

# ASPERGILLUS Y EPOC

¿colonización o infección?



IV Curso de Antibioterapia Hospitalaria  
Hospital Son Dureta  
Luisa Martín  
Medicina Interna Hospital Son Dureta  
12 Febrero 2010

## ASPERGILLUS Y EPOC

- **Ampliamente distribuido en la naturaleza**
- **Se disemina por el aire.**
- **Puerta de entrada más frecuente vía respiratoria (esporas 2-3 micras).**

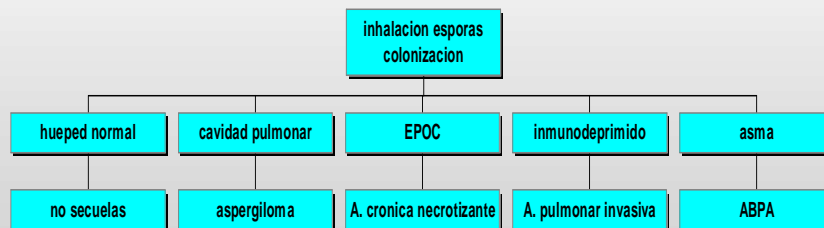


IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## FORMAS CLINICAS

- Localizadas: aspergiloma.
- Alérgicas: ABPA.
- Invasivas: A. Pulmonar invasiva  
A. crónica necrosante o semiinvasiva  
A. diseminada



IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## Aspergilosis necrosante crónica/semiinvasiva

- Forma más indolente de Aspergilosis
- Proceso crónico (meses-años)
- Clásico de pacientes EPOC
- No hay invasión vascular ni diseminación
- Destrucción progresiva pulmonar

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

Aspergilosis case-fatality rate: systematic review of the literature.  
Clin Infect Dis 2001;32:358-66

1941 casos API analizados

58% fueron casos fatales

26 (1.3%) eran pacientes con EPOC

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ASPERGILOSIS PULMONAR

▪ La incidencia de AP en EPOC está infraestimada:

- No se un factor de riesgo clásico
- Las diferentes entidades de AP están poco definidas
- Presentación clínica muy variable y poco específica
- Los hallazgos radiológicos tampoco son específicos
- Falta de procedimientos diagnósticos (validados en otras entidades)

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## TRATAMIENTO CORTICOIDEO

- El tratamiento glucocorticoide altera la función inmunitaria de macrófagos y granulocitos
- Los pacientes EPOC con infecciones pulmonares y tratamiento corticoideo prolongado presentan una disminución de la respuesta local y sistémica inflamatoria comparada con lo pacientes EPOC pero sin tratamiento corticoideo o con tratamiento cortos (menos de 9 días)

Glucocorticoids and invasive fungal infections.  
The Lancet 2003;362:1828-37

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## TRATAMIENTO CORTICOIDEO

- Son más susceptibles a padecer infecciones oportunistas

### **Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Chest 2003;132:488-98**

- 33 pacientes en tto corticoideo prolongado (>30 mg/día durante >30 días)
- Infiltrados pulmonares
- 10 pacientes EPOC
- 85% hubo diagnostico etiológico (28 casos)
- Aspergillus fue agente causal en el 9.3% de los casos
- Los hongos (st Aspergillus) fue el microorganismo que más veces causó infiltrados pulmonares, seguido de Estafilococos y BGN

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## TRATAMIENTO CORTICOIDEO

- Se han descrito casos en pacientes con tratamiento solo con corticoideo inhalado

Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasona. N Engl J Med 2000;343:586

- Y en pacientes EPOC sin tratamiento corticoideo

Invasive pulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient. Postgrad Med 2003;49:78-80

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## SUSCEPTIBILIDAD EPOC

- Uso prolongado o pautas cortas repetidas de tratamiento corticoideo
- Cambios estructurales en la arquitectura del pulmón
- Hospitalizaciones frecuentes
- Tratamientos antibióticos frecuentes
- Tabaco: Provoca alteración y daño en la actividad defensiva de los cilios epiteliales
- Comorbilidad: malnutrición, diabetes, alcoholismo

