

11212  
70



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
SECRETARIA DE SALUD

SUSCEPTIBILIDAD IN VIVO E IN VITRO DE  
NOCARDIA SP. AL ACIDO CLAVULANICO-  
AMOXICILINA EN 8 PACIENTES CON MICETOMA  
ESTUDIO PILOTO.

## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN:  
DERMATOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. ALBERTO GOMEZ TRIGOS

TUTORA DE TESIS: DRA. GLADYS LEON  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA  
DR. AMADO SAUL CANO

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1993



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

## PRIMERA PARTE.-

## PÁGINA

I. INTRODUCCION	1
II. MICETOMA	2
A. DEFINICIÓN	2
B. SINONIMIA	3
C. EPIDEMIOLOGÍA	3
D. CLASIFICACIÓN	6
E. CUADRO CLÍNICO	8
F. DIAGNÓSTICO	10
1) CLÍNICO	10
2) EXAMEN DIRECTO	10
3) CULTIVO	11
4) ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	12
5) ESTUDIO RADIOLÓGICO	12
G. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	13
H. PRONÓSTICO	13
I. TRATAMIENTO	14

SEGUNDA PARTE. -

I. ACIDO CLAVULANICO- AMOXICILINA.	34
A. HISTORIA	34
B. FORMULA ESTRUCTURAL	35
C. EFECTOS FARMACOLOGICOS	37
D. MECANISMO DE ACCION	38
E. FARMACOCINETICA	38
F. INTERACCION CON OTRAS DROGAS	39
G. TOXICIDAD	40
H. REACCIONES CUTANEAS AL ACIDO CLAVULANICO-AMOXICILINA	41
I. USOS TERAPEUTICOS	41
J. USOS EN DERMATOLOGIA	42

## TERCERA PARTE.-

I. INTRODUCCION	44
II. OBJETIVOS	45
III. MATERIAL Y METODOS	46
A. POBLACIÓN Y MUESTRA	46
B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	46
C. DEFINICIÓN DE VARIABLES	48
D. PROCEDIMIENTO	52
IV. RESULTADOS	54
V. GRAFICAS	61
VI. CONCLUSIONES	68
VII. RESUMEN	70
VIII. ICONOGRAFIA	74
IX. BIBLIOGRAFIA	78

## PRIMERA PARTE

## I. INTRODUCCION.-

LOS MICETOMAS, JUNTO CON LA ESPOROTRICOISIS Y LA CROMOMICOSIS HAN SIDO CATALOGADOS COMO MICOSIS PROFUNDAS, SIN EMBARGO, DESDE EL PUNTO DE VISTA ETIOLÓGICO, NO SIEMPRE ES CAUSADO POR HONGOS. DADA ESA MULTIPLICIDAD DE AGENTES ETIOLÓGICOS ES MÁS CONVENIENTE CATALOGAR AL MICETOMA COMO UN SÍNDROME ANATOMO-CLÍNICO, CONSIDERADO POR LOS MÉDICOS INGLESES GILL Y COLEBROOK (1832-1848) Y SOBRE TODO YA DESDE 1894, BOYCE Y SURVEYOR DESCUBRIERON QUE MUCHOS DE LOS MICETOMAS DE GRANDES PÁLIDOS SON CAUSADOS POR ACTINOMICETOS AEROBIOS, MÁS QUE POR HONGOS (1).

NO OBSTANTE, BAJO UN CONCEPTO PRÁCTICO Y NO Estricto, EN LA MAYORÍA DE LOS TEXTOS SE UBICA DENTRO DE LAS MICOSIS PROFUNDAS, ASI PUES, CONSTITUYE EL 65% DE ÉSTAS EN NUESTRO PAÍS AUNQUE NO REPRESENTA UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA, ES IMPORTANTE PORQUE PUEDE GENERAR INVALIDEZ DEL MIEMBRO QUE AFECTA, Y CUANDO SE PRESENTA EN LOCALIZACIÓN TORÁCICA O CRANEANA PROVOCA GRAVES

COMPLICACIONES E INCLUSIVE LA MUERTE.

EL CONOCIMIENTO DE ESTOS PADECIMIENTOS CADA VEZ ES MEJOR Y SU DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO NO QUEDA CONFINADO ÚNICAMENTE AL DERMATÓLOGO; EL NEUMÓLOGO, TRAUMATÓLOGO, RADIOLOGO Y, POR SUPUESTO, EL MICÓLOGO TIENEN FAMILIARIDAD CON ESTOS CUADROS Y SU AYUDA SIEMPRE ES VALIOSA.

LA PALABRA MICETOMA (TUMOR DE HONGOS) NO ES LA MÁS ADECUADA, PERO TODOS NOSOTROS NOS HEMOS FAMILIARIZADO CON TAL CONCEPTO.

## II. MICETOMA.-

### A. DEFINICIÓN

EL MICETOMA ES UN SÍNDROME DE TIPO INFLAMATORIO, CRÓNICO, DE LA PIEL Y TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO, QUE FRECUENTEMENTE INVADE OTRAS ESTRUCTURAS COMO HUESOS Y EN OCASIONES VÍSCERAS. ESTÁ CARACTERIZADO POR AUMENTO DE VOLÚMEN Y DEFORMACIÓN DE LA REGIÓN, CON PROCESOS FISTULOSOS DE DONDE SE EXCRETA UN EXUDADO SEROPURULENTO QUE CONTIENE "GRANOS" FORMADOS POR LAS COLONIAS DEL AGENTE CAUSAL (2).

## B. SINONIMIA

INICIALMENTE GILL EN 1832, LO DESCRIBE EN EL PUERTO DE MADURA, INDIA COMO "TUMOR DEL PIE". EN 1846, COLEBROOK INTRODUCE OTRO TÉRMINO PARA ESTE PADECIMIENTO, EL DE "PIE DE MADURA" CON EL CUAL CUAL SE LE PUEDE ENCONTRAR EN ALGUNOS TRATADOS DE DERMATOLOGÍA. EN 1860, H. VANDYKE CARTER FUE EL PRIMERO EN DENOMINAR ESTE PADECIMIENTO CON EL NOMBRE DE MICETOMA, CONFIRMÓ SU ETIOLOGÍA (3).

## C. EPIDEMIOLOGÍA

\* DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA. LOS MICETOMAS SON MÁS FRECUENTES EN TRES CONTINENTES: EN ÁFRICA; EN ASIA Y EN EL CONTINENTE AMERICANO. EN MÉXICO, LAS ZONAS GEOGRÁFICAS MÁS IMPORTANTES SON 4: GUERRERO-MORELOS; NORTE DE VERACRUZ; SUR DE NUEVO LEÓN Y SUR DE SINALOA. EL CLIMA NO SÓLO INFLUYE EN EL NÚMERO DE CASOS, SINO TAMBIÉN EN LOS TIPOS DE AGENTES ETIOLÓGICOS. LOS MICETOMAS EN ÁFRICA E INDIA SON PREDOMINANTEMENTE EUMICÉTICOS; EN CAMBIO EN AMÉRICA SON MÁS FRECUENTES LOS ACTINOMICÉTICOS.

SIN EMBARGO, HEMOS OBSERVADO CASOS DE EUMICETOMAS EN NUESTRO MEDIO (4).

\* FUENTE DE INFECCIÓN. LOS AGENTES ETIOLÓGICOS HAN SIDO AISLADOS DE LA NATURALEZA: DE LA TIERRA, MADERA, DIVERSAS PLANTAS, EN ESPECIAL SE HAN RELACIONADO CON LAS ACACIAS (ESPINAS). NO SE HA REPORTADO TRANSMISIÓN DE HOMBRE A HOMBRE.

\* VÍA DE ENTRADA. ES CUTÁNEA A TRAVÉS DE TRAUMATISMO REPETIDOS Y DE PEQUEÑA MAGNITUD A NIVEL DE LAS PORCIONES QUE MÁS ADELANTE SE VAN A VER AFECTADAS, COMO SON LAS EXTREMIDADES Y EL DORSO. ESTOS SITIOS VIENEN A SER LA PUERTA DE ENTRADA DEL AGENTE CAUSAL Y EL INICIO DEL PADECIMIENTO.

\* SEXO Y EDAD. PREDOMINAN EN EL SEXO MASCULINO EN PROPORCIÓN DE 5.4:1 (5). ESTO PODRÍA SER DEBIDO A LA OCUPACIÓN, PERO EN NUESTRO PAÍS Y SOBRE TODO EL MEDIO RURAL DONDE SE OBSERVA ESTE PADECIMIENTO, LA MUJER AL IGUAL QUE EL HOMBRE DESARROLLA LABORES DEL CAMPO.

EXISTEN ALGUNAS OBSERVACIONES QUE INDICAN QUE SE DEBE A UNA INFLUENCIA HORMONAL. ESTO SE PIENSA POR LA EXACERBACIÓN DEL MICETOMA EN LAS MUJERES EMBARAZADAS.

EN ESTUDIOS IN VITRO POR RODRIGUEZ, SE OBTUVO MAYOR CRECIMIENTO DE CEPAS DE HOCARDIA BRASILIENSIS ANTE HORMONAS ESPECIALMENTE ANDRÓGENOS . PARA LA MAYORÍA DE LAS CEPAS HAY UN PREDOMINIO HACIA EL SEXO MASCULINO, A EXCEPCIÓN DE A. MADURAE QUE SE PRESENTA POR IGUAL EN EL SEXO FEMENINO. CON LO QUE RESPECTA A LA EDAD SE OBSERVA MÁS FRECUENTEMENTE ENTRE LA 2A Y 5A DÉCADA DE LA VIDA, SIN EMBARGO, TAMBIÉN SE HA REPORTADO EN LOS NIÑOS.

\* OCUPACIÓN. LOS CASOS DE MICETOMAS SON MAYORMENTE OBSERVADOS EN LAS ÁREAS RURALES, EN EL CAMPO, EN LAS PERSONAS QUE TRABAJAN AÚN EN CONDICIONES RUDIMENTARIAS LAS TIERRAS DE CULTIVO Y LÓGICAMENTE QUEDAN EXPUESTAS A UNA CONTAMINACIÓN MÁS FÁCIL.

\* PERÍODO DE INCUBACIÓN. ES VARIABLE DESDE MESES HASTA ALGUNOS AÑOS, DEPENDIENDO DE LOS SIGUIENTES CONDICIONES: EL TAMAÑO DEL INÓCULO, VIRULENCIA DE LA CEPA Y EL ESTADO INMUNITARIO DEL HUÉSPED (6).

D. CLASIFICACIÓN

EXISTEN 2 CLASES DE MICETOMAS: LOS PRODUCIDOS POR ACTINOMICETOS LLAMADOS ACTINOMICETOMAS QUE CONSTITUYEN EL 98% Y LOS OCASIONADOS POR HONGOS VERDADEROS LLAMADOS EUMICETOMAS QUE CONSTITUYEN EL 2% (6).

ACTINOMICETOS PRODUCTORES DE MICETOMA

	ASTEROIDES
NOCARDIA	BRASILIENSIS 86%
	CAVIAE
	MADURAE 10%
ACTINOMADURAE	PELLETIERI
	SOMALIENSIS 2-4%
STREPTOMYCES	PARAGUANYESIS

---

HONGOS NEGROS

MADURELLA MYCETOMATIS  
GRISAE

LEPTOSPHAERIA SENEGALIENSIS  
TOMPKINSII

PYRINOCCHAETA ROMEROI  
MACKINNONII

CURVULARIA LUNATA  
GENICULATA

EXOPHTHALA JEANSELMII

PSEDOALLESCHERIA BOYDII  
(SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM)

HONGOS BLANCOS

ACREMONIUM FALCIFORME  
RECIFEI  
KILIENSI

NEOTESTUDINA ROSATI

FUSARIUM SP.

ASPERGILLUS NIDULANS

DERMATOFITOS (T. RUBRUM Y M.  
AUDOUINII).

