

Artículo original

Micetomas actinomicéticos. Resultados terapéuticos en 15 casos

Edoardo Torres,* Elsa Vásquez del Mercado,** Gabriela Moreno,** Roberto Arenas**

RESUMEN

Antecedentes: el micetoma es una enfermedad infecciosa producida por hongos (eumicetoma) o actinomicetos (actinomycetoma), este último se debe a *Nocardia brasiliensis* en 70% de los casos en México. El tratamiento habitual consiste en dapsona (DDS) más trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX).

Objetivo: comunicar los resultados terapéuticos de pacientes con diagnóstico de actinomycetomas tratados y evaluados hasta su curación o mejoría clínica.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo en el departamento de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González entre 1995 y 2005. Se evaluaron los datos de 15 pacientes (11 hombres y 4 mujeres). El diagnóstico de micetoma se confirmó por examen directo, obtención de biopsia y cultivo bacteriológico.

Resultados: el periodo de tratamiento varió de cuatro meses a cuatro años, con promedio de 12 meses. El principal esquema consistió en trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) más dapsona (93.33%), e imipenem más amikacina en un paciente (6.66%) por falta de reacción a los medicamentos previos. Siete pacientes tratados con TMP-SMX más dapsona (46.66%) lograron la curación del cuadro clínico; 3 (20%) ameritaron tratamiento complementario con dos ciclos de imipenem y amikacina para curarse y 4 (26.66%) requirieron modificación del tratamiento por intolerancia a la dapsona. De los 15 pacientes se curaron 9 (60%) y el resto tuvo mejoría clínica sustancial y curación bacteriológica (40%).

Conclusiones: con el tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol más dapsona se logró la curación en 54% de los casos. Los pacientes que requirieron tratamiento complementario recibieron imipenem-amikacina y aquellos con intolerancia a la dapsona, minociclina o rifampicina.

Palabras clave: micetoma, trimetoprima-sulfametoxazol, dapsona.

ABSTRACT

Background: Mycetoma is an infection caused by fungi (eumycetoma) or by actinomycetes (actinomycetoma). In Mexico in 70% is due to *Nocardia brasiliensis*. The usual treatment is dapsone (DDS) plus trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX).

Objectives: To present 15 cases of actinomycetoma cured or with a good clinical amelioration with antimicrobial drugs.

Material and methods: A retrospective study was made in the department of dermatology of the General Hospital Dr. Manuel Gea González between 1995 and 2005. The data of 15 patients were evaluated (11 men and 4 women). The diagnosis of mycetoma was confirmed by direct examination, obtaining a biopsy and bacteriological culture.

Results: Treatment was given from 4 months to 4 years, with an average of 12.4 months. The most commonly used drugs were the association of TMP/SMX and dapsone in 14 patients (93.33%). One was treated with imipenem plus amikacin due to failure with previous drugs during 3 months. Seven healed with TMP/SMX plus dapsone (46.66%), 3 (20%) needed two additional cycles with imipenem-amikacin. Four patients (26.66%) had adverse events to dapsone and the treatment was changed to minocyclin and rifampicin. Out of the 15 cases, 9 cured (60%) while 6 presented clinical amelioration and bacteriological cure (40%).

Conclusions: The cases of actinomycetoma were treated with trimethoprim-sulfamethoxazol and dapsone an average of one year, achieving cure in 54% of the cases. When additional therapy was required, imipenem-amikacin was given and when adverse events to dapsone were present, we administered minocyclin or rifampicin.

Key words: mycetoma, trimethoprim-sulfamethoxazol, dapsone.

* Residente.

** Micólogo.

Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA, México, DF.

Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: febrero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Torres E, Vásquez ME, Moreno G, Arenas R. Micetomas actinomicéticos. Resultados terapéuticos en 15 casos. Dermatol Rev Mex 2008;52(2):65-69.

Correspondencia: Dr. Edoardo Torres. Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, CP 14080, México, DF. Tel: 5606-2989 y 5665-7691.

El micetoma es una enfermedad infecciosa crónica que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo, los huesos, las articulaciones y, en algunas ocasiones, las vísceras. Suele producirse por hongos (eumicetoma) o actinomicetos (actinomicetoma);¹ este último es el más frecuente en México (98%) y en 70% de los casos *Nocardia brasiliensis* es el agente causal.¹ El tratamiento habitual consiste en la combinación de dapsona (DDS) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX), y sólo en casos específicos se combina con estreptomina, kanamicina, amoxicilina-clavulanato (AMX/CLV),² fosfomicina o amikacina (AMK),^{3,4} e incluso imipenem en pacientes con nocardiosis (cerebral, pulmonar y cutánea); nosotros lo recetamos en pacientes con micetoma resistente o visceral.⁵⁻¹¹

El objetivo de este estudio fue mostrar los resultados de 15 pacientes con micetomas actinomicéticos tratados y evaluados hasta su curación o mejoría sustancial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron los archivos del departamento de dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México, entre 1995 y 2005. Se evaluaron 65 registros de pacientes con diagnóstico de micetoma actinomicético y se estableció su tratamiento médico.

RESULTADOS

De 65 casos registrados con micetomas actinomicéticos, se analizaron los datos de 15 pacientes tratados y evaluados hasta su curación o mejoría parcial, ya que el resto abandonó, no mejoró, o no regresó a consulta médica (cuadro 1).

La distribución por género fue de 11 (73.3%) hombres y 4 (26.6%) mujeres, de los cuales 8 (53.3%) tuvieron lesiones en las extremidades inferiores y el resto en la espalda (20%), el abdomen (20%) y el tórax (6.6%). La curación se logró en cuatro meses a 15 años (promedio de 40.13 meses). Para confirmar los diagnósticos se practicaron exámenes directos, de cultivo y obtención de biopsias. El diagnóstico se corroboró en 10 pacientes por examen directo, en 4 (26.6%) por biopsia y en 6 (36.6%) mediante cultivo (*N. brasiliensis* y *Nocardia*, cuatro y dos casos, respectivamente). Catorce tuvieron infección por

Nocardia sp (93.33%) y uno por *Actinomadura madurae* (6.66%).

Resultados terapéuticos

Una vez establecido el diagnóstico se prescribió tratamiento antimicrobiano por periodos variables, desde cuatro meses hasta cuatro años (promedio de 12.4 meses). El principal esquema fue la combinación de dapsona y trimetoprima-sulfametoxazol en 14 (93.33%) pacientes. Sólo en uno se recetó imipenem más amikacina, ya que no hubo mejoría durante tres meses con los medicamentos previos (figuras 1 y 2). Siete (46.66%) pacientes tratados con dapsona y trimetoprima-sulfametoxazol se curaron, 3 (20%) requirieron tratamiento complementario (dos ciclos de imipenem y amikacina durante 21 días para lograr la curación) y en 4 (26.66%) se sustituyó la dapsona: por mostrar intolerancia dos cambiaron a minociclina, uno a rifampicina y en otro se agregó fumarato ferroso por anemia al cuarto mes de tratamiento. De los 15 casos, 9 (60%) se curaron y los 6 (40%) restantes tuvieron mejoría clínica sustancial y curación bacteriológica.



Figura 1. Tratamiento con dapsona y trimetoprima-sulfametoxazol, con un ciclo de amikacina-imipenem, al inicio y un año y medio después.

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección de los actinomicetomas incluye la combinación de dos medicamentos: en Europa, el sulfato de estreptomina más dapsona, y en México, trimetoprima-sulfametoxazol más dapsona. La curación

Cuadro 1. Relación de pacientes con micetoma actinomicético y su tratamiento

Paciente	Procedencia	Sexo	Edad	Topografía	Evolución	Estudio micológico	Tratamiento y duración	Resultado
1	Distrito Federal	Femenino	29	Pierna izquierda	10 meses	ED: GN	TMP-SMX y DDS 6 meses	Curación
2	Estado de México	Masculino	72	Rodilla derecha	1 año	ED: GN <i>N. bras</i>	TMP-SMX y DDS, Rifampicina 8 meses	Curación
3	Puebla	Masculino	38	Huevo poplíteo izquierdo	5 años	Biopsia: GN	TMP-SMX 9 meses DDS 13 meses	Curación
4	Estado de México	Femenino	13	Tobillo izquierdo	1 año	Biopsia: GN	TMP-SMX y DDS 5 meses	Mejoría
5	Guanajuato	Masculino	26	Espalda	15 años	ED: GN	TMP-SMX y DDS 6 meses y 2 ciclos de IPM y AMK 21 días c/u	Curación
6	Sinaloa	Masculino	63	Abdomen	3 años	ED: GN <i>N. bras</i>	2 ciclos de IPM y AMK c/u de 21 días	Mejoría
7	Guanajuato	Masculino	63	Pierna derecha	1 año	Biopsia: <i>A. madurae</i>	DDS y TMP-SMX 2 meses, minociclina 9 meses	Curación
8	Oaxaca	Masculino	64	Abdomen	2 años	ED: GN	DDS y TMP-SMX 13 meses	Curación
9	Estado de México	Masculino	72	Huevo poplíteo derecho	6 meses	ED: GN	TMP-SMX 1 año y DDS 1 mes, minociclina	Mejoría
10	Morelos	Masculino	43	Huevo poplíteo derecho	4 años	ED: GN	TMP-SMX y DDS 4 años	Curación
11	Morelos	Masculino	46	Abdomen	1.5 años	Cultivo: <i>Nocardia</i> sp	DDS 13 meses y TMP-SMX 16 meses	Curación
12	Hidalgo	Masculino	35	Región escapular izquierda	10 años	ED: GN <i>N. bras</i>	TMP-SMX y DDS 1 a y 2 ciclos de IPM y AMK c/u 21 días	Mejoría
13	Estado de México	Femenino	62	Región escapular izquierda	2 años	ED: GN	TMP-SMX DDS 13 meses	Curación
14	Guerrero	Femenino	13	Brazo izquierdo	4 meses	ED: GN <i>N. bras</i>	TMP-SMX DDS y fumarato ferroso, 4 meses	Mejoría
15	Hidalgo	Masculino	61	Rodilla derecha	3 años	Biopsia: <i>N. bras</i>	DDS y TMP-SMX 20 meses y 1 ciclo IPM y AMK	Mejoría

ED: examen directo; GN: grano de *Nocardia*; *N. bras*: *N. brasiliensis*; DDS: dapsona; TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol; IPM: imipenem; AMK: amikacina.



Figura 2. Al inicio y tres semanas después del tratamiento con imipenem-amikacina.

sucede tres meses después de iniciar el tratamiento, con el cierre de las fístulas, disminución de volumen y, en caso de afección ósea, neoformación de hueso.¹¹

El tratamiento del micetoma por *N. brasiliensis* consiste en dapsona (100 a 200 mg/día) más trimetoprima-sulfametoxazol (80/400 a 160/800 mg), por varios meses e incluso años.¹ Prescribimos este medicamento en 93.33% de los casos y se observó reacción en 60%; sin embargo, se han reportado efectos secundarios producidos por trimetoprima-sulfametoxazol, pero en este estudio ocurrieron frecuentemente por dapsona (26.66% de los pacientes).

En los casos resistentes a dichos esquemas se prescribe amikacina. Otras alternativas incluyen amoxicilina-clavulanato.² Se ha limitado la combinación de cefotaxima con amikacina e inmunomodulación con levamisol.¹²

Otra estrategia en micetomas viscerales, resistentes o graves, es la combinación de amikacina-imipenem.^{13,14} Este último es un β -lactámico que pertenece a la familia de los carbapenems; su mecanismo de acción es inhibir la transpeptidasa para impedir la síntesis de la pared celular bacteriana. Su espectro bactericida incluye microorganismos grampositivos y gramnegativos; diversas cepas de *Nocardia asteroides* se inhiben a CMI <1 mg/dL. Su principal prescripción se establece para infecciones óseas y de los tejidos blandos. Ha demostrado actividad *in vitro* contra *N. asteroides* y, en modelos murinos, para infección cerebral.¹⁵ Generalmente es bien tolerado, aunque puede causar flebitis, cuando se administra por vía intravenosa, o hipersensibilidad inmediata.^{16,17} Algunos pacientes pueden tener reacción cruzada con la penicilina. La dosis recomendada es de 500 mg por vía intravenosa cada

6 a 8 horas, y se modifica cuando la función renal está por debajo de 50 mL/min. Dos pacientes que recibieron amikacina-imipenem tuvieron excelente reacción con esta combinación.

En los pacientes alérgicos a las sulfas puede optarse por minociclina,¹⁸ o combinarse con rifampicina, tetraciclinas o isoniazida por periodos mayores a seis meses.¹

Prescribimos minociclina a un paciente con *A. maduræ* que tuvo reacción adversa a la dapsona. La dosis durante la primera semana fue de 50 mg/día; posteriormente se aumentó a 100 mg/día y se agregó trimetoprima-sulfametoxazol cada 12 horas durante dos meses. El paciente mejoró con el tratamiento, pero dada la persistencia de las lesiones activas, se agregaron 500 mg/día de amikacina por un mes y se aumentó la dosis a 750 mg/día durante 21 días. Al concluir este esquema se adicionó minociclina (100 mg/día) por nueve meses, con lo que se logró la curación del cuadro.

De acuerdo con la experiencia clínica, después de administrarse cualquiera de las combinaciones citadas deberá continuarse el tratamiento con dapsona por tiempo prolongado; en los casos avanzados se recomienda el tratamiento de por vida para evitar las recidivas, a menos que haya alguna contraindicación, como en uno de los pacientes, en el que aumentó la concentración de las enzimas hepáticas.

El tratamiento de los pacientes con actinomietoma (trimetoprima-sulfametoxazol más dapsona) duró en promedio un año y se logró la curación en 60%. Cuando se requirió tratamiento complementario se prescribió

imipenem-amikacina y en los casos de intolerancia a la dapsona se sustituyó por minociclina o rifampicina.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología médica ilustrada. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003;pp:113-7.
2. Gómez A, Saúl A, Bonifaz A. Amoxicilin and clavulanic acid in the treatment of actinomycetoma. *Int J Dermatol* 1993;32:218-20.
3. Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. *J Am Acad Dermatol* 1987 17:443-8.
4. Welsh O. Treatment of actinomycetoma. *Arch Med Res* 1993;24:413-5.
5. Yoneyama T, Yamakani I, Mine S. Nocardial brain abscess: surgery and postoperative antibiotic therapy. *No Shinkei Gek* 2004;32:457-62.
6. Ogg G, Lynn WA, Peters M. Cerebral *Nocardia* abscesses in a patient with AIDS: correlation of magnetic resonance and white cell scanning images with neuropathological findings. *J Infect* 1997;35:311-3.
7. Hui CH, Au VW, Rowland K. Pulmonary nocardiosis revisited: experience of 35 patients at diagnosis. *Respir Med* 2003;97:709-17.
8. Narushima M, Susuki H, Kasai T. Pulmonary nocardiosis in a patient treated with corticosteroid therapy. *Respirology* 2002;7:87-89.
9. Folgaresi M, Ferdani G, Coppini M. Primary cutaneous nocardiosis. *Eur J Dermatol* 1998;8:430-1.
10. Baril L, Boiron P, Manceron V. Refractory craniofacial actinomycetoma due to *Streptomyces somaliensis* that required salvage therapy with amikacin and imipenem. *Clin Infect Dis* 1999;29:460-1.
11. Saúl A. Lecciones de dermatología. 14ª ed. México: Méndez-Cervantes, 2004;pp:301-3.
12. Méndez-Tovar L, Serrano-Jaen L, Almeida-Arvizu VM. Cefotaxima más amikacina asociadas a inmunomodulación en el tratamiento de actinomycetoma resistente a tratamiento convencional. *Gac Med Mex* 1999;135(5):517-21.
13. Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarías R. Actinomycetoma por *Nocardia* sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina. *Gac Med Mex* 2006;142(3):247-52.
14. Fernández RF, Arenas R, Reyes M, Zacarias R. Micetoma dorsal por *Nocardia brasiliensis*. Descripción de un caso tratado con imipenem y amikacina. *Dermatología Rev Mex* 2005;49(4):178-81.
15. Gombert ME, Aulicino TM, DuBouchet L, Silverman EG, Sheinbaum W. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethopim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:270-3.
16. Calandra GB, Ricci FM, Wang C, Brown KR. Safety and tolerance comparison of imipenem-cilastatin to cephalotin and cefazolin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(Suppl D):125-31.
17. Saxon A, Gilden BN, Albert S, Rohr M, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;127:204-15.
18. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 1ª ed. Elsevier. 2004;pp:1141-3.