mortalidad y que exploren los mecanismos moleculares y vías de señalización implicadas en la coinfección. Estos hallazgos serán esenciales para diseñar estrategias preventivas y terapéuticas dirigidas.

Desde la práctica clínica, el diagnóstico temprano y la vigilancia micológica activa en pacientes críticos con COVID-19 son fundamentales. Dada la superposición de síntomas entre COVID-19 y CAPA, es recomendable emplear de forma combinada biomarcadores micológicos, estudios de imagen y evaluación clínica; además, sospechar CAPA ante deterioro clínico inexplicado o ventilación mecánica prolongada.

A nivel de salud pública y guía clínica, es necesario que los protocolos de manejo de COVID-19 contemplen de forma explícita la consideración de CAPA, incorporando medidas de vigilancia, algoritmos diagnósticos y estrategias de tratamiento antifúngico adaptadas al contexto local considerando los recursos disponibles, prevalencia de resistencia y perfil clínico de los pacientes.

Finalmente, la aparición de CAPA refleja la compleja interacción entre el virus, el hongo y el hospedero, la cual está potenciada por intervenciones terapéuticas e insumos críticos en la unidad de cuidados intensivos que deben abordarse de forma integral. La identificación temprana de pacientes de alto riesgo, junto con el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas integradas como el uso de antivirales, antifúngicos y tratamiento inmunitario, puede mejorar la detección precoz, optimizar el tratamiento y en última instancia, reducir la morbilidad asociada.

Financiamiento

La realización del presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. World Health Organization; 2025 [acceso: 2 de noviembre, 2025]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)).
2. Secretaría de Salud. Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, COVID-19 y otros virus respiratorios [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2024 [acceso: 2 de noviembre, 2025]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-influenza-covid-19-y-otros-virus-respiratorios-2024>.
3. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo de Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):463-71. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>.
4. COVID-19 Tablero México [Internet]. CONAHCYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [acceso: 6 octubre, 2025]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conahcyt.mx/>.
5. Palacio Mejía LS, Wheatley Fernández JL, Ordóñez Hernández I, López Ridaura R, López-Gatell Ramírez H, Hernández Ávila M, et al.; Grupo interinstitucional para la estimación del exceso de mortalidad. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. *Salud Publica Mex*. 2021;63(2):211-24. <https://doi.org/10.21149/12225>.
6. Islam A, Ahmed A, Naqvi IH, Parveen S. Emergence of deadly severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 during 2019-2020. *Virusdi-sease*. 2020;31(2):128-36. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00575-1>.
7. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165878>.
8. Mariano G, Farthing RJ, Lale-Farjat SLM, Bergeron JRC. Structural characterization of SARS-CoV-2: Where we are, and where we need to be. *Front Mol Biosci*. 2020;7:605236. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.605236>.
9. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00884-58>.
10. Hussein HAM, Thabet AA, Wardany AA, El-Adly AM, Ali M, Hassan MEA, et al. SARS-CoV-2 outbreak: role of viral proteins and genomic diversity in virus infection and COVID-19 progression. *Virus*. 2024; 27(21):175. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02342-w.11>.
11. Wu W, Cheng Y, Zhou H, Sun C, Zhang S. The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein: its role in the viral life cycle, structure and functions, and use as a potential target in the development of vaccines and diagnostics. *Virus*. 2023;20(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01968-6>.
12. Liu DX, Fung TS, Chong KK, Shukla A, Hilgenfeld R. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. *Antiviral Res*. 2014;109:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.06.013>.
13. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World J Clin Cases*. 2021;9(1):8-23. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i1.8>.
14. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Health*. 2021;8:582932. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.582932>.