#### E. CUADRO CLÍNICO

ES GENERALMENTE UN PADECIMIENTO UNILATERAL Y ASIMÉTRICO. LA TOPOGRAFÍA HABITUAL ES EN MIEMBROS INFERIORES EN EL 75% Y DE ÉSTOS EN EL PIE EN EL 44%. LA SEGUNDA LOCALIZACIÓN ES EN TRONCO A NIVEL DE ESPALDA Y NUCA (COMÚN EN CAÑEROS Y LEÑADORES) Y EL 10% RESTANTE EN MIEMBROS SUPERIORES DONDE AFECTAN PRIMORDIALMENTE LAS MANOS, BRAZOS Y CODOS. SIN EMBARGO, PUEDEN OBSERVARSE EN CUALQUIER PARTE DE LA SUPERFICIE CORPORAL EXPUESTA A TRAUMATISMO.

ES IMPORTANTE MENCIONAR QUE LA LESIÓN VA CRECIENDO POR CONTIGÜIDAD LENTAMENTE Y AVANZA HACIA EL TEJIDO SUBCUTÁNEO MUSCULAR Y ÓSEO. EN EL 4% DE LOS CASOS SE HA ENCONTRADO DISEMINACIÓN LINFÁTICA A DISTANCIA (POR EJEMPLO; PIE E INGLE) Y ESPORÁDICAMENTE SE PRESENTAN MICETOMAS MÚLTIPLES QUE SE ORIGINAN POR MULTIJNOCULACIONES (4).

LA MORFOLOGÍA EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS ES MUY CONSPICUA Y FÁCIL DE RECONOCER: AUMENTO DE VOLÚMEN CON DEFORMACIÓN DE LA REGIÓN, PRESENCIA

DE LESIONES DE ASPECTO NODULAR, FISTULIZADAS EN NÚMERO VARIABLE POR LAS QUE DRENA UN LÍQUIDO FLUÍDANTE, SEROPURULENTO A VECES GRUMOSO QUE CONTIENE LAS FORMAS PARASITARIAS "GRANOS".

DE TAL MANERA, QUE EXISTEN MICETOMAS CON AFECCIÓN SUPERFICIAL Y OTROS CON AFECCIÓN PROFUNDA; ADEMÁS, SE HAN CATALOGADO COMO MICETOMAS DE MAL PRONÓSTICO LOS LOCALIZADOS A CRÁNEO, TÓRAX Y ESPALDA. DEL AGENTE ETIOLÓGICO DEPENDERÁ LA CAPACIDAD DE PENETRACIÓN Y OSTEOLISIS. SE MENCIONA QUE LOS AGENTES MÁS OSTEOLÍFICOS SON: NOCARDIA BRASILIENSIS, ACTINOMADURAE MADURAE Y MADURELLA MYCETOMATIS. ADEMÁS, SE HA INSISTIDO EN ALGUNAS DIFERENCIAS CLÍNICAS DEPENDIENDO EL AGENTE CAUSAL. POR EJEMPLO, N. BRASILIENSIS Y A. PELLETIERI SON MÁS INFLAMATORIOS, POLIFISTULIZADOS Y OSTEOLÍFICOS; EN CAMBIO LOS CAUSADOS POR A. MADURAE Y S. SOMALIENSIS, SON MÁS LEÑOSOS, FIBROSOS Y CON MENOS FÍSTULAS, AUNQUE NO MENOS OSTEOLÍFICOS (6).

TAMBIÉN, NUESTROS COLEGAS AFRICANOS SOSPECHAN EL AGENTE CAUSAL AL OBSERVAR LOS ESTUDIOS RADIOLÓGICOS DE LAS REGIONES AFECTADAS (7).

OCASIONALMENTE, LOS MICETOMAS SIGUEN UN CURSO ATÍPICO COMO EN LOS MINIMICETOMAS DESCRITOS POR PRIMERA VEZ POR EL PROFESOR LAVALLE, Y LOS MICETOMAS CON PATRÓN ESPOROTRICOIDE. EN CUANTO A LA SINTOMATOLOGÍA GENERALMENTE SON ASINTOMÁTICOS SOBRE TODO AL INICIO, ALGUNAS VECES SE REFIERE PRURITO EN LAS LESIONES QUE SE ABREN Y SOLAMENTE SE PRESENTA DOLOR EN CASOS CRÓNICOS CON LESIONES LÍTICAS A NIVEL ÓSEO (4).

#### F. DIAGNÓSTICO

##### 1) CLÍNICO.-

SE PUEDE OBSERVAR GENERALMENTE UNA TRÍADA MORFOLÓGICA LA CUAL ES: AUMENTO DE VOLÚMEN, DEFORMACIÓN DE LA REGIÓN Y LESIONES FISTULIZADAS POR DONDE DRENAN LOS ELEMENTOS PARASITARIOS O "GRANOS".

##### 2) EXAMEN DIRECTO.-

SE TOMAN UNAS GOTAS DE EXUDADO SEROPURULENTO DE LAS FÍSTULAS Y SE COLOCA ENTRE LÁMINA Y LAMINILLA CON UNAS GOTAS DE LUGOL, SOL. SALINA Y KOH 10%.

CON LA OBSERVACIÓN DE LOS GRANOS ES SUFICIENTE PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO, ÉSTOS PUEDEN SER MICROSCÓPICOS COMO LOS DE HOCARDIA O VISIBLES A SIMPLE VISTA COMO LOS DE A. MADURAE Y LOS EUMICETOS. CON LA AYUDA DEL MICROSCÓPIO SE PUEDEN ORIENTAR EN LA ETIOLOGÍA, EN BASE AL TAMAÑO, COLOR, FORMA Y PROPIEDADES ESPECIALES DE CADA GRANO.

### 3) CULTIVO.-

PARA LOS ACTINOMICETOS SE UTILIZA EL MEDIO DE SABOURAUD MÁS ACTIDJONE Y PARA LOS EUMICETOS SE UTILIZA SABOURAUD AGAR MÁS CLORAMFENICOL. EL TIEMPO PROMEDIO DE CRECIMIENTO EN LAS COLONIAS VARÍA ENTRE 8-15 DÍAS PARA LOS ACTINOMICETOS Y DE 15-30 DÍAS PARA LOS EUMICETOS. ES DE SUMA IMPORTANCIA LA TIPIFICACIÓN DE LOS AGENTES ETIOLÓGICOS, DEBIDO A QUE EL ESQUEMA TERAPÉUTICO CAMBIA DEPENDIENDO DEL MICROORGANISMO QUE SE AISLE.

LA COLONIA DE N. BRASILIENSIS ES DE COLOR BLANCO AMARILLENTO, DE ASPECTO YESOSO, SUPERFICIE PLEGADA QUE EN OCASIONES SEMEJA UNA "PALOMITA DE MAÍZ"

COMO HAY OTRAS ESPECIES DE NOCARDIA, PARA IDENTIFICAR LA N. BRASILIENSIS SE EMPLEA LA PRUEBA DE HIDROLISIS DE LA CASEINA (4).

#### 4) ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.-

ES DE SUMA IMPORTANCIA SOBRE TODO EN CASO DE NO ENCONTRAR GRANOS AL EXAMEN DIRECTO. LOS GRANOS DIFIEREN NO SÓLO EN FORMA Y TAMAÑO SINO EN SUS PROPIEDADES TINTOREALES SEGÚN LA ESPECIE, POR LO QUE EL ESTUDIO HISTOLÓGICO ES UNO DE LOS MÉTODOS MÁS ÚTILES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESPECIE.

#### 5) ESTUDIO RADIOLÓGICO.-

CON ELLO PODREMOS SABER EL GRADO DE INVASIÓN ÓSEA. COMO YA SE COMENTÓ, EN ALGUNOS LUGARES DEL MUNDO, COMO EN ÁFRICA CON SÓLO LA OBSERVACIÓN DE LAS PLACAS DE LAS REGIONES AFECTADAS SE PUEDE SUGERIR EL AGENTE ETIOLÓGICO (7). HASTA EL MOMENTO NO EXISTE ALGUNA CLASIFICACIÓN RADIOLÓGICA QUE PUEDA DE MANERA CLARA Y PRECISA PROPORCIONAR EL GRADO DE AFECCIÓN ÓSEA Y SOBRE TODO PODER PREDECIR EL PRONÓSTICO EN LO QUE RESPECTA A LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y EL GRADO DE SECUELA EN LA REGIÓN AFECTADA.

EN ALGUNOS CASOS EN LOS CUALES EXISTE AFECCIÓN DE ÓRGANOS VISCERALES Y PARÉNQUIMA, SE RECOMIENDA ALGUNOS ESTUDIOS MÁS SOFISTICADOS COMO LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA Y LA RESONANCIA MAGNÉTICA.

#### G. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CLINICAMENTE EL MICETOMA DEBE DIFERENCIARSE DE OTRAS ENTIDADES, Y DEPENDERÁ DE LA TOPOGRAFÍA AFECTADA, LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS QUE ESTE ADOPTE. POR EJEMPLO, EN LAS EXTREMIDADES CON LA ESPOROTRICOSIS CON PATRÓN MICETOMATOIDE; EN LA REGIÓN DEL TÓRAX O ABDOMEN CON LA ACTINOMICOSIS; CUANDO AFECTA LA REGIÓN AXILAR DEBEMOS DESCARTAR LA HIDROSADENITIS, SIN EMBARGO, ESTA ÚLTIMA SUELE SER BILATERAL Y EL MICETOMA GENERALMENTE ES UNILATERAL. TAMBIÉN DESDE EL PUNTO DE VISTA LABORATORIAL EN QUE EN ALGUNAS ENFERMEDADES COMO LA BOTRIOMICOSIS QUE PUEDEN OBTENERSE GRANOS, PERO ÉSTOS NO ESTÁN FORMADOS POR MICELIOS, SINO POR MASAS BACTERIANAS.

#### H. PRONÓSTICO

EL PRONÓSTICO DEL MICETOMA DEPENDE PREDOMINANTEMENTE DE TRES CIRCUNSTANCIAS:

- 1) DEL AGENTE ETIOLÓGICO
- 2) DE LA TOPOGRAFÍA CLÍNICA
- 3) DEL GRADO DE AVANCE O PROFUNDIDAD

DE MANERA QUE LOS MICETOMAS CON MEJOR PRONÓSTICO SON LOS CAUSADOS POR N. BRASILIENSIS, QUE SE PRESENTAN EN EL PIE, SIN LESIÓN PERIÓSTICA NI ATAQUE AL HUESO; EN CAMBIO TIENEN MAL PRONÓSTICO LOS QUE SON CAUSADOS POR HONGOS VERDADEROS (EUMICETOS) O POR ALGUNAS ESPECIES COMO A. MADURAE, S. SOMALIENSIS QUE ESTÉN LOCALIZADOS EN EL CRÁNEO, TÓRAX Y ABDOMEN QUE PROVOQUEN OSTEOLÍISIS O COMPROMETAN A OTROS ÓRGANOS (CEREBRO, PULMÓN O VÍSCERAS) (6).

#### I. TRATAMIENTO

EL TRATAMIENTO DEL MICETOMA DEPENDE DE UNA SERIE DE CONDICIONES, COMO: EL AGENTE ETIOLÓGICO, EL GRADO DE AVANCE DEL PROCESO Y LA LOCALIZACIÓN DEL MICETOMA.

ES IMPORTANTE PODER DEFINIR EL AGENTE ETIOLÓGICO ENTRE ACTINOMICETOS Y EUMICETOS; YA QUE VARÍA LA TERAPÉUTICA EMPLEADA. ASÍ PUES, PODEMOS DIVIDIR A LOS MICETOMAS EN DOS GRANDES GRUPOS:

## 1) TRATAMIENTO PARA ACTINOMICETOMAS.-

VARIOS MEDICAMENTOS HAN SIDO EMPLEADOS COMO MONOTERAPIA, ASI COMO LA COMBINACIÓN DE ALGUNOS DE ELLOS (TABLA 1 Y 2) (8).