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA

- Falta una definición consistente de CASO en los pacientes EPOC
  - Las definiciones de enfermedad aspergilar revisadas recientemente por European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC)
    - Clin Infect Dis 2008;46:1813-21
  - API probada, probable y posible
  - Fueron publicadas para población susceptible de inmunocomprometidos
  - En contraste para API en pacientes EPOC no están tan definidas y son muy variable a lo largo de toda la literatura

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## API EN EPOC

- Metanálisis de Aspergilosis pulmonar en pacientes EPOC Basado en casos de series
- 56 pacientes
  - Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respi J 2007;30:782-800

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

Table 1— Definitions of invasive pulmonary aspergillosis(IPA) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients

<b>Proven IPA</b>	Histopathological or cytopathological examination, from needle aspiration or biopsy specimen obtained from any pulmonary lesion present for <3 months, showing hyphae consistent with <i>Aspergillus</i> and evidence of associated tissue damage, if accompanied by any one of the following: 1) Positive culture of <i>Aspergillus</i> spp. from any LRT sample. 2) Positive serum antibody/antigen test for <i>A. fumigatus</i> (including precipitins). 3) Confirmation that the hyphae observed are those of <i>Aspergillus</i> by a direct molecular, immunological method and/or culture.
<b>Probable IPA</b>	As for proven IPA but without confirmation that <i>Aspergillus</i> is responsible (points 1, 2 and 3 are not present or tested). ORCOPD patient, usually treated with steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea <sup>#</sup> , suggestive chest imaging <sup>¶</sup> (radiograph or CT scan; <3 months <sup>†</sup> ) and one of the following: 1) Positive culture <sup>§</sup> and/or microscopy for <i>Aspergillus</i> from LRT. 2) Positive serum antibody test for <i>A. fumigatus</i> (including precipitins). 3) Two consecutive positive serum galactomannan tests.
<b>Possible IPA</b>	COPD patient, usually treated by steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea <sup>#</sup> , suggestive chest imaging <sup>¶</sup> (radiograph or CT scan; <3 months <sup>†</sup> ), but without positive <i>Aspergillus</i> culture or microscopy from LRT or serology.
<b>Colonisation</b>	COPD patient with positive <i>Aspergillus</i> culture from LRT <i>without</i> exacerbation of dyspnoea, bronchospasm or new pulmonary infiltrate.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

**Proven IPA** Histopathological or cytopathological examination, from needle aspiration or biopsy specimen obtained from any pulmonary lesion present for <3 months, showing hyphae consistent with *Aspergillus* and evidence of associated tissue damage, if accompanied by any one of the following: 1) Positive culture of *Aspergillus* spp. from any LRT sample. 2) Positive serum antibody/antigen test for *A. fumigatus* (including precipitins). 3) Confirmation that the hyphae observed are those of *Aspergillus* by a direct molecular, immunological method and/or culture.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

**Probable IPA** As for proven IPA but without confirmation that *Aspergillus* is responsible (points 1, 2 and 3 are not present or tested). ORCOPD patient, usually treated with steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea<sup>#</sup>, suggestive chest imaging<sup>¶</sup> (radiograph or CT scan, <3 months<sup>†</sup>) and one of the following: 1) Positive culture<sup>§</sup> and/or microscopy for *Aspergillus* from LRT. 2) Positive serum antibody test for *A. fumigatus* (including precipitins). 3) Two consecutive positive serum galactomannan tests.

