



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA

**EFECTO DEL USO DE ITRACONAZOL EN
PACIENTES CON HEMOPTISIS POR
MICETOMA PULMONAR**

Nombre del Autor : Antonieta Tapia Cruz
Nombre del Asesor : Enrique Sergio Valdivia Núñez

LIMA – PERÚ

2019

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de itraconazol tiene impacto en la reducción de hemoptisis y atenciones en emergencia en pacientes con diagnóstico de micetoma pulmonar en pacientes atendidos en el consultorio externo de Neumología. **Materiales y métodos:** Se realizará un ensayo clínico, pre y post de corte longitudinal, en pacientes con diagnóstico de micetoma pulmonar con síntomas de hemoptisis recurrente, que cumplan con los criterios de inclusión; a los cuales se les administrará itraconazol a dosis de 200 mg cada 12 horas vía oral por 6 meses, realizándosele control a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento, donde se evaluarán parámetros de frecuencia de episodios de hemoptisis, volumen de hemoptisis, atenciones en emergencia y hospitalizaciones por hemoptisis durante el tiempo de seguimiento comparando con la presentación de los mismos durante los 6 meses previos al inicio del estudio. Las variables estudiadas se analizarán en porcentajes y tablas.

Palabras clave: micetoma pulmonar, hemoptisis recurrente, itraconazol.

2. INTRODUCCION

La tuberculosis pulmonar tratada de alta prevalencia en nuestro medio puede llevar a complicaciones, que incluye la pérdida progresiva de la función pulmonar, síntomas respiratorios persistentes y en ocasiones secuelas pulmonares que pueden asociarse a infecciones oportunistas por hongos, dentro de las cuales se debe considerar la Aspergilosis pulmonar crónica (APC).¹

La aspergilosis pulmonar crónica tiene diferentes formas de presentación, las cuales incluyen: Aspergiloma simple, aspergilosis pulmonar cavitaria crónica y aspergilosis pulmonar fibrosa crónica con o sin aspergiloma. A diferencia de la aspergilosis invasiva, la APC se produce en pacientes inmunocompetentes. ¹

Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica y de ellos los pacientes con aspergiloma (micetoma) pulmonar, pueden presentar alta morbilidad con presencia de síntomas tanto sistémicos como respiratorios y hemoptisis.¹

Es frecuente que los síntomas clínicos correspondan a hemoptisis repetida con diferentes volúmenes, en la mayoría de los casos. Los síntomas generales son leves, pero algunos pacientes tienen hemoptisis masiva. ³

La pérdida de peso, la fatiga, disnea severa y hemoptisis mortal son comunes. La fibrosis pulmonar progresiva y la pérdida de la función pulmonar, también comunes, podrían explicar en parte la pérdida inexplicable de la función pulmonar en estos pacientes. Incluso cuando se trata, la APC tiene una tasa de letalidad de 20 a 33% a corto plazo y de 50% en un período de 5 años.¹

Los Aspergilomas corresponden a conglomerados de hifas, fibrina, moco y desechos celulares que surgen en las cavidades pulmonares, como una manifestación tardía de la APC. Una cavidad de > 2 cm de diámetro presenta un riesgo del 15 a 20% de desarrollar un aspergiloma.

Si hay una lesión solitaria, estable durante meses sin síntomas o con síntomas mínimos, se diagnostica un aspergiloma simple. Por el contrario, los “aspergilomas complejos” corresponden a aspergilosis pulmonar cavitaria crónica.²

La especie más común de *Aspergillus* recuperada de estas lesiones es *A. fumigatus*; sin embargo, otros hongos, como *Zygomycetes* y *Fusarium*, pueden causar la formación de una bola de hongos.⁵

Muchas enfermedades pulmonares cavitarias se complican con el aspergiloma, dentro de las cuales la tuberculosis es la más común. En un estudio de 544 pacientes con cavidades pulmonares secundarias a tuberculosis, el 11% tenía evidencia radiológica de aspergiloma.⁶