**TABLA 1. TRATAMIENTO MÉDICO DE ACTINOMICETOMA**

1) SULFONAMIDAS	2) ISONIACIDA
SULFONILAMIDA	3) TETRACICLINAS
SULFODIAZINA	OXITETRACICLINA
DAPSONE	MINOCICLINA
SULFISOXAZOL	
SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM	
4) ESTREPTOMICINA	5) RIFAMPICINA
6) AMIKACINA	

**TABLA 2. TRATAMIENTO COMBINADO PARA ACTINOMICETOMA**

DAPSONE + ESTREPTOMICINA
DAPSONE + TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
RIFAMPICINA + ESTREPTOMICINA
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL + ESTREPTOMICINA
AMIKACINA + TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

## 1) SULFONAMIDAS

ESTE GRUPO DE ANTIBIÓTICOS TIENE LA CARACTERÍSTICA DE INTERFERIR EN EL METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO DE LAS BACTERIAS SUSCEPTIBLES.

EN 1941, LA SULFONILAMIDA FUÉ USADA CON BUENOS RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE MICETOMA EN EL PIE (9) Y EN 1945 UN CASO DE MICETOMA DEL PIE CAUSADO POR N. ASTEROIDES FUÉ TRATADO EXITOSAMENTE CON SULFADIAZINA (10). BASADOS EN LA EXCELENTE RESPUESTA A LA DAPSONE DURANTE 1940 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HANSEN, SE SUGIRIÓ ESTA MODALIDAD EN PACIENTES CON ACTINOMICETOMA (11), EL PRIMER CASO CURADO CON ESTA TERAPÉUTICA EN MÉXICO FUÉ REPORTADA EN 1950 (12). LATAPÍ Y LAVALLE CONFIRMARON EL ÉXITO TERAPÉUTICO EN UN GRUPO DE PACIENTES CON ACTINOMICETOMAS (11). EN 1952, GONZALEZ-OCHOA FUÉ EL PRIMERO EN REPORTAR LA EFECTIVIDAD DE LA DAPSONE IN VITRO (13).

EN LA ACTUALIDAD, LA DAPSONE ES USADA COMO MONOTERAPIA Y COMBINADA CON OTROS ANTIBIÓTICOS PARA ACTINOMICETOMAS. LA DOSIS DIARIA ES DE 3-5MG/KG/DÍA POR PERÍODOS DE 1-2 AÑOS DESPUÉS QUE LA

ENFERMEDAD CLÍNICAMENTE SE HA CURADO (14,15,16 Y 17). LOS EFECTOS COLATERALES MÁS FRECUENTES DE LA DAPSONE SON METAHEMOGLOBINEMIA Y ANEMIA HEMOLÍTICA, DERMATITIS EXFOLIATIVA, CIANOSIS PERIBUCAL Y ACROCIANOSIS. CUANDO ESTO SUCEDE, EL MEDICAMENTO DEBERÁ SUSPENDERSE Y SUSTITUIRSE POR OTROS MEDICAMENTOS (18). DIFERENTES SULFONAMIDAS HAN SIDO USADAS CON ÉXITO VARIABLE EN EL TRATAMIENTO PARA ACTINOMICETOMAS. ENTRE ELLAS ESTÁN LA SULFISOXAZOL (SULFA MÁS SOLUBLE) Y LA SULFAMETOXIPYRIDAZINA (19 Y 20). EN LOS ÚLTIMOS AÑOS, SE HA UTILIZADO EL TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL, UN COMPUESTO QUE ASOCIA UNA DIAMINOPYRIDIMINA Y UNA SULFA. AMBOS COMPUESTOS ACTÚAN SINERGISTICAMENTE E INTERFIEREN EN EL METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO DE LAS BACTERIAS (21). LA SULFAMETOXAZOL INHIBE LA CONVERSIÓN DEL ÁCIDO PARA-AMINOBENZOICO A DIHIDROFOLATO, Y EL TRIMETOPRIM INHIBE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA, ACTUANDO SECUENCIALMENTE SOBRE DIFERENTES SITIOS DE LA MISMA VÍA DEL METABOLISMO (22).

EN GENERAL, LAS NOCARDIOSIS Y LOS ACTINOMICETOMAS RESPONDEN BIEN A ESTA TERAPIA, LA CUAL ES INDICADA

CADA POR PERÍODOS QUE VARÍAN ENTRE 6 MESES HASTA VARIOS AÑOS, CON UN ÉXITO PROMEDIO DE 60-70% (17, 23 Y 24). EXISTEN PACIENTES QUE NO RESPONDEN A ÉSTA TERAPIA Y EN ESTOS CASOS, ESTÁ INDICADO COMBINAR CON OTROS AGENTES (25 Y 26). LA DOSIS TERAPÉUTICA DEL TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL ES DE 8 Y 40 MG/KG/DÍA. LOS EFECTOS COLATERALES SON ALTERACIONES GASTROINTESTINALES QUE GENERALMENTE DESAPARECEN AL RETIRAR EL MEDICAMENTO, REACCIONES CUTÁNEAS Y ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (27).

## 2) TETRACICLINAS

LAS TETRACICLINAS SON ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS A NIVEL RIBOSOMAL EN LAS BACTERIAS SUSCEPTIBLES (28). ESTOS ANTIBIÓTICOS SE HAN UTILIZADO CON ÉXITO EN EL TRATAMIENTO PARA ACTINOMICETOMAS CAUSADOS POR N. BRASILIENSIS, N. ASTEROIDES, A. MADURAE Y A. PELLETIERI. DOS COMPUESTOS HAN SIDO USADOS: UNO (CON ACCIÓN CORTA) LLAMADA OXITETRACICLINA A DOSIS DE 1.5-2 GR AL DÍA DURANTE 1-2 AÑOS Y LA OTRA (DE ACCIÓN PROLONGADA) LLAMADA MINOCICLINA A DOSIS DE 200 MG/DÍA POR EL MISMO PERÍODO (29 Y 30). LOS

PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES DE LAS TETRACICLINAS SON NÁUSEA, VÓMITO, MAREO Y UNA PIGMENTACIÓN RESIDUAL DE COLORACIÓN AZÚL A NIVEL DE EXTREMIDADES INFERIORES (31).

LAS TETRACICLINAS NO SE RECOMIENDAN EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS, MUJERES EMBARAZADAS O EN PERÍODO DE LACTANCIA (32).

### 3) ISONIAZIDA

LA ISONIAZIDA ES UN COMPUESTO ANTITUBERCULOSO BACTERICIDA QUE ACTÚA MEJOR EN MICROORGANISMOS QUE SE REPRODUCEN RÁPIDAMENTE. EL MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO ES LA INHIBICIÓN DEL ÁCIDO MICÓLICO, CON EFECTOS POSIBLES SOBRE LOS LÍPIDOS Y BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO NUCLEICO EN LAS BACTERIAS SENSIBLES (33). POR VÍA ORAL, LA ABSORCIÓN ES BUENA, PERO LOS ANTIÁCIDOS BLOQUEAN SU ABSORCIÓN. LA DOSIS TERAPÉUTICA ES DE 5 MG/KG CON UNA DOSIS MÁXIMA DIARIA DE 300 MG/DÍA. EN UN ESTUDIO REPORTARON UNA CURA CLÍNICA CON ISONIAZIDA EN 2 DE 5 PACIENTES CON ACTINOMICETOMA SIN AFECCIÓN ÓSEA CAUSADO POR H. BRASILIENSIS, CON DISCRETA MEJORA EN UNO Y FRACASO EN 2 PACIENTES (11).

OTRO INVESTIGADOR PUBLICÓ BUENOS RESULTADOS EN UNOS CASOS DE MICETOMA OCASIONADO POR A. MADURAE (34). ES INDISPENSABLE EL MONITOREO HEPÁTICO DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE LA ISONIAZIDA, Y A LA VEZ LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE PIRIDOXINA PARA PREVENIR LA NEURITIS, Y LA EVALUACIÓN DE LA POSIBLE INTERACCIÓN CON LA DIFENILHIDANTOÍNA EN CADA PACIENTE (33).

#### 4) ESTREPTOMICINA

LA ESTREPTOMICINA, ES UN AMINOGLUCÓSIDO QUE SE AISLÓ DE UN ACTINOMICETO A. GRISEUS POR WAKSMAN Y COLS. EN 1943; POSTERIORMENTE DE 1947 A 1952 FUÉ EVIDENCIADA CLINICAMENTE SU EFECTIVIDAD COMO TRATAMIENTO PARA LA TUBERCULOSIS. LA DOSIS EMPLEADA ES DE 15-20 MG/KG/DÍA, EL PRINCIPAL EFECTO COLATERAL ES LA OTOTOXICIDAD PRINCIPALMENTE VESTIBULAR. LOS EFECTOS DE ESTE MEDICAMENTO EN EL TRATAMIENTO PARA ACTINOMICETOMA FUERON REPORTADOS EN 1957 (35). POSTERIORMENTE, MAHGOUB TRATÓ 144 PACIENTES CON ACTINOMICETOMA CON DIFERENTES COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS. LOS ESQUEMAS FUERON LOS SIGUIENTES: ESTREPTOMICINA + DAPSONE, ESTREPTOMICINA + TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL, ESTREPTOMICINA

+ RIFAMPICINA; EN ESTE ESTUDIO SE ALCANZÓ UN 63% DE CURACIÓN Y UN 30% DE MEJORÍA (17).

#### 5) RIFAMPICINA

LA RIFAMPICINA ES UN ANTIBIÓTICO SEMISINTÉTICO DERIVADO DE LA RIFAMICINA B. ACTÚA BLOQUEANDO LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DE LA DNA-RNA POLIMERASA EN LAS BACTERIAS SENSIBLES (36). LA DOSIS EN EL ADULTO ES DE 600 MG/DÍA DURANTE MESES. HA SIDO REPORTADO SU USO EN ACTINOMICETOMA, PERO NO EXISTEN SUFICIENTES CASOS PARA ASEGURAR SU USO. EL PRINCIPAL EFECTO COLATERAL DE LA RIFAMPICINA ES LA HEPATOTOXICIDAD, POR LO QUE ES NECESARIA LA EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO. ASÍ COMO, LA INTERACCIÓN NEGATIVA CON OTROS MEDICAMENTOS COMO LOS DERIVADOS DE LA CUMARINA, ESTRÓGENOS, SULFONILUREAS, ENTRE OTROS (33 Y 37).

#### 6) AMIKACINA

LA AMIKACINA FUÉ SINTETIZADA EN 1972 Y SE ENCUENTRA DENTRO DEL GRUPO DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS. ES BACTERICIDA Y TIENE UN ESPECTRO AMPLIO CONTRA LA MAYORÍA DE LAS BACTERIAS (38). LA AMIKACINA ACTÚA PRINCIPALMENTE INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE PRO-

TEÍNAS POR INTERFERENCIA EN LAS FUNCIONES RIBOSOMIALES (39). VARIOS AUTORES HAN DEMOSTRADO SU EFECTO INHIBITORIO IN VITRO DE ESTE AMINOGLUCÓSIDO SOBRE ALGUNAS CEPAS DE NOCARDIA (40 Y 41). IN VIVO SU EFICACIA TERAPÉUTICA HA SIDO DOCUMENTADA EN EL TRATAMIENTO DE NOCARDIOSIS MURINA INDUCIDA EXPERIMENTALMENTE (42).