. #: Exacerbation of dyspnea and/or bronchospasm resistant to appropriate treatment including antibiotics

¶: pulmonary lesion(s) unresponsive to appropriate antibiotics (refers to dose, route, spectrum and activity against cultured bacteria)

+: pulmonary lesions, especially cavitary, present for >3 months are better classified as chronic pulmonary aspergillosis.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

**Possible IPA** COPD patient, usually treated by steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea<sup>#</sup>, suggestive chest imaging<sup>¶</sup> (radiograph or CT scan, <3 months<sup>†</sup>), but without positive *Aspergillus* culture or microscopy from LRT or serology.

. #: Exacerbation of dyspnea and/or bronchospasm resistant to appropriate treatment including antibiotics

¶: pulmonary lesion(s) unresponsive to appropriate antibiotics (refers to dose, route, spectrum and activity against cultured bacteria)

+: pulmonary lesions, especially cavitary, present for >3 months are better classified as chronic pulmonary aspergillosis.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

Table 2— Characteristics of the patient population. 56 pacientes

<b>Age yrs</b>		<b>Duration between symptoms and diagnosis days</b>	
Mean±SD	65.5±9.3	Mean±SD	12.5±11.3
Median (IQR)	66 (57-73)	Median (IQR)	8.5 (6-16.5)
<b>Steroid treatment</b>		<b>Ventilation</b>	
At admission	43	Invasive	43
Systemic use	40	Noninvasive ventilation	1
Inhaled only	3	None	10
In hospital (systemic use)	49	NA	2
None	2	<b>Total leukocytes</b>	
NA	5	<12000	10
<b>Clinical signs (total patients available)</b>		>12000	30
Antibiotic resistant pneumonia	53 (56)	NA	16
Dyspnoea exacerbation	48 (48)	<b>Outcome<sup>†</sup></b>	
Wheezing increase	22 (28)	Death	53 (95)
Fever >38°C	15 (39)	Survival	3 (5)
Haemoptysis	5 (12)		
Parietal pain	4		
Tracheobronchitis during bronchoscopy	6 (33)		

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## CUADRO CLINICO

- La sintomatología más frecuente:
  - Proceso infeccioso que no mejora con tratamiento antibiótico
  - Disnea
  - 79% presentaba un importante broncoespasmo
- La sintomatología más típica en pacientes más inmunodeprimidos:
  - fiebre, hemoptisis y dolor torácico
  - fue raramente descrito en esta serie

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## API EN EPOC

**Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD.**  
**Chronic Resp Dis 2008;5:19-27**

- Revisión de casos publicados en la literatura API en pacientes EPOC
- 65 casos. Edad media 65 años
- FEV1 medio 39%
- 49% tto corticoideo sistémico (media dosis 24mg/día)
- 5 pacientes sólo corticoide inhalado
- 11 pacientes sin tto corticoide
- Clínica y hallazgos radiológicos inespecíficos
- Diagnóstico: API probable 22 pac, definitiva 43 pac
- 76% cultivos esputo positivos--- 70% FBC con BAL positivo

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## SEROLOGIA

- Detección antígeno galactomanano en suero
  - Validado en pacientes hematológicos y neutropénicos
  - Su detección precede a la clínica y la radiología (una semana)
  - Monitorización de respuesta
  - Se desconoce si los resultados de los estudios pueden ser extrapolados a pacientes EPOC
- PCR
- Concentración de B-D- glucano
  - No existen técnicas estandarizadas, hace falta mas estudios

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## FIBROBRONCOSCOPIA

- Lavado broncoalveolar:
  - Recogida de muestras para cultivo, aunque no distingue infección de colonización
  - PCR BAL: faltan técnicas estandarizadas
  - El diagnóstico de confirmación de infección requiere la toma de biopsia
  - En muchas ocasiones el estado del paciente imposibilita la realización de esta exploración

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## RADIOLOGIA

- En estadios iniciales de la enfermedad la Rx tórax puede ser normal o presentar cambios crónicos propios de estos pacientes
- Se recomienda realizar un TAC torácico tan pronto como se sospeche API