La bola del hongo puede moverse dentro de la cavidad, pero generalmente no invade el parénquima pulmonar o los vasos sanguíneos circundantes, aunque se han observado excepciones. La lesión permanece estable en la mayoría de los casos, pero puede disminuir de tamaño o resolverse espontáneamente sin tratamiento en el 10% de los casos. En raras ocasiones, el aspergiloma puede aumentar de tamaño.⁵

Con respecto a la presentación clínica, la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Cuando presenta síntomas, la mayoría de los pacientes experimentan una hemoptisis leve, pero puede ocurrir una hemoptisis grave y potencialmente mortal, especialmente en pacientes con tuberculosis subyacente.⁵

La tasa de mortalidad por hemoptisis relacionada con el aspergiloma oscila entre 2 y 14%. La fuente de sangrado suele ser los vasos sanguíneos bronquiales, y puede ser causada por una invasión local de los vasos sanguíneos que recubren la cavidad, las endotoxinas liberadas por el hongo o la irritación mecánica de la vasculatura expuesta dentro de la cavidad por la bola del hongo en movimiento.⁵

El diagnóstico de aspergiloma pulmonar generalmente se basa en características clínicas y radiográficas, junto con evidencia serológica o microbiológica de *Aspergillus* spp. La radiografía de tórax es útil para demostrar la presencia de una masa en una cavidad preexistente.⁵

La tomografía computarizada de tórax puede ser necesaria para visualizar un aspergiloma que no se observa en la radiografía de tórax. Los cultivos de esputo para *Aspergillus* spp son positivos solo en el 50% de los casos y los anticuerpos IgG séricos contra *Aspergillus* son positivos en la mayoría de los casos, pero pueden ser negativos en pacientes en tratamiento con corticosteroides. El antígeno de *Aspergillus* se ha recuperado del líquido del lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con aspergiloma, pero el valor diagnóstico de esta prueba es variable.⁵

El tratamiento se considera solo cuando los pacientes se vuelven sintomáticos, generalmente con hemoptisis. No hay consenso sobre el mejor enfoque de tratamiento. Las infiltraciones inhaladas, intracavitarias y endobronquiales de agentes antifúngicos se han probado e informado en un pequeño número de pacientes, pero sin un éxito constante.⁵

La administración percutánea guiada por tomografía de anfotericina B puede ser eficaz para el aspergiloma, especialmente en pacientes con hemoptisis masiva, y puede llevar a una resolución en pocos días. Los estudios con anfotericina B intravenosa, en estudios pequeños no se vio beneficio. La resección quirúrgica de la cavidad con micetoma generalmente está indicada en pacientes con hemoptisis recurrente, si su función pulmonar es suficiente para permitir la cirugía.

El Itraconazol puede ser útil en el tratamiento de pacientes seleccionados con aspergiloma porque tiene una alta penetración tisular. El itraconazol oral se ha utilizado con mejoría radiológica y sintomática en la mitad a dos tercios de los pacientes. En ocasiones los pacientes tienen una respuesta completa.⁸

En un estudio multicéntrico japonés se demostraron niveles significativos de itraconazol dentro de las cavidades del aspergiloma después de usar la dosis estándar de itraconazol (100-200 mg/día), así mismo mostró eficacia para reducir el tamaño del aspergiloma y que este medicamento también es útil en términos de seguridad. ⁷

En un estudio abierto de 12 meses de itraconazol en aspergiloma pulmonar, nueve pacientes recibieron 200 mg diarios de itraconazol por vía oral durante seis meses seguidos de itraconazol adicional u observación por otros seis meses. En dos de los tres pacientes que continuaron con el tratamiento más allá de los seis meses, los síntomas y las apariencias radiográficas mejoraron y en un paciente se produjo una reducción temporal de la IgG específica para A, fumigatus. ⁸

En un estudio realizado en la India, se realizó la comparación de regímenes de itraconazol durante 12 meses, con valoración de respuesta clínica, radiológicas e inmunológicas. Se encontró que un programa de dosis variable basado en el peso de itraconazol es una modalidad más efectiva y más segura en el manejo de la Aspergilosis Pulmonar que un programa de dosis fija. La principal limitación de itraconazol es que funciona lentamente y no sería útil en casos de hemoptisis mortal. ⁹

Es conocido que en nuestra realidad existe alta prevalencia de pacientes con secuela pulmonar por tuberculosis dentro de las cuales el micetoma es una de ellas, así mismo, éste se encuentra asociado a síntomas respiratorios como presencia de hemoptisis.