EN 1985 SE REPORTÓ UN CASO DE UN PACIENTE CON ACTINOMICETOMA CAUSADO POR N. BRASILIENSIS CON DISMINUCIÓN PULMONAR (43). EL ESQUEMA EMPLEADO FUÉ CON AMIKACINA 500 MG POR VÍA INTRAMUSCULAR CADA 12 HRS. (15MG/KG) POR 3 SEMANAS Y COMBINADA CON TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (7 Y 35 MG/KG/DÍA RESPECTIVAMENTE) POR 5 SEMANAS. LA CURACIÓN FUÉ EVIDENTE DESPUÉS DE LAS 5 SEMANAS DE TRATAMIENTO, PERMANECIENDO ASINTOMÁTICO AÑOS DESPUÉS SIN TRATAMIENTO (43). DESPUÉS DE ESTA OBSERVACIÓN, EL ÉXITO TERAPÉUTICO DEL ACTINOMICETOMA CON AMIKACINA SOLA (2 CASOS) Y COMBINADA CON TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (12 CASOS) FUÉ REPORTADA POR WELSH (26). ESTA TERAPIA FUÉ INDICADA PARA AQUELLOS CASOS QUE NO RESPONDEN AL ESQUEMA CONVENCIONAL O CON RIESGO DE

DISEMINACIÓN E INVASIÓN A ÓRGANOS QUE COMPROMETAN LA FUNCIONALIDAD E INCLUSO LA VIDA, ASÍ COMO FUÉ CONTRAINDICADA EN AQUELLOS PACIENTES CON PATOLOGÍA RENAL, ÓTICA Y HEPÁTICA. EL ESQUEMA ES ADMINISTRADO POR CICLOS, DEFINIENDO A ESTE COMO EL PERÍODO DE ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE AMIKACINA (15MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN 2 DOSIS DIARIAS POR 3 SEMANAS Y LA ADMINISTRACIÓN DE TRIMEPTOPRIM-SULFAMETOXAZOL (7 Y 35 MG/KG/DÍA) POR 5 SEMANAS (8).

EN UN ESTUDIO RECIENTE (44) SE TRATARON 26 PACIENTES CON ACTINOMICETOMA CON ÉSTA TERAPIA. DE ESTOS, 21 PACIENTES NECESITARON DE 1-2 CICLOS DEL TRATAMIENTO (5-10 SEMANAS) Y LOS 5 PACIENTES RESTANTES FUÉ NECESARIO LA ADMINISTRACIÓN DE 3 CICLOS (15 SEMANAS). DESPUÉS DE COMPLETAR LOS ESQUEMAS, LOS PACIENTES ESTABAN ASINTOMÁTICOS Y PERMANECIERON ASÍ SIN NECESIDAD DE UN TRATAMIENTO PROFILÁCTICO POSTERIOR. EL SEGUIMIENTO DE ESTOS PACIENTES POSTERIOR AL TRATAMIENTO VARIÓ DE 6 MESES A 7 AÑOS. DE ESTOS PACIENTES TRATADOS, SOLAMENTE 1 PACIENTE PRESENTÓ UNA RECURRENCIA PEQUEÑA

DOS MESES DESPUÉS DE TERMINAR EL TERCER CICLO DE AMIKACINA, POR LO QUE FUÉ NECESARIO ADMINISTRAR UN CUARTO CICLO Y EL PACIENTE PERMANECIÓ ASINTOMÁTICO. LOS EFECTOS COLATERALES FUERON A NIVEL GASTROINTESTINAL EN 3 PACIENTES, DISMINUCIÓN EN LA DEPURACIÓN DE LA CREATININA EN 2 PACIENTES, PERO FUERON REVERTIDOS AL AJUSTAR LA DOSIS DE LA AMIKACINA. EL ESTUDIO AUDIOMÉTRICO DETECTÓ UNA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL MÍNIMA DE TONOS ELEVADOS EN 6 PACIENTES E HIPOACUSIA MODERADA EN UN PACIENTE.

SE RECOMIENDA REALIZAR ESTUDIOS AUDIOMÉTRICOS PERIÓDICAMENTE CUANDO SE EMPLEA CUALQUIER AMINOGLUCÓSIDO, ES DECIR, ANTES DE INICIAR Y DESPUÉS DE CADA CICLO Y EVITAR OTROS FÁRMACOS QUE PUEDAN INDUCIR DAÑO ÓTICO NEUROSENSORIAL (45 Y 46). SE HA POSTULADO EL EFECTO PROTECTOR DEL CALCIO EN LA NEFROTOXICIDAD EN RATAS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE AMINOGLUCÓSIDOS, ASÍ TAMBIÉN EL EFECTO CONTRARIO DE LA VITAMINA D, POR LO TANTO, ES NECESARIO EVALUAR ESTAS POSIBILIDADES (47 Y 48).

## 2) TRATAMIENTO PARA EUMICETOMAS.-

ESTOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO PARA EUMICETOMAS SON LA CONTRAPARTE DE LOS BUENOS RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS PARA ACTINOMICETOMAS.

VARIOS MEDICAMENTOS ANTIMICÓTICOS HAN SIDO EVALUADOS PARA ESTE TIPO DE MICETOMAS (TABLA 3) (8).

**TABLA 3. TRATAMIENTO MÉDICO PARA EUMICETOMAS.**

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>VÍA DE ADMINISTRACIÓN</b>
ANFOTERICINA B	IV, TÓPICA
GRISEOFULVINA	ORAL
TIABENDAZOL	ORAL, TÓPICA
MICONAZOL	IV
KETOCONAZOL	ORAL
ITRACONAZOL	ORAL
FLUCONAZOL	ORAL
DIMETILSULFÓXIDO	TÓPICA, COMBINADO CON ANFOTERICINA Y TIABENDAZOL.

## 1) ANFOTERICINA B

LA ANFOTERICINA B, ES UN ANTIBIÓTICO POLIÉ-  
NICO AISLADO DE *S. NODOSUS*, SE LE HA ENCONTRADO  
ACTIVIDAD IN VITRO CONTRA M. MYCETOMATIS, M. GRI  
SAE Y EXOPHIALA JANSELMEL, ELLOS AGENTES CAUSALES  
DE MICETOMAS (49). SIN EMBARGO, EL HONGO PSEUDO-  
ALESCHERIA BOYDII HA DEMOSTRADO RESISTENCIA IN VI  
TRO HACIA LA ANFOTERICINA B (50). IN VIVO, ESTE  
MEDICAMENTO FUÉ USADO EN COMBINACIÓN CON DMSO AL  
100% TÓPICAMENTE EN UN PACIENTE CON EUMICETOMA DE  
LA RODILLA CAUSADO POR P. BOYDII POR UN PERÍODO  
DE 3 MESES, CON UNA DISMINUCIÓN IMPORTANTE DE LA  
TUMEFACCIÓN, CICATRIZACIÓN DE TODAS LAS FÍSTULAS.  
EL SEGUIMIENTO FUÉ DE 2 AÑOS, PERMANECIENDO ASINTO  
MÁTICO (51).

EXISTEN EN LA LITERATURA REPORTES ANECDÓTICOS  
SOBRE LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICU  
LAR DE LA ANFOTERICINA B EN UN PACIENTE CON ARTRI  
TIS OCASIONADA POR *P. BOYDII* (52). SIN EMBARGO, TAM  
BIÉN SE REPORTÓ LA RECIDIVA AL POCO TIEMPO (53). SÓ  
LO EXISTEN REPORTES ANECDÓTICOS DE LA EFICACIA DE  
LA ANFOTERICINA B EN CASOS DE EUMICETOMAS (54 Y 55).

LA DOSIS USUAL DE LA ANFOTERICINA B ES DE 0.5-1 MG /KG/DÍA. EN GENERAL, LA DOSIS MÁXIMA NO DEBE DE EXCEDER DE 50 MG/DÍA. EL PRINCIPAL EFECTO COLATERAL ES LA NEFROTOXICIDAD, POR LO QUE ADEMÁS DE ESTOS A NIVEL RENAL, SE HAN REPORTADO EFECTOS TAN VARIABLES QUE LIMITAN SU USO EN EUMICETOMAS (56).

## 2) GRISEOFULVINA

LA GRISEOFULVINA ES UN ANTIBIÓTICO QUE DEBIDO AL EFECTO INHIBITORIO IN VITRO CONTRA VARIOS HONGOS, SE HA UTILIZADO PARA EL TRATAMIENTO DE EUMICETOMAS OCASIONADOS POR GRANOS BLANCOS Y NEGROS CON RESULTADOS DESALENTADORES (17 Y 49). LA DOSIS VARÍA DE 500 MG A 1.5 GR AL DÍA. LOS EFECTOS COLATERALES MÁS IMPORTANTES SON GASTRITIS, CEFALEA Y FOTOSENSIBILIDAD.

## 3) TIABENDAZOL

EL TIABENDAZOL SE HA UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO PARA LARVA MIGRANS. LOS PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES SON ANOREXIA, NÁUSEA, VÓMITO Y LEUCOPENIA TRANSITORIA Y RIESGO POTENCIAL DE HEPATOTOXICIDAD (57). ALGUNOS AUTORES HAN REPORTADO SU EFECTO INHIBITORIO IN VITRO CONTRA M. MYCETOMATIS Y M. GRISAE (58).

EN 1975, WELSH Y COLS. TRATARON UN CASO DE EUMICE TOMA CAUSADO POR M. MYCETOMATIS CON TIABENDAZOL TÓPICO COMBINADO CON DMSO, REPORTANDO MEJORA DE LAS LESIONES Y UNA RECAÍDA AL POCO TIEMPO (59). SIN EMBARGO, DEBERÍA DE TENERSE EN MENTE ESTA MODALIDAD TERAPÉUTICA PARA CASOS LOCALIZADOS DE EUMICETOMAS.

#### 4) IMIDAZOLES

LA GRAN FAMILIA DEL GRUPO DE IMIDAZOLES SE HAN UTILIZADO EN UNA EXTENSA VARIEDAD DE MICOSIS SISTÉMICAS Y DERMATOMICOSIS (60 Y 61).

EN EUMICETOMAS, TRES COMPONENTES PRINCIPALES HAN SIDO USADOS PARA EL TRATAMIENTO: MICONAZOL, KETOCONAZOL E ITRACONAZOL. ELLOS TIENEN ACCIÓN IN VITRO CONTRA HONGOS PRODUCTORES DE MICETOMAS. EN ALGUNAS OCASIONES NO EXISTE CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS IN VITRO Y LOS OBSERVADOS IN VIVO (61 Y 62). EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS IMIDAZÓLICOS ES A NIVEL DE LA ENZIMA CITOCROMO P 450 EN HONGOS SUSCEPTIBLES; ES TO ALTERA EL METABOLISMO BÁSICO E INTERFIERE EN LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROL Y LANOSTEROL, CAUSANDO DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS MICÓTICAS (63). EL PRIMERO EN ES

TE GRUPO FUÉ EL MICONAZOL, EL CUAL PUEDE ADMINIS-  
TRARSE TÓPICA E INTRAVENOSAMENTE. LA DOSIS DIARIA  
EN ADULTOS VARÍA DE 200-3600 MG DEPENDIENDO DEL  
HONGO INFECTANTE. LOS EFECTOS COLATERALES SON NÁU  
SEA, VÓMITO, ANEMIA Y NEUROTOXICIDAD (64). EL MI-  
CONAZOL INHIBE EL METABOLISMO DE LA DIFENILHIDAN-  
TOSNA Y DE LA WARFARINA (65). SE HA UTILIZADO PRIN  
CIPALMENTE EN PACIENTES SEVERAMENTE AFECTADOS POR  
P. BOYDII .

EL KETOCONAZOL E ITRACONAZOL SE HAN ADMINISTRA  
DO ORALMENTE. LA DOSIS EN ADULTOS ES DE 400-600 MG/  
DÍA Y PARA EL ITRACONAZOL ES DE 200-300 MG/DÍA. SU  
ADMINISTRACIÓN PUEDE ACOMPAÑARSE DE ALIMENTOS. LOS  
PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES SON NÁUSEA, VÓMITO,  
CEFALEA Y GINECOMASTIA (ÉSTA ÚLTIMA CUANDO SE UTILI  
ZAN DOSIS ELEVADAS DEL KETOCONAZOL). CUANDO ES INDJ  
CADO EL KETOCONAZOL, SE RECOMIENDA EVALUAR PERIÓDI-  
CAMENTE LA FUNCIÓN HEPÁTICA POR EL RIESGO DE HEPATO  
TOXICIDAD (66, 67, 68 Y 69). EL ITRACONAZOL ES UN  
COMPUESTO TRIAZÓLICO QUE IN VITRO ES MÁ S POTENTE QUE  
EL KETOCONAZOL CONTRA ALGUNOS HONGOS. ASÍ COMO SU MA  
YOR EFICACIA CONTRA LAS INFECCIONES POR ASPERGILLUS  
(66 Y 70).