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## SOSPECHA

- Paciente EPOC:
  - Con cuadro de exacerbación de su enfermedad de base, que no responde al tratamiento antibiótico de amplio espectro y a altas dosis de corticoide
  - Que presenta un reciente infiltrado radiológico
  - Y que se aísla alguna especie de *Aspergillus* en el esputo
- Considerar la posibilidad de API
- Solicitar pruebas para su confirmación

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ASPERGILLUS EN ESPUTO

- Infección o colonización:
  - El aislamiento en esputo de *Aspergillus* no es diagnóstico per se de API, aunque levanta un cierto grado de sospecha
  - Cultivos repetidamente positivos son más sospechosos de infección
  - En ocasiones coexisten con otros gérmenes y eso puede hacer que lo consideremos simplemente una colonización o contaminación

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## DEFINICIÓN COLONIZACION

Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respi J 2007;30:782-800

**Colonisation** COPD patient with positive *Aspergillus* culture from LRT *without* exacerbation of dyspnoea, bronchospasm or new pulmonary infiltrate.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## COLONIZACION

Significance of aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003. 22:457-62

- 2 años
- Cultivos positivos *Aspergillus fumigatus*. Servicio Neumología
- Infectados: cuadro clínico compatible
- Colonizados: al menos un cultivo positivo pero no considerado la causa del cuadro clínico.
- 76 pacientes
  - 48 colonizados →
  - 28 infectados

Edad media 54 años  
36 (75%) enf pulmonar de base (EPOC 27%)  
25 (52%) factor de inmunosupresión  
23% tto corticoideo

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## COLONIZACION

The impact of culture isolation of *Aspergillus* Species: a hospital –based survey of aspergillosis.  
CID 2001;33;1824-33

- 1995. 24 centros
- Cultivos positivos para *Aspergillus*
- **Colonizados:** clínica y Rx consistente con que *Aspergillus* fuera parte de la flora habitual sin causar enfermedad clínica.
- **Contaminación:** cuando el cultivo no tuvo repercusión ni fue considerado para el cuidado del paciente
- **Infectados:** según criterios de EORTC
- 1209 pacientes :
  - 256 API
  - 41 Aspergilosis necrosante crónica
  - 83 Aspergiloma
  - 735 (61%) colonización
  - 275 contaminación
  - 87 ABPA

Colonización fue un  
marcador de mal  
pronóstico

12% muerte en 3  
meses siguientes

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## COLONIZACION

- Aspergilosis pulmonar: papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico.  
Rev Clin Esp 2003;203:472-4
  - 52 pacientes con cultivo positivo para *Aspergillus*
  - 43 (82.6%) colonizados
  - 9 (17.3%) infección
- Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:457-62
  - 76 pacientes con cultivos positivos para *Aspergillus*
  - 48 (63%) colonizados
  - 28 (37%) infectados

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Pulmonary aspergillosis in patients with chronic respiratory disease.

Martin L, Fuster A, Riera M, Saucedo J, Mir I, Borrel N, Lopez-Bilbao C.

Servicio de Medicina Interna, Servicio de Neumología, Servicio de Microbiología and Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Son Dureta. Hospital Son Llatzer.

- Estudio observacional. Enero a Diciembre 2003
- Pacientes con enfermedad pulmonar crónica colonizados o infectados por *Aspergillus*
- Excluidos pacientes con fibrosis quística
- **AP:**
  - Clínica + radiología compatible + aislamiento de la misma especie de *Aspergillus* en al menos dos muestras respiratorias
  - Clínica + radiología inespecífica + aislamiento de la misma especie de *Aspergillus* en al menos tres muestras respiratorias
- **COLONIZACIÓN:** al menos un cultivo de muestra respiratoria *Aspergillus* y no cumplía criterio de AP

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Pulmonary aspergillosis in patients with chronic respiratory disease