15. Baj J, Karakula-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge. *J Clin Med*. 2020; 9(6):1753. <https://doi.org/10.3390/jcm9061753>.
16. Tahvildari A, Arbabi M, Farsi Y, Jamshidi P, Hasanadeh S, Calcagno TM, et al. Clinical features, diagnosis, and treatment of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review of case reports and case series. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:231. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00231>.
17. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: Current views and perspectives. *Circ Res*. 2021;128(7):1062-79. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318054>.
18. Zhao T, Ding J, Liang Z, Cui X, He K, Chen L, et al. When type II diabetes mellitus meets COVID-19-Identification of the shared gene signatures and biological mechanism between the two diseases. *Eur J Clin Invest*. 2023;53(5):e13955. <https://doi.org/10.1111/eci.13955>.
19. Yan T, Xiao R, Wang N, Shang R, Lin G. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities. *Theranostics*. 2021;11(17):8234-53. <https://doi.org/10.7150/thno.59293>.
20. Menon R, Otto EA, Sealfon R, Nair V, Wong AK, Theesfeld CL, et al. SARS-CoV-2 receptor networks in diabetic and COVID-19-associated kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(6):1502-18. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.015>.
21. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):1045-56. <https://doi.org/10.1002/jmv.26389>.
22. Touma M. COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(7):947-54. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01931-w>.
23. Dutta D, Naiyer S, Mansuri S, Soni N, Singh V, Bhat KH, et al. COVID-19 Diagnosis: A comprehensive review of the RT-qPCR method for detection of SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1503. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061503>.
24. Zahan MN, Habibi H, Pencil A, Abdul-Ghafar J, Ahmadi SA, Juyena NS, et al. Diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients: An updated review. *Vacunas*. 2022;23(1):55-61. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.002>.
25. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Oskooi RK, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:873596. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.873596>.
26. Blair HA. Remdesivir: A review in COVID-19. *Drugs*. 2023;83(13):1215-37. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01926-0>.
27. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Prakash S, Balendra V, Lehachi A, et al. COVID-19 management in patients with comorbid conditions. *World J Virol*. 2025;14(2):102674. <https://doi.org/10.5501/wjv.v14.i2.102674>.
28. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00140-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00140-18>.
29. Geffer WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging*. 1992;7(4):56-74. <https://doi.org/10.1097/00005382-199209000-00009>.
30. Latgé JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol*. 2001;9(8):382-9. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02104-7](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02104-7).
31. Kang Y, Ma W, Li Q, Wang P, Jia W. Epidemiology, antifungal susceptibility and biological characteristics of clinical *Aspergillus fumigatus* in a tertiary hospital. *Sci Rep*. 2025;15(1):16906. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00187-z>.
32. Zhang Y, Wang S, Zhou C, Zhang Y, Pan J, Pan B, et al. Epidemiology of clinically significant *Aspergillus* species from a large tertiary hospital in Shanghai, China, for the period of two years. *Infect Drug Resist*. 2023; 16:4645-57. <https://doi.org/10.2147/IDR.S417840>.
33. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45-68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
34. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>.
35. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e48-e49. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30237-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30237-X).
36. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021;64(9):1002-14. <https://doi.org/10.1111/myc.13274>.
37. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-e162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1).
38. Román-Montes CM, Bojorges-Aguilar S, Díaz-Lomelí P, Cervantes-Sánchez A, Rangel-Cordero A, Martínez-Gamboa A, et al. Tracheal aspirate galactomannan testing in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Front Fungal Biol*. 2022;3:855914. <https://doi.org/10.3389/fpubb.2022.855914>.