LOS RESULTADOS DE ESTOS IMIDAZÓLICOS EN EL TRATAMIENTO DE EUMICETOMAS ES MUY VARIABLE. EN CUANTO AL MICONAZOL, EXISTEN REPORTES QUE MENCIONAN ÉXITO Y FRACASOS DEL MISMO (71 Y 72). MAHGOUR Y GUMMA REPORTARON BUENOS RESULTADOS EN 13 PACIENTES CON EUMICETOMA CAUSADOS POR M. MYCETOMATIS CON EL TRATAMIENTO A BASE DE KETOCONAZOL. LA CURACIÓN OCURRIÓ A UNA DOSIS DE 400-600 MG AL DÍA DURANTE 1 AÑO O MÁS. DE ESTOS, CINCO PRESENTARON CURACIÓN, CUATRO SOLAMENTE SE OBSERVÓ MEJORA Y LOS RESTANTES NO MOSTRARON CAMBIO ALGUNO (73). ASÍ COMO ESTE REPORTE, EXISTEN NUMEROSAS PUBLICACIONES QUE DAN A CONOCER EL ÉXITO DEL KETOCONAZOL COMBINADO CON ESCISIÓN QUIRÚRGICA EN ALGUNOS CASOS DE EUMICETOMAS (74 Y 75).

DE OVANDO Y LAVALLE REPORTARON EN EL SEGUNDO SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE MICETOMAS, UNA RESPUESTA CLÍNICA ADECUADA EN UN PACIENTE CON EUMICETOMA CAUSADO POR GRANOS NEGROS (M. MYCETOMATIS). EL PACIENTE PRESENTÓ CURACIÓN DESPUÉS DE 1 AÑO DE TRATAMIENTO DIARIO DE INTRACONAZOL A 300 MG/DÍA (76). ADEMÁS, BORELLI REPORTÓ UN CASO SEMEJANTE (77).

POSTERIORMENTE, WELSH Y COLS. REPORTAN UN CASO DE EUMICETOMA CAUSADO POR ACREMONIUM KILIENSE QUIEN AL NO RESPONDER A LA TERAPIA INICIAL DE KETOCONAZOL A UNA DOSIS DE 400 MG/DÍA POR UN PERÍODO DE 3 AÑOS, SE SUSTITUYE POR ITRACONAZOL A UNA DOSIS DE 300 MG/DÍA. LA MEJORA IMPORTANTE DE LAS LESIONES FUÉ EVIDENTE AL PRIMER MES DEL TRATAMIENTO (8).

### 3) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

POR ÚLTIMO, ES NECESARIO DISCUTIR EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LOS PACIENTES CON MICETOMA. SIN EMBARGO, PODEMOS DIVIDIR LA CONDUCTA TERAPÉUTICA DEPENDIENDO DEL AGENTE ETIOLÓGICO, ES DECIR, LOS ACTINOMICETOMAS Y EUMICETOMAS.

LA CIRUGÍA, ES DECIR, LA AMPUTACIÓN, DEBE SER LIMITADO SOLAMENTE A PACIENTES QUE MUESTREN RESISTENCIA A TODO TRATAMIENTO MÉDICO YA QUE EL RIESGO DE RECIDIVA EN EL MUÑO ES MUY ALTO; Y QUE EN LA ACTUALIDAD EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PARA ACTINOMICETOMAS ESTÁ CONTRAINDICADO.

EN CAMBIO LA CONDUCTA QUIRÚRGICA COMO TRATAMIENTO PARA EUMICETOMAS PERMANECE COMO UNA ALTERNATIVA; YA SEA COMO ÚNICA TERAPIA EN CASOS MUY LOCALI-

ZADOS O COMBINADA CON EL TRATAMIENTO MÉDICO. SI SE DISPONE DE COMPUESTOS IMIDAZÓLICOS, TODOS LOS PACIENTES DEBERÁN RECIBIR UN ESQUEMA ANTES DE DECIDIR LA RESECCIÓN DE LA LESIÓN. ES IMPORTANTE, CONSIDERAR LAS CARACTERÍSTICAS DE CADA PACIENTE ANTES DE LA CIRUGÍA COMO: LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD, EL ESTADO GENERAL DEL PACIENTE, LA VALORACIÓN DEL TIEMPO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO PREVIO. EN ALGUNOS CASOS CUANDO LAS LESIONES SON PEQUEÑAS, LA ESCISIÓN QUIRÚRGICA SOLUCIONA EL PROBLEMA, PERO CUANDO LAS LESIONES SON EXTENSAS, ES NECESARIO UNA RESECCIÓN RADICAL DEL MIEMBRO AFECTADO (78).

POR LO TANTO, SE RECOMIENDA INICIAR EL TRATAMIENTO MÉDICO CON IMIDAZOLES POR 6-12 MESES PREVIOS AL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y SOBRE TODO CONTINUAR EL MISMO POSTERIOR A LA CIRUGÍA POR UNOS 12 MESES, PARA EVITAR RECIDIVAS.

## SEGUNDA PARTE

## I. ACIDO CLAVULANICO-AMOXICILINA (AUGMENTIN)

EL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA REVOLUCIONÓ EL TRATAMIENTO EN AQUELLAS ENTIDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE PENICILINASAS A PARTIR DE 1970 Y PERMANECE EN UN IMPORTANTE LUGAR EN LA ACTUALIDAD COMO TERAPIA ANTIINFECCIOSA (79).

### A. HISTORIA

EN 1929 FLEMING COMUNICÓ SU OBSERVACIÓN DE QUE LAS COLONIAS DE ESTAFILOCOCO SE LISABAN EN UNA PLACA QUE SE HUBIERA CONTAMINADO CON UN HONGO PENICILLIUM. LA AMOXICILINA ES UNA PENICILINA SEMISINTÉTICA PARECIDA A LA AMPICILINA, LA CUAL TIENE UN ESPECTRO AMPLIO BACTERICIDA CONTRA BACTERIAS GRAM (+) Y GRAM (-). EN 1977, READING AISLÓ DE LOS PRODUCTOS DE FERMENTACIÓN UNOS METABOLITOS DEL STREPTOMYCES CLAVULIGERUS, OBTENIENDO UNA SUSTANCIA QUE DENOMINÓ ÁCIDO CLAVULÁNICO. POR LO QUE EL MISMO COMBINÓ ESTE CON LA AMOXICILINA PARA LOGRAR UN MEJOR RESULTADO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS (79).

## B. FORMULA ESTRUCTURAL

LA AMOXICILINA LA CUAL ES SUSCEPTIBLE A LAS PENICILINASAS, ES ANÁLOGA QUÍMICA Y FARMACOLÓGICA MENTE A LA AMPICILINA. CON LA ÚNICA DIFERENCIA QUE EN EL RADICAL LIBRE LA AMPICILINA POSEE UN GRUPO HIDRÓGENO Y LA AMOXICILINA UN GRUPO HIDROXILO. EN CUANTO A SU PESO MOLECULAR ES DE 419,47 EN SU FORMA TRIHIDRATADA. ASÍ MISMO, DESDE EL PUNTO DE VISTA QUÍMICAMENTE ESTRICTO SE DENOMINA ÁCIDO 6(-) ALFA-AMINO-4-HIDROXIFENILACETÁMIDO. (FIGURA 1).

EL ÁCIDO CLAVULÁNICO TIENE UN PESO MOLECULAR DE 199,16 EN SU FORMA DE RADICAL ÁCIDO Y DE 237,25 EN SU PRESENTACIÓN COMO SAL DE POTASIO. ADEMÁS, QUÍMICAMENTE HABLANDO SE DENOMINA COMO 3(2-HIDROXI ETÍLIDENE)-7-OXO-4-OXALAZABICICLO (3,2,0)-HEPTANO-2-CARBOXILATO DE POTASIO FIGURA 2).

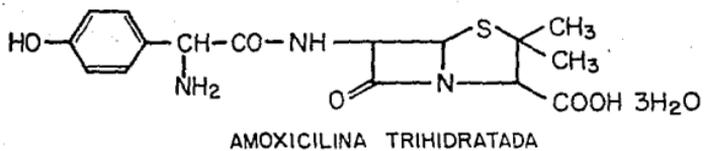


FIGURA 1

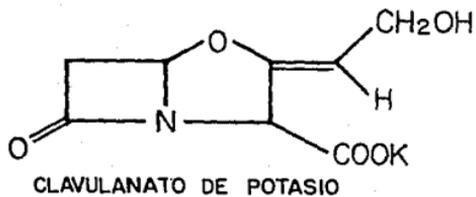


FIGURA 2

### C. EFFECTOS FARMACOLOGICOS

LA AMOXICILINA TIENE UNA ACTIVIDAD BACTERI-  
CIDA, COMO RESULTADO DE QUE SE ADHIERE A LAS PRO-  
TEÍNAS BACTERIANAS INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE LA  
PARED BACTERIANA.

EL ÁCIDO CLAVULÁNICO TIENE UNA DÉBIL ACTI-  
VIDAD ANTIBACTERIANA Y NO AFECTA EL MECANISMO DE  
ACCIÓN DE LA AMOXICILINA. ESTE ES UN INHIBIDOR  
"SUICIDA" DE LAS BETA-LACTAMASAS POR LO QUE PRE-  
VIENE LA INACTIVACIÓN DE LA AMOXICILINA.

EL EFECTO DE LA AMOXICILINA HA SIDO DEMOS-  
TRADO CONTRA ALGUNAS BACTERIAS GRAM (+) Y GRAM  
(-); SIN EMBARGO, EN AQUELLAS QUE TIENEN LA PRO-  
PIEDAD DE SINTETIZAR LAS ENZIMAS BETA-LACTAMASAS  
SE HA DEMOSTRADO QUE LA AMOXICILINA AL IGUAL QUE  
OTRAS PENICILINAS SINTÉTICAS NO LLEVAN A CABO SU  
EFECTO ANTIBACTERIANO POR SER DESTRUIDAS POR ÉS-  
TAS.

LA IMPORTANCIA DE LA ASOCIACIÓN DE ESTOS  
COMPONENTES ES EL EVITAR LA INACTIVACIÓN DE LA  
AMOXICILINA A TRAVÉS DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO Y ASÍ  
FACILITAR LA ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA PARED BACTE-  
RIANA (80).

#### **D. MECANISMO DE ACCION**

LA AMOXICILINA SE ADHIERE A LAS GLUCOPROTEÍNAS BACTERIANAS A NIVEL DE LA PARED CELULAR, POR LO TANTO INHIBE LA SÍNTESIS PROTEICA A ESTE NIVEL DE LAS BACTERIAS SUSCEPTIBLES.

EL ÁCIDO CLAVULÁNICO ES UN INHIBIDOR "SUICIDA" DE LAS BETA-LACTAMASAS POR LO TANTO PREVIENE LA INACTIVACIÓN DE LA AMOXICILINA.

#### **E. FARMACOCINETICA**

ESTE COMPUESTO SE ABSORBE BIEN POR VÍA ORAL, EL PICO SÉRICO OCURRE EN 2 HRS. SE DISTRIBUYE EN LÍQUIDO PLEURAL, PULMÓN, LÍQUIDO PERITONEAL Y ORINA. ADEMÁS LA AMOXICILINA SE DISTRIBUYE EN LÍQUIDO SINOVIAL, HÍGADO, PROSTATA, MÚSCULO, VESÍCULA, SECRECIÓN DEL OÍDO MEDIO, SENOS MAXILARES, ESPUTO Y SECRECIÓN BRONQUIAL.

EL COMPUESTO COMBINADO CRUZA LA BARRERA PLACENTARIA Y SE ENCUENTRA EN BAJAS CONCENTRACIONES EN LECHE MATERNA. SE UNE A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS MÍNIMAMENTE, EN EL SIGUIENTE PORCENTAJE, LA AMOXICILINA 20% Y ÁCIDO CLAVULÁNICO 30%.

LA AMOXICILINA SE METABOLIZA PARCIALMENTE, SE EXCRETA PRINCIPALMENTE POR LA ORINA (SECRECIÓN TUBULAR RENAL Y FILTRACIÓN GLOMERULAR) Y SE EXCRETA TAMBIÉN POR LECHE MATERNA.

