

ASPERGILLUS Y EPOC

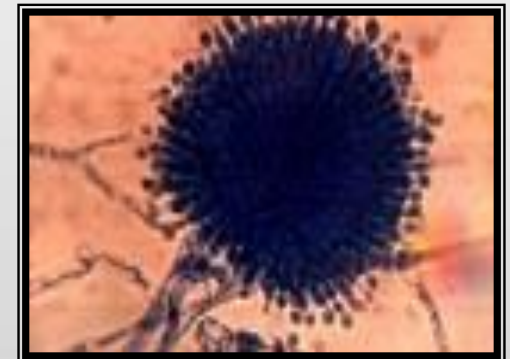
¿colonización o infección?



Luisa Martín
Medicina Interna
Hospital Universitario Son Dureta

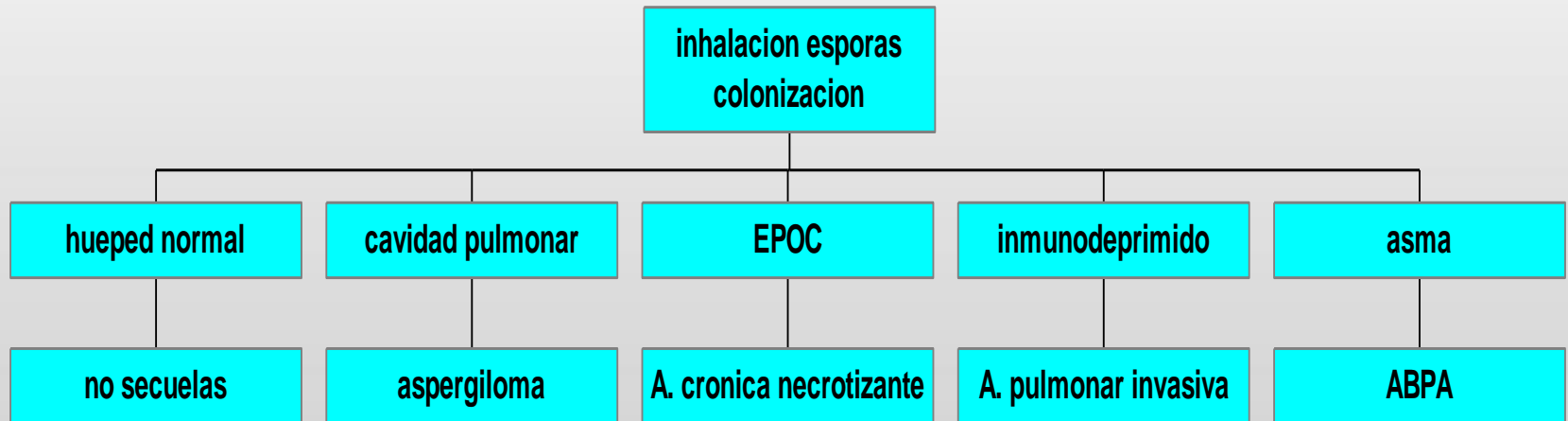
ASPERGILLUS Y EPOC

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



FORMAS CLINICAS

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



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

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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 <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.
Probable IPA	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 [#] , suggestive chest imaging [¶] (radiograph or CT scan; <3 months ⁺) and one of the following: 1) Positive culture [§] 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.
Possible IPA	COPD patient, usually treated by steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea [#] , suggestive chest imaging [¶] (radiograph or CT scan; <3 months ⁺), but without positive <i>Aspergillus</i> culture or microscopy from LRT or serology.
Colonisation	COPD patient with positive <i>Aspergillus</i> culture from LRT <i>without</i> exacerbation of dyspnoea, bronchospasm or new pulmonary infiltrate.

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.

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[#], suggestive chest imaging[¶] (radiograph or CT scan, <3 months⁺) and one of the following: 1) Positive culture[§] 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 cavitory, present for >3 months are better classified as chronic pulmonary aspergillosis.

Possible IPA COPD patient, usually treated by steroids and severe according to GOLD (stage III or IV), with recent exacerbation of dyspnoea[#], suggestive chest imaging[¶] (radiograph or CT scan, <3 months⁺), 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 cavitory, present for >3 months are better classified as chronic pulmonary aspergillosis.

Table 2— Characteristics of the patient population. 56 pacientes

Age yrs		Duration between symptoms and diagnosis days	
Mean±sd	65.5±9.3	Mean±sd	12.5±11.3
Median (IQR)	66 (57–73)	Median (IQR)	8.5 (6–16.5)
Steroid treatment		Ventilation	
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	Total leukocytes	
NA	5	<12000	10
Clinical signs (total patients available)		>12000	30
Antibiotic resistant pneumonia	53 (56)	NA	16
Dyspnoea exacerbation	48 (48)	Outcome[¶]	
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)		

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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 nongranulocytopenin patients.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:457-62
 - 76 pacientes con cultivos positivos para Aspergillus
 - 48 (63%) colonizados
 - 28 (37%) infectados

Pulmonary aspergillosis in patients with chronic respiratory disease.

Martin L, Fuster A, Riera M, Sauleda 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

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

Característica basales

Patient N°	Age/ Sex	Pulmonary disease	Exhacerbation/ 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

Diagnóstico

Chest scan	n° sputum	BAS	BAL	TCC	PA	Galct 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

Esputo 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

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	amphotericin 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	amphotericin B	6	unrelated mortality
14	CNPA	amphotericin B	4	related mortality

8 pac fallecieron:

5 mortalidad
relacionada (36%)

6 pacientes seguidos
un año:

no ingresos (excep
1 recaída)

Cultivos negativos

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
Exhacerbation/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

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

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

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

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.

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 itraconazol in ABPA

N. Engl. Med. 2000;342;756-62

doblo ciego: pac. con criterios de ABPA corticodep.

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%)

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.

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*.

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