39. Estella Á, Martín-Loeches I, 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*. 2023;22(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00626-7>.
40. Worku DA. SARS-CoV-2 Associated immune dysregulation and COVID-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): A cautionary tale. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3228. <https://doi.org/10.3390/ijms23063228>.
41. Manchon R, Feys S, Hoenigl M, van de Veerdonk FL, Lantermier F, Wauters J, et al. A *Aspergillus* and host-pathogen interaction: focus on treatment-relevant aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2026;32(5):729-39. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.08.030>.
42. 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*. 2021;27(4):1077-86. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204895>.
43. Earle K, Valero C, Conn DP, Vere G, Cook PC, Bromley MJ, et al. Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*. 2023; 14(1):2172264. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2172264>.
44. Fontaine T, Simenel C, Dubreucq G, Adam O, Delepière M, Lemoine J, et al. Molecular organization of the alkali-insoluble fraction of *Aspergillus fumigatus* cell wall. *J Biol Chem*. 2000;275(52):4152845.
45. Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, Ramírez A, Margareto J, Sendino J, et al. ¿Qué hace que *Aspergillus fumigatus* sea un patógeno de éxito? Genes y moléculas involucrados en la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol*. 2010;27:155-82. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2010.10.003>.
46. Wagener J, Echtenacher B, Rohde M, Kotz A, Krappmann S, Heesemann J, et al. The putative alpha-1,2-mannosyltransferase AfMnt1 of the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* is required for cell wall stability and full virulence. *Eukaryot Cell*. 2008;7(10):1661-73. <https://doi.org/10.1128/EC.00221-08>.
47. Bhabhra R, Miley MD, Mylonakis E, Boettner D, Fortwendel J, Panepinto JC, et al. Disruption of the *Aspergillus fumigatus* gene encoding nucleolar protein CgrA impairs thermotolerant growth and reduces virulence. *Infect Immun*. 2004;72(8):4731-40. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.8.4731-4740.2004>.
48. Fabri JHTM, Rocha MC, Fernandes CM, Persinoti GF, Ries LNA, da Cunha AF, et al. The heat shock transcription factor HsfA is essential for thermotolerance and regulates cell wall integrity in *Aspergillus fumigatus*. *Front Microbiol*. 2021;12:656548. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.656548>.
49. Castro-Fuentes CA, Reyes-Montes MDR, Frías-de-León MG, Valencia-Ledezma OE, Acosta-Altamirano G, Duarte-Escalante E. *Aspergillus*-SARS-CoV-2 coinfection: What is known? *Pathogens*. 2022;11(11): 1227. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111227>.
50. Müller FM, Seidler M, Beauvais A. *Aspergillus fumigatus* biofilms in the clinical setting. *Med Mycol*. 2011;49 Suppl 1:S96-S100. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.502190>.
51. Lousset C, Schmitt C, Prevost MC, Balloy V, Fadel E, Philippe B, et al. In vivo biofilm composition of *Aspergillus fumigatus*. *Cell Microbiol*. 2010;12(3):405-10. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01409.x>.
52. Shishodia SK, Tiwari S, Shankar J. Resistance mechanism and proteins in *Aspergillus* species against antifungal agents. *Mycology*. 2019;10(3): 151-65. <https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1574927>.
53. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8): 1127-40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>.
54. Lackner N, Thomé C, Öfner D, Joannidis M, Mayerhöfer T, Arora R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: Diagnostic performance, fungal epidemiology and antifungal susceptibility. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8(2):93. <https://doi.org/10.3390/jof8020093>.
55. Dimopoulos G, Almyroudi MP, Myrianthes P, Rello J. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *J Intensive Med*. 2021; 1(2):71-80. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.07.001>.
56. Shah M, Reveles K, Moote R, Hand E, Kellogg Ii D, Attridge RL, et al. Risk of coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis based on corticosteroid duration in intensive care patients. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(3):ofad062. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad062>.
57. Burger BJ, Epps SM, Cardenas VM, Jagana R, Meena NK, Atchley WT. Tocilizumab is associated with increased risk of fungal infections among critically ill patients with COVID-19 and acute renal failure: an observational cohort study. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1752. <https://doi.org/10.3390/13081752>.