EL ÁCIDO CLAVULÁNICO SE EXCRETA POR FILTRACIÓN GLOMERULAR; LA VIDA MEDIA DE LA AMOXICILINA EN ADULTOS SANOS ES DE UNA HORA Y MEDIA Y SE PROLONGA A SIETE HORAS Y MEDIA EN PACIENTES CON DAÑO RENAL. LA VIDA MEDIA DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO ES DE UNA HORA Y MEDIA EN ADULTOS SANOS Y SE PROLONGA A CUATRO HORAS Y MEDIA EN AQUELLOS CON AFECTIÓN RENAL.

ESTE COMPUESTO PUEDE REMOVERSE POR HEMODIÁLISIS Y ESCASAMENTE POR DIÁLISIS PERITONEAL.

#### **F. INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS**

EFFECTO BACTERICIDA SINERGISTA CUANDO SE USA CONCOMITANTEMENTE CON AMINOGLUCÓSIDOS CONTRA ALGUNOS ENTEROCOCOS Y STREPTOCOCOS DEL GRUPO B. CUANDO SE USA JUNTO CON EL ALOPURINOL, INCREMENTA LA INCIDENCIA DE RASH CUTÁNEO POR AMBAS DROGAS. EL PROBENECID BLOQUEA LA SECRECIÓN TUBULAR DE AMOXICILINA, INCREMENTANDO LAS CONCENTRACIONES SÉRI-

CAS; CUANDO SE UTILIZAN DOSIS ELEVADAS DE PENICILINAS INTERFIEREN CON LA SECRECIÓN TUBULAR DEL METOTREXATE, ESTO EVITA SU ELIMINACIÓN Y ASÍ PROLONGA LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS ELEVADAS DEL METOTREXATE (81).

## 6. TOXICIDAD

ESTOS SE OBSERVAN CON UNA FRECUENCIA DEL 0.7% AL 10%, SIENDO LOS SIGUIENTES A NIVEL GASTROINTESTINAL (DEBIDO A LA ABSORCIÓN DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO) COMO NÁUSEA, VÓMITO, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL Y COLITIS SEUDOMEMBRANOSA. ESTOS SUELEN OBSERVARSE SOBRE TODO EN NIÑOS EN COMPARACIÓN A LOS ADULTOS. A NIVEL GENITOURINARIO SE MANIFIESTAN CON UNA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA. A DOSIS ELEVADAS SE HAN REPORTADO ANECDÓTICAMENTE HEPATITIS Y UNA COLESTASIS TRANSITORIAS MANIFESTADAS CON AUMENTO DE LAS AMINOTRANSFERASAS, FOSFATASA ALCALINA Y LA DESHIDROGENASA LÁCTICA. ADEMÁS COMO YA ES CONOCIDO EL RIESGO DE SUPERINFECCIÓN BACTERIANA Y MICÓTICA, SIN EMBARGO, ESTO SE OBSERVA CON OTRAS FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS.

SOBRE EL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO SUELEN OBSERVARSE EOSINOFILIA, AUMENTO DE LAS PLAQUETAS, DE LOS NEUTRÓFILOS Y ANEMIA. EN RESUMEN, PODEMOS DECIR QUE LOS PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES DE ESTE COMPUESTO ES A NIVEL GASTROINTESTINAL Y ESTO DEBIDO ESPECIFICAMENTE AL ÁCIDO CLAVULÁNICO (81).

#### H. REACCIONES CUTANEAS AL ACIDO CLAVULANICO-AMOXICILINA

ESTAS SE OBSERVAN CON Poca FRECUENCIA, SIENDO ALGUNAS COMO RASH MACULOPAPULAR, URTICARIA, PRURITO Y REACCIÓN ANAFILÁCTICA, ERITEMA POLIMORFO Y ALGUNAS VECES EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

ESTOS PUEDEN SER CONTROLADOS CON ANTIHISTAMÍNICOS Y DESAPARECEN AL RETIRAR EL MEDICAMENTO (79).

#### I. USOS TERAPEUTICOS

- + INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES CAUSADAS POR S. AUREUS.
- + INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES OCASIONADAS POR H. INFLUENZAE, K. PNEUMONIAE, Y S. AUREUS.
- + OTITIS MEDIA CAUSADA POR H. INFLUENZAE
- + INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS POR E. COLI, KLEBSIELLA Y P. MIRABILIS.

SE HA DEMOSTRADO SENSIBILIDAD DE VARIAS BACTERIAS GRAM (+) Y GRAM (-) TANTO EN PACIENTES COMO PRUEBAS IN VITRO, SIN OBSERVARSE SIEMPRE UNA CORRELACIÓN IN VIVO E IN VITRO.

LA DOSIS EMPLEADA ES DE 20-50 MG/KG/DÍA EN MENORES DE 40 KILOS Y DE 250-500 MGS. CADA 8 HORAS EN ADULTOS. EXISTEN VARIAS FORMAS DE PRESENTACIÓN COMO EN SUSPENSIÓN Y TABLETAS, ASÍ COMO SOLUCIÓN INYECTABLE.

SUSPENSIÓN ORAL INFANTIL (125 MG AMOXICILINA Y 31.2 MG DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO).

SUSPENSIÓN ORAL JUNIOR (250 MG DE AMOXICILINA Y 62.5 MG DEL ÁC. CLAVULÁNICO).

TABLETAS (500 MG DE AMOXICILINA Y 125 MG DEL ÁC. CLAVULÁNICO).

SOLUCIÓN INYECTABLE (500 MG-1 GR DE AMOXICILINA Y 100-200 MG DEL ÁC. CLAVULÁNICO).

#### **J. USOS EN DERMATOLOGÍA**

HA SIDO EMPLEADO EN INFECCIONES CUTÁNEAS Y ANEXOS OCASIONADOS POR S. AUREUS Y OTROS AGENTES, LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO HA VARIADO DE 5-15 DÍAS (PROMEDIO 10 DÍAS). LA DOSIS EMPLEADA FUÉ DE LA FORMA DE TABLETAS A INTERVALOS DE 8 HRS (81).

## TERCERA PARTE

## I. INTRODUCCION.-

EL MICETOMA ES UNA DE LAS MICOSIS PROFUNDAS MÁS FRECUENTES EN NUESTRO PAIS, EL PRINCIPAL AGENTE RESPONSABLE SE DEBE A LA N. BRASILIENSIS. EL 95% DE LOS CASOS RESPONDEN A LA TERAPIA CONVENCIONAL Y/O A LA COMBINACIÓN DE AMIKACINA MÁS TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL; SIN EMBARGO, NECESITAN UN TIEMPO PROLONGADO DEL MISMO AÚN DESPUÉS DE LA CURACIÓN CLÍNICA Y MICOLÓGICA PARA EVITAR LAS RECIDIVAS. POR LO QUE HASTA EL MOMENTO ACTUAL, NO SE CUENTA CON ALGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO CURATIVO Y QUE NO NECESITE DE UNA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA.

ASI MISMO, EN AQUELLOS PACIENTES CON ALGÚN PROBLEMA ÓTICO, RENAL E INTOLERANCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS Y CON AFECCIÓN IMPORTANTE TANTO EN PROFUNDIDAD COMO EN EXTENSIÓN; HAY POCAS POSIBILIDADES DE CURACIÓN.

ELLO JUSTIFICA LA INVESTIGACIÓN DE NUEVOS PLANES DE TRATAMIENTO PARA EL MICETOMA CAUSADO POR NOCARDIA ESPECIES.

EN BASE AL REPORTE DE LA ACCIÓN POSITIVA IN VITRO DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA CONTRA NOCARDIA BRASILIENSIS Y NUESTRA EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS PRIMEROS DOS CASOS CON ESTA COMBINACIÓN; DESEAMOS CONOCER LA SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO E IN VIVO DE LA COMBINACIÓN DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA SOBRE NOCARDIA ESPECIES.

## II. OBJETIVOS.-

1. OBSERVAR SI LA COMBINACIÓN DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA PUEDE SER UN TRATAMIENTO EFECTIVO EN PACIENTES CON MICETOMA POR NOCARDIA SP.
2. PROBAR LA SENSIBILIDAD IN VIVO E IN VITRO DE VARIAS ESPECIES A ÉSTA COMBINACIÓN (NOCARDIA SP.).
3. OBTENER RESULTADOS PRELIMINARES PARA LLEVAR A CABO UN ESTUDIO DOBLE CIEGO CON EL ESQUEMA CONVENCIONAL Y MAYOR NÚMERO DE MUESTRA.
4. PROPONER UNA ALTERNATIVA EN PACIENTES EN LOS CUALES ESTÉ CONTRAINDICADO EL ESQUEMA CONVENCIONAL Y/O AMINOGLUCÓSIDOS.

### III. MATERIAL Y METODOS.-

#### A. POBLACIÓN Y MUESTRA

EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1º DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 1992, SE INCLUYERON 8 PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE MICETOMA CAUSADO POR NOCARDIA SP. QUE ACUDIERON AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S. Y QUE CUMPLIERON LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

#### B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

##### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-

1. PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS DE AMBOS SEXOS CON DIAGNÓSTICO DE MICETOMA CAUSADO POR NOCARDIA SP.
2. CORROBORACIÓN DEL AGENTE CAUSAL POR EXÁMEN DIRECTO, CULTIVO Y/O ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN CASO DE QUE FUERA NECESARIO.
3. MICETOMA EN CUALQUIER LOCALIZACIÓN CON Y SIN AFECCIÓN ÓSEA.

4. PACIENTES QUE ACEPTARON SER HOSPITALIZADOS Y ENTRAR AL PROTOCOLO.
5. AQUELLOS PACIENTES QUE HUBIESEN SIDO RESISTENTES AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL.
6. PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA DEL MICETOMA A PESAR DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO.
7. PACIENTES QUE NO RECIBIERON TRATAMIENTO ESPECÍFICO TRES MESES PREVIOS AL ESTUDIO.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-**

1. PACIENTES FEMENINAS EMBARAZADAS.
2. PACIENTES CON OTRA PATOLOGÍA.
3. PACIENTES CON MICETOMA CAUSADO POR OTROS AGENTES.
4. ENFERMOS QUE SE NEGASEN AL TRATAMIENTO.
5. ENFERMOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ESPECÍFICO Y CON RESPUESTA FAVORABLE TRES MESES PREVIOS AL ESTUDIO.
6. PACIENTES CON ALERGIA CONOCIDA A LA AMOXICILINA Y AL ÁCIDO CLAVULÁNICO.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.-**

1. PACIENTES QUE MANIFESTASEN SINTOMATOLOGÍA GASTROINTESTINAL SEVERA.
2. PACIENTES QUE NO TERMINASEN EL TRATAMIENTO.

**C. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

LOS PARÁMETROS DE VALORACIÓN FUERON:

**1) CLÍNICOS:**

- I) DEFORMACIÓN DE LA REGIÓN
- II) NÚMERO DE FÍSTULAS DE LA REGIÓN AFECTADA.
- III) NÚMERO DE FÍSTULAS ABIERTAS.
- IV) PORCENTAJE DE ACTIVIDAD DE LAS FÍSTULAS (NÚMERO DE FÍSTULAS ABIERTAS ENTRE EL NÚMERO TOTAL DE LAS MISMAS).

**2) MICOLÓGICOS:**

- I) PRESENCIA DE "GRANOS" EN EL EXAMEN DIRECTO.
- II) CONCENTRACIÓN DE "GRANOS":  
ESCASOS 1  
MODERADOS 2  
ABUNDANTES 3
- III) MODIFICACIÓN MORFOLÓGICA DEL "GRANO":  
\* "GRANO" INDEMNE  
\* "GRANO" FRAGMENTADO
- IV) CULTIVO

## 3) EFECTOS COLATERALES:

- I) DOLOR ABDOMINAL
- II) DIARREA
- III) OTROS

## 4) EXAMENES PARACLÍNICOS:

- I) BIOMETRÍA HEMÁTICA
- II) PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO.
- III) QUÍMICA SANGUÍNEA
- IV) EXAMEN GENERAL DE ORINA

## 5) RADIOLÓGICOS:

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE LA REGIÓN AFECTADA.

## I) ACTIVIDAD:

ESTADIO 1 (AUMENTO DE VOLÚMEN DE PARTES BLANDAS).

ESTADIO 2 (ENGROSAMIENTO DEL PERIÓSTIO Y OSTEOPOROSIS).

ESTADIO 3 (PERIÓSTIO RUGOSO "DESHILACHADO" O EN IMÁGEN DE "DIENTES DE SIERRA").

ESTADIO 4 (OSTEOFIBROSIS Y FORMACIÓN DE GEODOS).

ESTADIO 5 (OSTEOLISIS IMPORTANTE CON FRAGMENTACIÓN).

II) FORMACIÓN DEL SEUDOCALLO (REMEDIACIÓN).

III) RESOLUCIÓN ÓSEA.

ALGUNOS PARÁMETROS SE DETERMINARON CADA TRES SEMANAS, OTROS FUERON EVALUADOS SEMANALMENTE Y OTROS AL INICIO SOLAMENTE DEL ESTUDIO (SE ANEXA HOJA DEL CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. CUADRO 1).



#### D. PROCEDIMIENTO

PREVIA FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, LOS PACIENTES FUERON HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y SE LES REALIZÓ LO SIGUIENTE:

- 1) SE INICIÓ CON UNA HISTORIA CLÍNICA COMPLETA.
- 2) EXAMEN DIRECTO DE UNA DE LAS LESIONES.
- 3) CULTIVO.
- 4) ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO (EN CASO DE QUE FUERA NECESARIO ES DECIR, CUANDO EL EXAMEN DIRECTO NO APORTE DATOS, PERO QUE CLÍNICAMENTE CORRESPONDA).
- 5) ESTUDIO RADIODIAGNÓSTICO (DE LA ZONA AFECTADA, PARA DETERMINAR EL GRADO DE AFECCIÓN ÓSEA O DEL PARÉNQUIMA CORRESPONDIENTE).
- 6) EXAMENES PARACLÍNICOS (BIOMETRÍA HEMÁTICA, QUÍMICA SANGUÍNEA, PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y EXAMEN GENERAL DE ORINA).
- 7) VALORACIÓN CLÍNICA (SE REALIZÓ CON UNA CÁMARA CANON A-100. SE UTILIZÓ ROLLO DE DIAPOSITIVA FUJICHROME ASA 100 A COLOR. SE TOMARON FOTOGRAFÍAS).

FÍAS DEL ÁREA AFECTADA, UNA PANORÁMICA Y OTRA DE ACERCAMIENTO. ADEMÁS, SE VALORARON LAS VARIABLES CLÍNICAS, SOBRE TODO EL PERÍMETRO DE LA REGIÓN AFECTADA).

POSTERIORMENTE, SE INICIÓ EL TRATAMIENTO CON ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA A UNA DOSIS DE 375 MG DEL ÁC. CLAVULÁNICO Y 1.5 GR DE AMOXICILINA POR VÍA ORAL, DIVIDIDO EN TRES DOSIS AL DÍA. EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES FUÉ DE 15 SEMANAS CON LA MEDICIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS, MICOLÓGICOS, RADIOLÓGICOS, PARACLÍNICOS Y EFECTOS COLATERALES CADA TRES SEMANAS. AL TERMINAR EL PERÍODO DE LAS 15 SEMANAS SE SUSPENDIÓ EL TRATAMIENTO Y SE VALORÓ CON LAS MEDICIONES CORRESPONDIENTES.

ADEMÁS, COMO PARTE COMPLEMENTARIA SE TOMARON LAS MUESTRAS DE CADA PACIENTE Y SE REALIZÓ EL EXAMEN DIRECTO, CULTIVO Y SE PROBÓ LA SENSIBILIDAD IN VITRO DE CADA CEPA A LA COMBINACIÓN DEL ÁC. CLAVULÁNICO-AMOXICILINA, ASÍ COMO A LA AMIKACINA POR MEDIO DE SENSIDISCOS.

#### IV. RESULTADOS.-

##### ANÁLISIS DE RESULTADOS

##### A. ESTUDIO CLÍNICO.-

- SE ESTUDIARON 8 PACIENTES CON MICETOMA OCASIONADO POR MOCARDIA SP.

- EDAD: FLUCTUÓ ENTRE LOS 25 Y 62 AÑOS, CON UNA MEDIA DE 43.5 AÑOS, CON PREDOMINIO EN UN 50% ENTRE LA 3ª Y 4ª DÉCADA DE LA VIDA.

- OCUPACIÓN: 8 PACIENTES CAMPESINOS (100%). SEIS PACIENTES ESTABAN INACAPACITADOS POR SU ENFERMEDAD.

- TOPOGRAFÍA: CUATRO PACIENTES (50%) PRESENTAN EL MICETOMA EN DIFERENTES SEGMENTOS DEL TRONCO, DOS EN CARA ANTERIOR DE TÓRAX, UNO EN LA REGIÓN DORSOLUMBAR Y UNO EN LA REGIÓN AXILAR IZQUIERDA; LOS CUATRO PACIENTES RESTANTES PRESENTARON LA AFECCIÓN EN LAS EXTREMIDADES EN FORMA UNILATERAL EN LA SIGUIENTE PROPORCIÓN, UNO CON LOCALIZACIÓN DEL BRAZO IZQUIERDO, OTRO CON AFECCIÓN DE RODILLA IZQUIERDA Y LOS DOS PACIENTES RESTANTES CON LOCALIZACIÓN EN CARA ANTERIOR DE PIERNA DERECHA Y TOBILLO DERECHO RESPECTIVAMENTE.

- PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN: CUATRO PACIENTES (50%) PRESENTARON LA AFECCIÓN MÁS ALLÁ DEL ÓRGANO CUTÁNEO CON LA SIGUIENTE PROPORCIÓN, LOS DOS PACIENTES CON AFECCIÓN TORÁCICA TUVIERON AFECCIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR Y EL OTRO UNA REACCIÓN PLEURAL SUBYACENTE, OTRO PACIENTE CON LESIÓN DEL BRAZO IZQUIERDO PRESENTÓ TRIPLE FRACTURA DEL HÚMERO IPSILATERAL Y UNO CON LOCALIZACIÓN EN LA RODILLA IZQUIERDA PRESENTÓ GRAN DESTRUCCIÓN ÓSEA.

- AGENTE CAUSAL: SEIS PACIENTES (75%) FUERON OCASIONADOS POR NOCARDIA BRASILIENSIS, UN PACIENTE (12.5%) CAUSADO POR NOCARDIA CAVIAE Y EL RESTANTE POR NOCARDIA ASTEROIDES.

- EVOLUCIÓN: EL INICIO DEL PADECIMIENTO FUE DESDE UNO HASTA OCHO AÑOS, CON UN PROMEDIO DE 4.5 AÑOS CON EL SIGUIENTE PORCENTAJE:

- 2 PACIENTES (25%)= UN AÑO DE EVOLUCIÓN
- 2 PACIENTES (25%)= DOS AÑOS DE EVOLUCIÓN
- 1 PACIENTE (12.5%)= TRES AÑOS DE EVOLUCIÓN
- 1 PACIENTE (12.5%)= SEIS AÑOS DE EVOLUCIÓN
- 2 PACIENTES (25%)= OCHO AÑOS DE EVOLUCIÓN

-TRATAMIENTOS ANTERIORES: SEIS PACIENTES (75%) NO RECIBIERON TRATAMIENTO ESPECÍFICO ALGUNO PREVIO AL ESTUDIO, NO OBSTANTE, DOS PACIENTES (25%) RECIBIERON TRATAMIENTO ESPECÍFICO A BASE DE DAPSONE, TRIMETROPRIM-SULFAMETOXAZOL Y TRES CICLOS DE AMIKACINA UNOS MESES ANTES AL ESTUDIO SIN RESPUESTA ALGUNA; ES DECIR, SE CATALOGARON COMO "RESISTENTES" AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL. LAS CARACTERÍSTICAS DE ESTOS DOS PACIENTES FUÉ LA SIGUIENTE, UN PACIENTE CON EL MICETOMA TORACOPULMONAR OCASIONADO POR H. CAVIAE Y EL OTRO CON UN MICETOMA EN LA REGIÓN DE LA RODILLA IZQ. CON COMPROMISO ÓSEO IMPORTANTE CAUSADO POR H. BRASILIENSIS.

- ESTUDIOS DE LABORATORIO: NO SE REPORTARON ALTERACIONES EN NINGÚN PACIENTE.

- EFECTOS ADVERSOS: SOLO TRES PACIENTES (37.5%) PRESENTARON EFECTOS COLATERALES COMO DOLOR ABDOMINAL Y NÁUSEA, LOS CUALES DESAPARECIERON AL RECIBIR UN ANTAGONISTAS H<sub>2</sub> (CIMETIDINA) EXCEPTO EN UN PACIENTE EN EL CUAL FUÉ NECESARIO SUSPENDER EL TRATAMIENTO A LAS DOCE SEMANAS. CABE LA PENA SEÑALAR QUE ESTOS EFECTOS SE OBSERVARON A PARTIR DE LA SEXTA SEMANA DEL TRATAMIENTO.

- SEGUIMIENTO: DE LOS OCHO PACIENTES ESTUDIADOS SÓLO 5 PACIENTES (62.5%) TERMINARON EL TRATAMIENTO COMPLETO, YA QUE DE LOS TRES PACIENTES (37.5%) RESTANTES; UNO SE SUSPENDIÓ EL TRATAMIENTO A LAS 12 SEMANAS POR PRESENTAR DOLOR ABDOMINAL, OTRO ABANDONÓ EL TRATAMIENTO A LAS NUEVE SEMANAS Y EL OTRO SE SUSPENDIÓ EL MISMO A LAS 9 SEMANAS POR NO OBSERVAR MEJORÍA, SI NO LA APARICIÓN DE MÁS FÍSTULAS.

SE OBSERVÓ CURACIÓN CLÍNICA EN 5/8 PACIENTES (62.5%) CON LA NEGATIVIZACIÓN DEL EXAMEN DIRECTO QUE VARIÓ DE 6 A 9 SEMANAS (LOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE ESTOS PACIENTES FUERON N. BRASILIENSIS Y N. CAVIAE ). TRES PACIENTES DE LOS OCHO ESTUDIADOS (37.5%) PRESENTARON SÓLO MEJORÍA CLÍNICA (LAS CEPAS CORRESPONDIENTES FUERON DE N. ASTEROIDES Y N. BRASILIENSIS ).

EN LA GRAFICA 1. SE PUEDE APRECIAR LA ACTIVIDAD CLÍNICA DE LOS OCHO PACIENTES ESTUDIADOS, ESTO DETERMINADO POR EL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD CLÍNICA ESTIMADO POR EL NÚMERO DE FÍSTULAS ABIERTAS ENTRE EL NÚMERO TOTAL DE LAS MISMAS.

ES EVIDENTE UNA DISMINUCIÓN PAULATINA DEL PORCENTAJE DE ACTIVIDAD EN TODOS LOS PACIENTES CON CURACIÓN COMPLETA A LAS 15 SEMANAS EN 5/8 (62.5%), EXCEPTO EN 3/8 (37.5%) LOS CUALES NO TERMINARON EL TRATAMIENTO PERO SE OBSERVÓ UNA DISMINUCIÓN HASTA UN 36.6% DE ACTIVIDAD CLÍNICA.

EN LA GRAFICA 2. SE OBSERVA LA CORRELACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD CLINICA ANTERIORMENTE SEÑALADA Y LA ACTIVIDAD MICOLÓGICA EXPRESADA POR LA PRESENCIA DE "GRANOS" AL EXAMEN DIRECTO. LOS VALORES SEÑALADOS SON EL PROMEDIO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS DURANTE EL SEGUIMIENTO TERAPÉUTICO. EN ÉSTA, SE APRECIA UNA DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD CLÍNICA MÁS IMPORTANTE QUE LA MICOLÓGICA HASTA UN 40% A LA SEXTA SEMANA DEL TRATAMIENTO, CON DISMINUCIÓN GRADUAL DE AMBAS HASTA LAS 15 SEMANAS.