En el servicio de emergencia del hospital Cayetano Heredia la consulta por hemoptisis en pacientes con secuela por tuberculosis es frecuente. Así mismo en la consulta externa es probable que exista subregistro del diagnóstico de micetoma.

Los pacientes con presencia de micetoma simple o complejo se presentan con hemoptisis recurrente, y en ocasiones no tienen indicación quirúrgica o ésta es rezagada debido a motivos extra-médicos, por lo que se debe valorar el tratamiento médico conservador.

No se ha encontrado estudios sobre la eficacia del itraconazol en relación a disminución de síntomas clínicos respiratorios como hemoptisis en pacientes con micetoma. Por lo expuesto, en el presente estudio se busca identificar pacientes con imagen tomográfica de micetoma y determinar si el uso de itraconazol tiene efecto en la disminución de la sintomatología de hemoptisis, así como del número de hospitalizaciones en estos pacientes.

3. OBJETIVOS:

a. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el uso de itraconazol tiene impacto en la reducción de hemoptisis y atenciones en emergencia en pacientes con micetoma pulmonar que presenta hemoptisis recurrente.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar las frecuencia y volumen de hemoptisis de pacientes con micetoma pulmonar.
- Identificar el número de atenciones y/o hospitalizaciones en emergencia de los pacientes con micetoma pulmonar que presentan hemoptisis recurrente.
- Determinar si la terapia con itraconazol tiene impacto en la disminución de volumen y frecuencia de episodios de hemoptisis en pacientes con micetoma pulmonar.
- Determinar si la terapia con itraconazol disminuye la frecuencia de atenciones en emergencia por hemoptisis en pacientes con micetoma pulmonar.
- Determinar si la terapia con itraconazol disminuye la frecuencia de hospitalizaciones por hemoptisis en pacientes con micetoma pulmonar.
- Identificar los efectos adversos de la terapia con itraconazol en pacientes con micetoma pulmonar que presentan hemoptisis recurrente.

4. MATERIAL Y METODO

a. DISEÑO DEL ESTUDIO:

El estudio a realizar es un ensayo clínico, pre y post de corte longitudinal, que permitirá medir y comparar las variables antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental, siendo el mismo paciente su propio control.

b. POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico radiológico de Micetoma Pulmonar atendidos en consultorio externo de neumología del Hospital Cayetano Heredia, con síntomas de hemoptisis recurrente.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Firma de consentimiento informado.
- Diagnóstico radiológico de Micetoma Pulmonar.
- Presencia de episodios de hemoptisis recurrente en los últimos 6 meses antes del ingreso al estudio.
- Pacientes que cuenten con estudios de baciloscopia x 2 o cultivo BK negativo en los últimos 3 meses antes del ingreso al estudio.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no cumplan control regular mínimo durante el tiempo de seguimiento del estudio.

- Diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, infección por otro microorganismo o micobacteria 1 año antes y durante el tiempo de seguimiento.
- Estado de inmunosupresión (infección por HIV, toma de drogas inmunosupresoras).
- Corticoterapia mayor a 6 meses.
- Presencia de enfermedad crónica coexistente: Diabetes mellitus no controlada, enfermedad renal crónica e insuficiencia hepática crónica.
- Pacientes en estado de gestación y/ lactancia.

c. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Debido a la baja incidencia de registro del diagnóstico de micetoma pulmonar en los pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Neumología, se incluirán la totalidad de pacientes que presenten tal diagnóstico durante el periodo de Setiembre del 2019 a Marzo del 2020.

d. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDIDA	FORMA DE REGISTRO	VALOR FINAL
Micetoma pulmonar	Sombra esférica con aire circundante (bola fúngica) en una cavidad pulmonar	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos	Presente
Edad	Años cumplidos al momento del cuestionario	Cuantitativa discreta	Ficha de recolección de datos	Años
Sexo	Fenotipo: Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos	Femenino Masculino
Patología pulmonar previa	Enfermedad pulmonar previa probable causante de micetoma	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos	Tuberculosis No tuberculosis
Frecuencia de episodios de hemoptisis	Nro. de episodios	Cuantitativa discreta	Ficha de recolección de datos	Nro. de episodios por mes
Volumen de Hemoptisis	Volumen aproximado de hemoptisis por cada episodio	Cuantitativa discreta	Ficha de recolección de datos	ml
Atenciones en emergencia por hemoptisis	Nro. de atenciones en emergencia	Cuantitativa discreta	Historia clínica. Ficha de recolección de datos	Nro. de episodios

Hospitalizaciones	Nro. de hospitalizaciones durante el tiempo de seguimiento.	Cuantitativa discreta	Historia clínica. Ficha de recolección de datos	Nro. de episodios
Efectos adversos atribuidos a toma de itraconazol	Hepatitis (elevación de transaminasas más de 3 veces el límite superior normal) Gastritis y otros	Nominal	Historia clínica. Ficha de recolección de datos	SI- NO

e. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Paso 1:

Se realizará la captación de pacientes con diagnóstico tomográfico de micetoma pulmonar confirmado por evaluación tomográfica de 3 neumólogos del servicio de Neumología, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que firmen el consentimiento informado.

En cada uno de los pacientes se realizará la recolección de datos con respecto a antecedentes, enfermedad actual y exámenes de laboratorio, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Edad
- Sexo
- Antecedentes de patología pulmonar previa.
- Frecuencia de episodios de hemoptisis y volumen aproximado de hemoptisis.
- Exámenes laboratoriales: cultivo de hongos para aspergillus en muestra de esputo y/o LBA (lavado broncoalveolar); o anticuerpos séricos para aspergillus.
- Hemograma y perfil hepático completo, urea, creatinina.
- BK en esputo o LBA y cultivo BK negativo, en los últimos 3 meses.
- Hallazgos tomográficos: enfermedad unilateral, bilateral.
- Nro. de atenciones en emergencia por hemoptisis en los últimos 6 meses.
- Nro. de hospitalizaciones por hemoptisis en los últimos 6 meses.

Paso 2:

Se administrará tratamiento con itraconazol 200 mg cada 12 horas vía oral que se tomará con los alimentos o jugo de naranja, recomendando no uso de antiácidos. El tratamiento tendrá una duración al menos 6 meses vía oral.

Paso 3:

Se realizará evaluación de seguimiento a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento, donde se evaluarán los siguientes parámetros:

- Frecuencia de episodios de hemoptisis al mes, así como aproximado de volumen de hemoptisis.
- Nro. de atenciones en emergencia por hemoptisis.

- Nro. de hospitalizaciones en emergencia y duración de estas por presencia de hemoptisis.
- Hemograma de control.
- Pruebas de función hepática cada 1 a 2 meses, o inmediatamente el paciente presente síntomas como ictericia, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos.
- Descripción de otros síntomas por el paciente atribuido a la toma de itraconazol.

f. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

Se utilizará información obtenida de la revisión de historias clínicas mediante la ficha de recolección de datos (Anexo 1), sin difundir datos personales de los pacientes; y se usará la información únicamente para los objetivos del presente estudio.

Los pacientes firmarán un consentimiento informado (Anexo 2) antes del inicio del tratamiento con itraconazol.

El proyecto antes de ejecutarse será evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

g. PLAN DE ANÁLISIS:

Se utilizará el programa SPSS 24, Microsoft Excel 2017; para ingresar y clasificar los datos que se obtengan en la ficha de recolección de datos y posterior a ello realizar los análisis de tendencia central y/o gráficos que correspondan.

Los datos se presentarán como mediana o número y porcentaje según corresponda.

El análisis de las variables:

La diferencia entre las variables categóricas con ordenación se analizará mediante la prueba de Cochran-Armitage para determinar la tendencia. La diferencia entre las variables cuantitativas se evaluará mediante la prueba de la U de Mann Whitney.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. David W Denning , Alex Pleuvry & Donald C Cole Bulletin of the World Health Organization 2011;89:864-872
- 2) Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. David W. Denning, Jacques Cadranel, Catherine BeigelmanAubry, European Respiratory Journal 2016 47: 45-68.
- 3) Intervention treatment on massive hemoptysis of pulmonary aspergilloma Guanghai He, Wenyu Liu, Zhiqiang Gao,Exp Ther Med. 2017 May; 13(5): 2259-2262.
- 4) The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Kosmidis C, et al. Thorax 2015;70:270–277. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206291.