#### ▪ **ASPERGILOSIS PULMONAR:**

- INVASIVA: según los criterios de EORTC
- NECROSANTE CRONICA:
  - Duración crónica de los síntomas (>1mes)
  - Lesión radiológica
  - Aislamiento de *Aspergillus* en cultivo respiratorio
- AP INDETERMINADA: no cumplía criterios de ningunas de las formas previas

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Característica basales

Patient Nº	Age/ Sex	Pulmonary disease	Exacerbation/ 3 years	Days hospitalization past year	FEV1	Systemic corticosteroid	Inhaled corticosteroid
1	78/M	COPD	5	98	27%	YES	YES
2	70/M	COPD	5		29%	YES	YES
3	74/M	COPD	5			YES	NO
4	61/M	COPD	0	0	75%	NO	NO
5	65/M	COPD	3	6	35%	NO	YES
6	76/M	COPD	1	0	47%	NO	NO
7	72/F	Bronchiectasis	9	90	34%	YES	YES
8	63/M	COPD	3	78	24%	YES	YES
9	79/M	COPD	1	11	33%	NO	YES
10	79/M	COPD	5	66	36%	NO	YES
11	66/M	Pulmonary fibrosis	5	47	79%	YES	NO
12	65/F	Bronchial asthma	3	66	37%	NO	YES
13	71/M	COPD/ Pulmonary fibrosis	2			NO	NO
14	79/M	COPD/ Pulmonary fibrosis	0	0		YES	NO

Edad media:  
72 años

Pacientes con  
enf. avanzada

FEV1 < 40%  
menos en 3 pac

21%  
corticoide  
sistémico

57%  
corticoide  
inhalado

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Cuadro clínico

Pa t nº	Days symptom	Productive cough	Hemoptysis	Waisting syndrome	Fever	Dyspnea	Chest pain
1	90	yes	no	no	yes	yes	yes
2	10	yes	no	yes	no	yes	yes
3	30	yes	no	yes	yes	yes	yes
4	66	yes	no	yes	yes	yes	no
5	15	yes	no	no	no	yes	no
6	5	no	no	no	no	yes	no
7	6	yes	no	no	no	yes	no
8	21	yes	no	no	no	yes	no
9	10	yes	no	no	no	yes	no
10	30	yes	no	no	no	yes	no
11	3	no	no	no	no	yes	no
12	3	yes	yes	no	no	no	yes
13	30	yes	yes	yes	no	yes	no
14	30	yes	no	yes	yes	yes	no

93% (13 pac) aumento de disnea  
86% (12 pac) tos y expectoración  
36% (5 pac) pérdida de peso  
28% (4 pac) fiebre  
28% (2 pac) dolor torácico  
14% (2 pac) hemoptisis

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## Diagnóstico

Chest scan	n° sputum	BAS	BAL	TCC	PA	Galect Ag
chronic	3	no	no	no	no	no
infiltrate	2	yes +	yes +	yes +	NS +	yes +
infiltrate	0	yes +	yes +	no	no	yes +
infiltrate	2	yes +	no	no	bps -	no
infiltrate	4	yes +	no	no	no	no
Cavitated Inf	3	yes +	no	yes -	no	no
chronic	5	no	no	no	no	no
chronic	3	no	no	no	no	no
halo	5	yes -	yes -	no	NS +	yes -
chronic	3	no	no	no	no	no
Cavitated Inf	2	yes +	yes +	no	no	no
halo	2	no	no	no	no	no
chronic	2	yes +	yes -	no	no	yes -
Cavitated Inf	0	yes +	no	yes +	no	yes -

50% (7pac) infiltrados agudos

28% (4 pac) cambios crónicos

21% (3 pac) signo del halo

### Espujo espontáneo:

12 pac positivos (entre 2-5 muestras)