58. Sweeney DA, Tuyishimire B, Ahuja N, Beigel JH, Beresnev T, Cantos VD, et al. Baricitinib treatment of coronavirus disease 2019 is associated with a reduction in secondary infections. *Open Forum Infect Dis.* 2023; 10(5):ofad205. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad205>.
59. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care.* 2020;24(1):699. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03417-0>.
60. Kaur S, Singh S. Biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol.* 2014;52(1):2-9. <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.819592>.
61. De Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CRB. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:635471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>.
62. Calderón-Parra J, Mills-Sanchez P, Moreno-Torres V, Tejado-Bravo S, Romero-Sánchez I, Balandin-Moreno B, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): Risk factors and development of a predictive score for critically ill COVID-19 patients. *Mycoses.* 2022;65(5):541-50. <https://doi.org/10.1111/myc.13434>.
63. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: A prospective study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3606-e3614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>.
64. Cunha C, Di Ianni M, Bozza S, Giovannini G, Zagarella S, Zelante T, et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor-dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood.* 2010;116(24):5394-402. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279307>.
65. Sainz J, Lupiáñez CB, Segura-Catena J, Vázquez L, Ríos R, Oyonarte S, et al. Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invasive pulmonary Aspergillosis infection. *PLoS One.* 2012;7(2):e32273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032273>.
66. Pan D, Sze S, Rogers B, Bron J, Bird PW, Holmes CW, Tang JW. Serial simultaneously self-swabbed samples from multiple sites show similarly decreasing SARS-CoV-2 loads in COVID-19 cases of differing clinical severity. *J Infect.* 2020;81(6):979-97. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.016>.
67. Nayagam JS, Jeyaraj R, Mitchell T, Walder DP, Al-Agil M, Shek A, et al. Patterns and prediction of liver injury with persistent cholestasis in survivors of severe SARS-CoV-2 infection. *J Infect.* 2021;82(6):e11-e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.029>.
68. Dubler S, Turan ÖC, Schmidt KD, Rath PM, Verhasselt HL, Maier S, et al. Effect of dexamethasone on the incidence and outcome of COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) in critically ill patients during first- and second pandemic wave-A single center experience. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12):3049. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123049>.
69. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
70. Gupta S, Padappayil RP, Bansal A, Daouk S, Brown B. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Investig Med.* 2022;70(1):55-60. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002001>.
71. Shishido AA, Mathew M, Baddley JW. Overview of COVID-19-associated invasive fungal infection. *Curr Fungal Infect Rep.* 2022;16(3):87-97. <https://doi.org/10.1007/s12281-022-00434-0>.
72. Clancy CJ, Nguyen MH. Coronavirus Disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: Reframing the debate. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(5):ofac081. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac081>.
73. Monzo-Gallo P, Garcia-Vidal C. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): Current perspectives. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed).* 2025;43(8):459-60. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2025.07.001>.
74. Feys S, Almyroudi MP, Braspenning R, Lagrou K, Spriet I, Dimopoulos G, et al. Visual and comprehensive review on COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA). *J Fungi (Basel).* 2021;7(12):1067. <https://doi.org/10.3390/jof7121067>.
75. Wang J, Ji X, Yang C, Xu J. Susceptibility from the immunological perspective of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A literature review. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(19):e42363. doi: 10.1097/MD.000000000000423635.
76. Mead ME, de Castro PA, Steenwyk JL, Gangneux JP, Hoenigl M, Prattes J, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis isolates are genomically diverse but similar to each other in their responses to infection-relevant stresses. *Microbiol Spectr.* 2023;11(2):e0512822. <https://doi.org/10.1128/spectrum.05128-22>.
77. Lass-Flörl C, Knoll M, Posch W, Joannidis M, Mayerhöfer T, Breitkopf R, et al. Laboratory-based study on multiple biomarker testing in the diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): real-life data. *Diagnostics (Basel).* 2022;13(1):114. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010114>.
78. Ribeiro HAL, Scindia Y, Mehrad B, Laubenbacher R. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients: a virtual patient cohort study. *J Math Biol.* 2023;87(1):6. <https://doi.org/10.1007/s00285-023-01940-6>.