- 5) Pulmonary aspergillosis: a clinical review. M. Kousha, R. Tadi, A.O. Soubani *European Respiratory Review* 2011; 20: 156-174.
- 6) Aspergilloma and residual tuberculous cavities – the results of a resurvey. *Tubercle* 1970; **51**: 227–245.
- 7) Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary aspergilloma study group. *Kekkaku* 1997; **72**: 557–564.
- 8) Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. J H Campbell, J Thorax. 1991 Nov; 46(11): 839–841.
- 9) A comparative study of itraconazole in various dose schedules in the treatment of pulmonary aspergilloma in treated patients of pulmonary tuberculosis. Prahlad Rai Gupta, Shubhra Jain, Jai Prakash Kewlani Department of Respiratory Medicine, NIMS University, Jaipur, Rajasthan, India. *Lung India* • Vol 32 • Issue 4 • Jul - Aug 2015.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

- a. **Presupuesto:** Se usarán recursos personales para la administración de la medicación y recolección de datos, así como exámenes de control.

Recurso Humano	Rol	Meses	Costos (S/.)	Fuente de financiamiento
(Por definir)	Trabajador de campo	6	800	Autofinanciado
(Por definir)	Estadístico	1	500	Autofinanciado
Equipos:				
			Costos (S/.)	Fuente de financiamiento
Impresora			900	Autofinanciado
Celular para comunicaciones			300	Autofinanciado
Suministros:				
			Costos (S/.)	Fuente de financiamiento
Tóner de impresora			250	Autofinanciado
Hojas para impresiones			50	Autofinanciado
Fotocopias			80	Autofinanciado
Otro material de oficina			100	Autofinanciado
Contratos				
			Costos (S/.)	Fuente de financiamiento
Bases de datos			500	Autofinanciado
Movilidad			200	Autofinanciado
Total		S/.	3680	

b. Cronograma:

Año	2019						2020					
Actividad	Ene Feb	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	Ma Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic
Elaboración de protocolo	■	■										
Aprobación de Protocolo			■	■								
Comité de Ética				■	■							
Preparación Logística					■							
Ejecución: Recolección de Datos					■	■	■	■	■	■	■	
Recopilación (base de datos)											■	
Análisis de Resultados											■	■
Elaboración del informe final												■
Sustentación												■
Publicación												■

7. ANEXOS

a. Anexo 1: Ficha de recolección de datos:

PACIENTE NRO:**Control Inicial:**

Edad:

Sexo:

Antecedentes de patología pulmonar previa:

SI: () _____

No: () _____

Frecuencia de episodios de hemoptisis:

Volumen aproximado de hemoptisis:

Exámenes Auxiliares:

Hemograma:

Perfil Hepático:

Cultivo de Hongos para Aspergillus: Positivo () Negativo ()

Anticuerpos séricos para aspergillus: Positivo () Negativo ()

Bk directo negativo: Fecha _____

Cultivo BK negativo: Fecha _____

Hallazgos tomográficos:

Enfermedad unilateral () Enfermedad bilateral ()

Nro. Atenciones en EMG por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Nro. de hospitalizaciones por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Control: 1er MES

Hemograma:

Perfil Hepático:

Control: 2do MES

Hemograma:

Perfil Hepático:

Control: 3er MES

Percepción de mejoría clínica:

Frecuencia de episodios de hemoptisis: _____

Volumen aproximado de hemoptisis: _____

Nro. Atenciones en EMG por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Nro. de hospitalizaciones por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Síntomas atribuidos a la terapia con Itraconazol:

Control: 6to MES

Percepción de mejoría clínica:

Frecuencia de episodios de hemoptisis: _____

Volumen aproximado de hemoptisis: _____

Nro. Atenciones en EMG por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Nro. de hospitalizaciones por hemoptisis en los últimos 6 meses: _____

Síntomas atribuidos a la terapia con Itraconazol:
