

### III. Los micetomas en México: un problema por resolver

Oliverio Welsh,<sup>a,\*</sup> Mario C. Salinas-Carmona<sup>b</sup> y Lucio Vera-Cabrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",  
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

<sup>b</sup>Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Recibido en su versión modificada: 16 de enero de 2008

Aceptado: 25 de enero de 2008

#### RESUMEN

En México el micetoma es producido principalmente por actinobacterias; la especie más comúnmente aislada es *Nocardia brasiliensis*. La infección es crónica y afecta con más frecuencia los miembros inferiores; la enfermedad produce la destrucción del tejido subcutáneo, fascia y, en algunos casos, el hueso. Durante la misma se producen anticuerpos contra antígenos inmunodominantes de *N. brasiliensis* de 61, 26 y 24 kDa; la detección de esta respuesta inmune humoral ha resultado útil en la confirmación del diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad. Aunque estos anticuerpos no se relacionan con un estado de resistencia, hay evidencia experimental de que inmunoglobulinas tipo IgM tempranas producen resistencia a la infección en un modelo experimental murino, aunque la especificidad de estos anticuerpos se desconoce. El tratamiento del actinomicetoma se dificulta por la presencia de abundante pus y fibrosis que impiden la difusión de los antimicrobianos. El tratamiento más efectivo es el uso de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol con amikacina, con una tasa de curación de 95%. En pacientes resistentes a estos esquemas se han utilizado otros antimicrobianos tales como netilmicina y amoxicilina-ácido clavulánico. El estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos in vitro y en modelos experimentales, ha demostrado la posible utilidad de otros fármacos disponibles en el mercado como linezolid, gatifloxacina, moxifloxacina y garenoxacina, y de drogas experimentales como DA-7867 y DA-7218 que podrían ser de utilidad terapéutica en esta enfermedad.

#### Palabras clave:

Micetoma, actinomycetes, *Nocardia brasiliensis*

#### SUMMARY

In Mexico, mycetoma is produced mainly by actinobacteria, being *Nocardia brasiliensis* the most commonly isolated species. The infection is chronic and produces destruction of the subcutaneous tissue, fascia, and in some cases bones. During the infection, antibodies against immunodominant antigens of 61-, 26 and 24 kDa of *N. brasiliensis* take place; the detection of this humoral immune response has been useful in the confirmation of the diagnosis, and in the prognosis of the disease. Although these antibodies are not related to a resistance state, there is experimental evidence that early IgM type immunoglobulins produce resistance to the infection in a murine experimental model, although the specificity of these antibodies is not yet known. The treatment of actinomycetoma becomes difficult by the presence of abundant pus and fibrosis that prevent the diffusion of antimicrobials. The most effective treatment is the use of the combination trimetoprim-sulfametoxazol with amikacin with a rate of cure rate of 95%. In patients resistant to this treatment, other antimicrobials such as netilmicin, and amoxicillin-clavulanic acid have been used. The study of the antimicrobial susceptibility of *Nocardia* in vitro and in experimental mouse models has demonstrated the possible utility of some compounds available in the market like linezolid, gatifloxacin, moxifloxacin, and garenoxacin, and of experimental drugs such as DA-7867 and DA-7218 that could be therapeutically useful in the future.

#### Key words:

Mycetoma, actinomycetes, *Nocardia brasiliensis*

Los micetomas son un grupo de infecciones que afectan a la piel, tejido celular subcutáneo, y en ocasiones a hueso y órganos subyacentes. La enfermedad predomina en hombres y afecta principalmente los miembros inferiores (el pie), y la región dorsal del tronco, pero puede localizarse en cualquier otra región del cuerpo. Este tipo de infecciones son producidas en su mayoría por bacterias aeróbicas ramificadas denominadas actinomicetos (actinomicetoma), que en México constituyen alrededor de 97%

de los casos informados de esta enfermedad, siendo *Nocardia brasiliensis* el agente mas aislado (86%). Otras especies como *Actinomadura madurae* y *Streptomyces somaliensis* le siguen en frecuencia. El 3% restante de los micetomas son de origen micótico (eumicetoma); en nuestro país, los agentes más aislados son *Madurella mycetomatis* y *Madurella grisea*, los cuales producen granos negros, así como *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp.*, de granos blancos.<sup>1</sup>

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Oliverio Welsh. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Gonzalitos y Madero, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 4407. Correo electrónico: owelsh@yahoo.com

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por incremento de volumen, firme en consistencia, y nódulos y fístulas que drenan un material filante o purulento donde se identifican los granos característicos del grupo de los actinomicetos o eumicetos. La infección se adquiere a través de pequeñas heridas causadas por espinas o astillas, las cuales constituyen la puerta de entrada para el agente causal, aunque en ocasiones se desconoce la forma de penetración del agente infeccioso. Se han realizado investigaciones para determinar los mecanismos del huésped y el hospedero que contribuyen al desarrollo de la infección. Los estudios iniciales de González-Ochoa y colaboradores, a principio de la década de 1950, lograron reproducir la enfermedad en el cojinete plantar de ratones, observándose cambios clínicos comparables a la infección humana, incluso con la producción de microcolonias características de *N. brasiliensis* (gránulos). Variantes de este modelo han sido utilizadas desde entonces por diversos investigadores para estudiar la relación entre la bacteria infectante y el hospedero.

La respuesta inmune del hospedero a la infección causada por *N. brasiliensis* ha sido estudiada por diversos investigadores en el país y en el extranjero, y podemos concluir que en este tipo de infección los anticuerpos de tipo IgM contra infecciones de *N. brasiliensis* tienen un efecto inhibidor y protector contra la infección generalmente en el primer mes de infección; sin embargo, al pasar este tiempo los anticuerpos IgM aumentan y no tienen un efecto protector en infecciones experimentales.<sup>2</sup> En los pacientes, la inmunidad celular por lo general está dentro del rango normal, pero en algunas ocasiones se ha encontrado deprimida. En los modelos animales con inmunodeficiencia de la respuesta inmune celular (ratones y ratas atímicas), esta deficiencia inmunológica permite que la infección se disemine e incluso mate al animal. El análisis del papel de las citoquinas proinflamatorias está en estudio para determinar su participación en los mecanismos de defensa y resolución de la enfermedad o en su diseminación y cronicidad.

En la década de 1990, Vera-Cabrera y colaboradores<sup>3</sup> describieron los antígenos inmunodominantes de un extracto citoplásmico de *N. brasiliensis* utilizando la técnica de Western-blot con sueros de pacientes con micetoma causados por esta bacteria, y descubrieron más de 13 bandas reactivas a los sueros, pero sólo tres fueron específicas, denominándolas P61, P26 y P24. Esto sirvió de base para que Salinas-Carmona y colaboradores<sup>4</sup> desarrollaran una técnica de ELISA para detectar anticuerpos contra las proteínas P26 y P24, observando que los títulos en infecciones activas causadas por este actinomiceto estaban por encima del rango de corte y que no presentaban reacción cruzada con sueros de pacientes con infecciones por organismos relacionados, y que tradicionalmente eran un problema de reacción cruzada, como tuberculosis y lepra. Este trabajo fue publicado y la prueba es un estándar para el diagnóstico y para el análisis paraclínico de la evolución de la infección mediante la determinación periódica de niveles de anticuerpos antes, durante y después del tratamiento.

En el tratamiento de los actinomicetomas se han usado a través de los años numerosas sustancias antimicrobianas;

las primeras de ellas fueron las sulfas (1941), utilizadas en un caso de micetoma en Estados Unidos de Norteamérica. La evaluación sistemática de drogas para el micetoma actinomicético fue iniciada en México en pacientes con micetoma por el grupo del doctor Fernando Latapí, empleando la diamino-difenil-sulfona (DDS), y en infecciones murinas por el grupo del doctor Antonio González-Ochoa. En los años siguientes se utilizaron diferentes compuestos tales como isoniácida, tetraciclinas, rifampicina y diferentes sulfas, con resultados terapéuticos variables.

A finales de los sesenta se comercializó la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol, un antimicrobiano en el que se asocia el efecto de dos sustancias farmacológicamente distintas que interactúan inhibiendo secuencialmente la síntesis del ácido fólico bacteriano logrando un efecto inhibitorio sinérgico en las cepas bacterianas sensibles. Este medicamento es administrado durante varios meses e incluso por periodos de uno a dos años, logrando curar alrededor de 65% de los casos de actinomicetoma; sin embargo, se observó que algunos pacientes no respondían a este régimen terapéutico y que era necesario investigar nuevos fármacos con el propósito de tener otras alternativas para estos pacientes para aquellos que hubiesen tenido algún efecto adverso que les impidiera continuar con este esquema terapéutico.

En 1985 y 1987, Welsh y colaboradores<sup>5</sup> informaron la respuesta terapéutica de pacientes con micetomas actinomicéticos de rápido crecimiento o con diseminación a hueso u órganos subyacentes, observando una respuesta muy rápida y efectiva en este tipo de infecciones, iniciándose un protocolo de investigación prospectivo en el cual se ha demostrado la eficacia de la combinación del sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) con la amikacina. El primero de ellos se administra en una dosis de 7.5/40 mg/kilogramo de peso/día en tres dosis orales y la amikacina a 15 mg/kg/día en forma intramuscular. Estos medicamentos son administrados de una manera conjunta por un periodo de tres semanas, continuando por dos semanas más sólo con trimetoprim-sulfametoxazol. Durante estas dos semanas se evalúa el estado del paciente mediante pruebas de laboratorio como biometría hemática, perfil bioquímico, audiometría y depuración de creatinina en orina de 24 horas para observar la respuesta a la administración de estos dos fármacos y detectar posibles eventos adversos tales como anemia, hipoacusia y función renal. Los ciclos de tratamiento en los que durante 21 días se administra la amikacina y 35 días el trimetoprim-sulfametoxazol, se repetirán hasta lograr la remisión de la enfermedad desde el punto de vista clínico y bacteriológico. Hasta la fecha en más de 50 pacientes tratados con este esquema se ha logrado remisión del padecimiento en casi 100% de los casos, con recidiva en uno, quien se volvió resistente a la amikacina; hubo necesidad de cambiar el tratamiento a otro aminoglucósido, la netilmicina. Es importante hacer énfasis en que el tratamiento debe administrarse de manera continua (uno a cuatro ciclos) hasta lograr la remisión de la enfermedad. En los pacientes tratados, alrededor de 20 % desarrollaron hipoacusia mínima en la mayor parte de los casos y moderada

en el resto, la cual pudo ser detectada sólo mediante audiometrías periódicas. En esta situación o cuando aparece resistencia a los aminoglucósidos, se pueden emplear otras alternativas terapéuticas tales como netilmicina, u otros aminoglucósidos que *in vitro* han demostrado efectividad en contra de esta bacteria. En este grupo se encuentran fármacos como el linezolid, una oxazolidinona muy efectiva *in vitro* contra actinomicetos del grupo *Nocardia*; quinolonas de tercera generación, entre ellas moxifloxacina, gatifloxacina y garenoxacina; y otros compuestos experimentales del grupo oxazolidinona, como DA-7867 y DA-7218 de los cuales hemos informado en la literatura su actividad *in vitro*, y cuya acción *in vivo* estamos evaluando en la actualidad en un modelo murino de infección experimental.

## Referencias

1. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Mycetoma. Clin Dermatol 2007;25:195-202.
2. Salinas-Carmona MC, Pérez-Rivera I. Humoral immunity through immunoglobulin M protects mice from an experimental actinomycetoma infection by *Nocardia brasiliensis*. Infect Immunol 2004;72:5597-5604.
3. Vera-Cabrera L, González E, Rendón A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, Velázquez-Moreno VM, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3170-3172.
4. Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. J Clin Microbiol 1993;31:2901-2906.
5. Welsh O, Saucedo E, González J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:443-448.