### FBC ( 8 pac):

BAS 7 positivos

3/5 BAL positivos

0/3 BTB positivos

2/5 Ag galactomano positivos

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## Tratamiento y evolución

Patient nº	Diagnostic classification	Antifungal drug	Days treatment	Outcome
1	Undetermined PA	itraconazole	240	recovery
2	Definite IPA	voriconazole	12	related mortality
3	CNPA	voriconazole	3	related mortality
4	CNPA	Itraconazole	180	recovery
5	Probable IPA	Itraconazole	4	related mortality
6	Probable IPA	Itraconazole	30	recovery
7	Undetermined PA	Itraconazole	55	relapse
8	Undetermined PA	Itraconazole	30	recovery
9	API Definitiva	amphoteric in B	15	related mortality
10	Undetermined PA	Itraconazole	12	unrelated mortality
11	Probable IPA	Voriconazole	90	unrelated mortality
12	Probable IPA	voriconazole	128	recovery
13	Undetermined PA	amphoteric in B	6	unrelated mortality
14	CNPA	amphoteric in B	4	related mortality

8 pac fallecieron:

5 mortalidad relacionada (36%)

6 pacientes seguidos un año:

no ingresos (excep 1 recaída)

Cultivos negativos

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.  
Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Colonizados-infectados

	Infected	Colonized	P
Mean age (years)	71.3	67.3	NS
Male	12 (85%)	20 (77%)	NS
COPD	11 (78%)	20 (83%)	NS
MEVS<40%	8/11 (73%)	12/23 (52%)	NS
Exacerbation/3 years	3.36	1.38	P<0.05
Days hospitalization past year	41.18	12.63	P<0.05
Neutropenia	0	1 (4%)	0.439
Solid neoplasm	3 (21%)	6 (23%)	NS
Hematologic neoplasm	0	1 (4%)	NS
Chemotherapy	0	1 (4%)	NS
Systemic corticosteroid	7 (50%)	7 (30%)	0.199
Inhaled corticosteroid	8 (57%)	18 (75%)	NS
Diabetes mellitus	2 (14%)	1 (4%)	NS
Cough	12 (86%)	17 (74%)	NS
Productive cough	12 (86%)	15 (65%)	0.173
Hemoptysis	2 (14%)	3 (13%)	NS
Waisting syndrome	5 (36%)	0	0.002
Fever	4 (28%)	9 (40%)	NS
Dysnea	13 (93%)	20 (87%)	NS
Chest pain	4 (28%)	1(4%)	P<0.05
Patients N	14	26	

26 pac colonizados:

Seguidos durante un año

Ninguno llegó a cumplir criterio de infección

Solo 4 de ellos recibió tto antifúngico

Nº de ingresos/año

Días de hospitalización

Pérdida de peso

Dolor torácico

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

### Pulmonary aspergillosis in patients with chronic respiratory disease

#### ■ 40 pacientes

##### - 14 casos AP (35%)

6 (46%) AP invasiva (2 API definitiva, 4 API probable)

3 (21%) AP necrotizante crónica

5 (36%) AP indeterminada

##### - 26 casos colonización

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica pueden presentar formas serias de aspergilosis pulmonar

Sobretudo en pacientes con enfermedad avanzada y tratamiento corticoideo

Los criterios diagnósticos usados permitió detectar 14 de los 18 pacientes tratados

El diagnóstico temprano y su tto puede contribuir a reducir la mortalidad, reducir el número de exacerbaciones y por tanto mejorar el estado inmunológico al reducir la necesidad de corticoide

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## CONCLUSIONES

- La colonización podría corresponder:
  - Un paso temporal de *Aspergillus* por el tracto respiratorio
  - Un estado de portador a largo término
  - Preceder al desarrollo de API con un periodo de incubación desconocido
- No se sabe porque algunos pacientes están solo colonizados por *Aspergillus* mientras otros desarrollan API

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## CONCLUSIONES

- La enfermedad pulmonar crónica puede ser un factor de riesgo de API
- Cursa con síntomas habituales de descompensación de su patología de base:
  - Aumento de disnea
  - Aumento de la tos
  - Cambios en la expectoración
- Ocurre más frecuentemente:
  - Mayor edad
  - Grave estadio evolutivo de su enfermedad
  - Tratamiento frecuentes antibióticos
  - Tratamiento corticoideo

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## CONCLUSIONES

- Estas circunstancias podrían ayudar a sospechar API:
  - Solicitar un TAC torácico
  - Cuando sea posible broncoscopia para obtener muestras para cultivo y citología
  - Si el estado es crítico iniciar tratamiento empírico
  - Siempre intentar confirmar el diagnóstico

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## INVESTIGACIONES FUTURAS

- Epidemiología:
  - Incidencia de API vs colonización en paciente EPOC
  - Papel de los esteroides ¿Dosis? ¿inhalados? en la predisposición a IPA
  - Existencia de algún factor de riesgo relacionado con la enfermedad pulmonar
- Diagnóstico:
  - Validación de los algoritmos diagnósticos
  - Posicionamiento de la detección antigenemia en estos pacientes
- Colonización:
  - Aclarar el verdadero significado, la incidencia y consecuencias de la colonización de la vía aérea por *Aspergillus* en este tipo de pacientes.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ESTUDIO VOCARE

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO DE VORICONAZOL FRENTE A PLACEBO, EN LA PROFILAXIS DE ASPERGILOSIS PULMONAR EN PACIENTES COLONIZADOS, CON PATOLOGÍA RESPIRATORIA CRÓNICA

- No hay ensayos clínicos ni estudios que evalúen la eficacia del tratamiento de la colonización respiratoria permanente por *Aspergillus* en evitar la progresión a aspergilosis pulmonar invasiva o necrosante crónica en pacientes con patología respiratoria crónica.

*A randomized trial of itraconazole in ABPA*  
*N. Engl. Med. 2000;342:756-62*

*doble ciego: pac. con criterios de ABPA corticodép.*  
*28 placebo/27 itraconazol 200mg-12h*  
*16 semanas.*

*respuesta: ↓ 50% dosis de corticoide.*  
*↓ 25% Ig E sérica.*

*Uno de estos: ↑ tolerancia ejercicio*  
*mejoría PFR*  
*ausencia de infiltrados*

**5/27 placebo (19%)**

**13/28 itraconazol (46%)**

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ESTUDIO VOCARE

### Objetivo principal:

Evaluar la eficacia profiláctica del voriconazol, en la colonización respiratoria permanente por *Aspergillus* en pacientes con patología respiratoria crónica, para evitar el desarrollo de aspergilosis pulmonar, comparándola con placebo.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ESTUDIO VOCARE

### Objetivos secundarios:

- Evaluar la influencia del tratamiento de la colonización por *Aspergillus* en la evolución de la enfermedad crónica pulmonar de base.
- Valorar la calidad de vida de los pacientes en cada grupo.
- Evaluar el impacto asistencial y económico del tratamiento de la colonización por *Aspergillus*.

### Objetivos descriptivos:

- Conocer la historia natural de los pacientes con patología respiratoria crónica colonizados por *Aspergillus*.
- Evaluar la eficacia microbiológica del voriconazol en la erradicación de la colonización por *Aspergillus*.

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

## ESTUDIO VOCARE

- **Colonización pulmonar permanente por *Aspergillus*:** obtención de, al menos, tres cultivos respiratorios (esputo espontáneo o muestras respiratorias obtenidas por fibrobroncoscopia) en los que se aísle la misma especie de *Aspergillus* (con una separación máxima de un año) y sin alteraciones radiológicas sospechosas de aspergilosis pulmonar.
- Duración del tratamiento: 4 semanas
- Seguimiento durante un año:
  - Clínico
  - Radiológico
  - Microbiológico

IV curso de antibioterapia hospitalaria: INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA.

Hospital Universitario Son Dureta. Febrero 2010