DE LOS CINCO PACIENTES QUE PRESENTARON CURACIÓN CLÍNICA A LAS 15 SEMANAS DEL TRATAMIENTO; EN DOS SE CONFIRMÓ LA CURACIÓN DEL PARÉNQUIMA PULMONAR Y EN OTROS DOS DEL TEJIDO ÓSEO POR EL SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO. (Foto 1-12).

LOS DOS PACIENTES CATALOGADOS COMO RESISTENTES A OTROS TRATAMIENTOS PRESENTARON CURACIÓN CLÍNICA, MICOLÓGICA Y RADJOLÓGICA. (FOTO 1-4 Y 9-12).

LA VALORACIÓN POSTERIOR AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO FUÉ LA SIGUIENTE:

1/5 PRESENTÓ RECIDIVA A LOS 3 MESES.

4/5 NO PRESENTARON RECIDIVA EN UN SEGUIMIENTO DE HASTA 12 MESES POSTRATAMIENTO.

#### B. ESTUDIO MICOLÓGICO.-

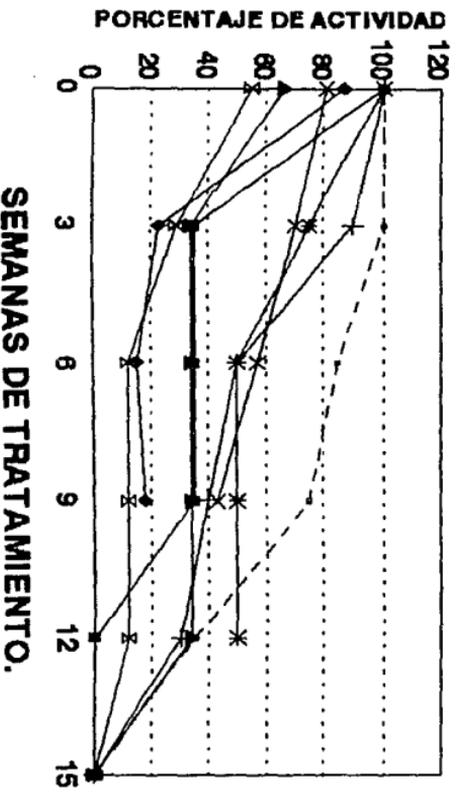
SE REALIZÓ LA SENSIBILIDAD IN VITRO DE LAS 8 CEPAS CORRESPONDIENTES AL ÁC. CLAVULÁNICO-AMOXICILINA Y A LA AMIKACINA EN FORMA COMPARATIVA. POR MEDIO DE LOS SENSIDISCOS YA PREPARADOS DE AMBOS PRODUCTOS.

EN LA GRAFICA 3. SE PUEDE OBSERVAR LA SENSIBILIDAD DE CADA CEPA A AMBOS PRODUCTOS, EXPRESADA EN CMS. DEL HALO INHIBITORIO PROVOCADO. ES EVIDENTE QUE LAS TRES ESPECIES DE NOCARDIA PRESENTARON UN HALO INHIBITORIO MAYOR AL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA EN COMPARACIÓN A LA AMIKACINA, EXCEPTO UNA CEPA CORRESPONDIENTE A N. BRASILIENSIS, QUE CLINICAMENTE FUÉ RESISTENTE A LA AMIKACINA Y QUE RESPONDIÓ FAVORABLEMENTE AL ÁC. CLAVULÁNICO-AMOXICILINA, MOSTRÓ MAYOR SENSIBILIDAD A LA AMIKACINA.

EN LA GRAFICA 4. SE APRECIA LA SENSIBILIDAD PROMEDIO DE LAS 8 CEPAS DE NOCARDIA SP. LA CUAL FUÉ DE CUATRO CMS. PARA EL ÁC. CLAVULÁNICO COMPARADO CON LOS TRES CMS. INHIBITORIOS DE LA AMIKACINA (Foto 13 y 14).

LOS CUADROS 2, 3 Y 4 ESQUEMATIZAN DE UNA MANERA PRÁCTICA LAS CARACTERÍSTICAS DE CADA PACIENTE, CON EL AGENTE ETIOLÓGICO.

# ACTIVIDAD CLINICA DE LOS PACIENTES CON MICETOMA.

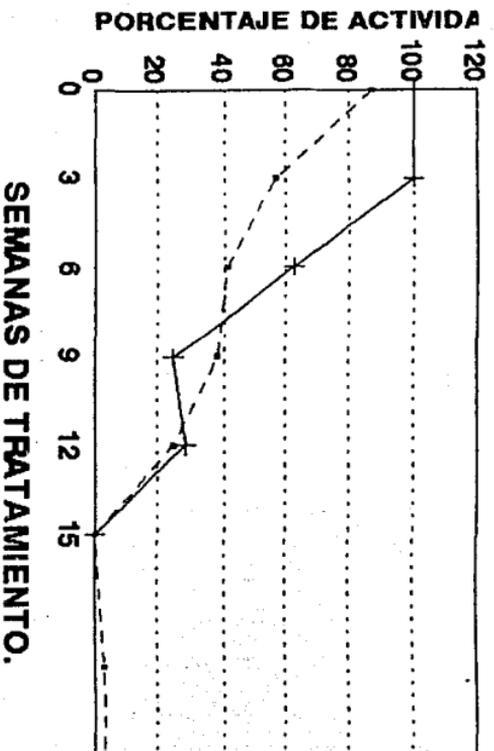


- PACIENTE 1.
- + PACIENTE 2.
- \* PACIENTE 3.
- ◆ PACIENTE 4.
- \* PACIENTE 5.
- ◆ PACIENTE 6.
- ◆ PACIENTE 7.
- ◆ PACIENTE 8.

SUSPENSION DEL TX  
PAC. 3, 5, Y 6.

GRAFICA 1.

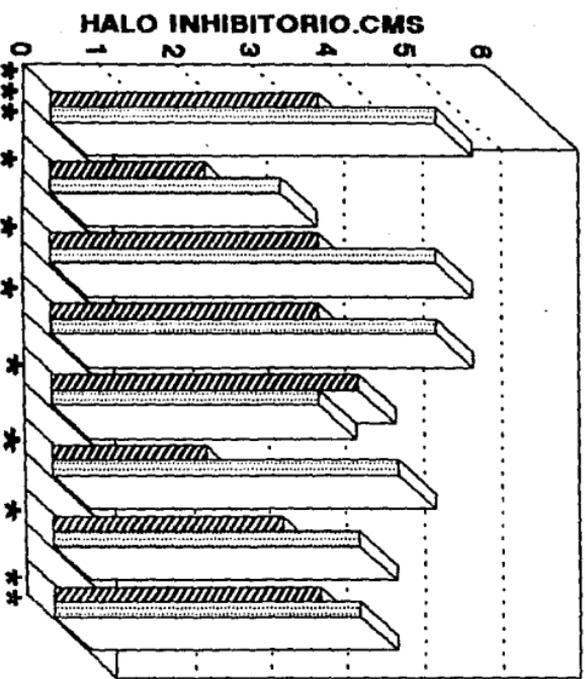
# CORRELACION CLINICO-MICOLOGICA PROMEDIO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA.



- - CLINICO  
+ MICOLOGICO.

GRAFICA 2.

**SENSIBILIDAD IN VITRO DE NOCARDIA SP.  
A LA AMIKACINA Y AL ACIDO CLAVULANICO-AMOXICILINA.**

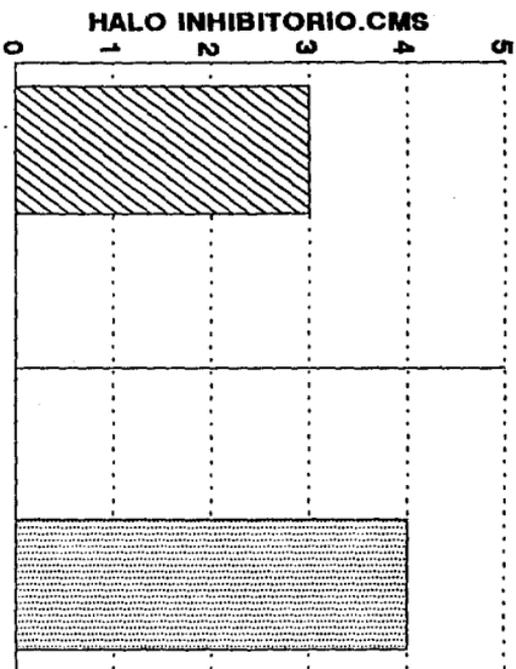


**GRAFICA 3.**

 AMIKACINA  
 AC. CLAVULANICO-AMOX.

- \* N. BRASILIENSIS
- \*\* N. CAVIAE
- \*\*\* N. ASTEROIDES

**SENSIBILIDAD PROMEDIO DE LAS CEPAS DE NOCARDIA SP.  
A LA AMIKACINA Y AL ACIDO CLAVULANICO-AMOXICILINA.**



**GRAFICA 4.**

\* SE TRATARON OCHO PACIENTES CON DX. DE NICETOMA CAUSADO POR NOCAROIA SP.  
 CON LAS SIGUIENTES CARACTERISTICAS. -

NOMBRE	EDAD	LOCALIZACION	AGENTE	ANTECEDENTE	EVOLUCION TX.
ALFONSO	5/A.	RODILLA IZQ. CON AFECCIÓN ÓSEA.	<u>N. BRASILL-</u> <u>ENSIS</u>	RESISTENTE DDS, SMX-TMP AMIKACINA	ED. (-) 6 SEM. CURACIÓN CLIN. 18 SEM.
ANICETO	25/A.	TORACOPULMONAR	<u>N. CAVIAE</u>	RESISTENTE DDS, SMX-TMP AMIKACINA	ED. (-) 8 SEM. CURACIÓN CLIN. 15 SEM.
SAMUEL	48/A.	BRAZO IZQ. CON TRIPLE FRACTU- RA DEL HÚMERO	<u>N. BRASILL-</u> <u>ENSIS</u>	SIN TX.	ED. (-) 8 SEM. CURACIÓN CLIN. 3-6 MESES

CUADRO 2.

\* CONTINUACIÓN. -

HOMBRE	EDAD	LOCALIZACION	AGENTE	ANTECEDENTE	EVOLUCION TX.
SALVADOR	48A.	DORSOLUMBAR	N. ASTEROI DES	SIN TX.	MEJORIA 12 SEM SE SUSPENDE POR EFECTOS COLATERALES.
EZEQUIEL	29A.	TOBILLO DER.	N. BRASILLI- ENSIS	SIN TX.	ED. (-) 9 SEM CLIN. 15 SEM. RECIDIVA 12 SEM POSTX.
FRANCISCO	38A.	PIERNA DER.	N. BRASILLI- ENSIS	SIN TX.	MEJORIA 9 SEM. "RESISTENTE"

CUADRO.3

\* CONTINUACION. -

NOMBRE	EDAD	LOCALIZACION	AGENTE	ANTECEDENTE	EVOLUCION TX.
CIRO	25A.	AXILA IZQ.	<u>N. BRASJ-</u> <u>LIENSIS.</u>	SIN TX.	MEJORIA 12 SEM. ABANDONÓ TX.
YUCUNDO	62A.	TORACO-PLEURAL	<u>N. BRASJ-</u> <u>LIENSIS.</u>	SIN TX.	ED. (-) 6 SEM. CURACIÓN CLIN. 15 SEM.

CUADRO 4.

## CONCLUSIONES

1. LOS PACIENTES CON MICTOMA CAUSADO POR NOCARDIA SP. PRESENTARON UNA RESPUESTA FAVORABLE A LA COMBINACIÓN DE ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA A UNA DOSIS DE 375 MG DE ÁC. CLAVULÁNICO Y 1.5 GR DE AMOXICILINA POR VÍA ORAL, DIVIDIDO EN TRES DOSIS AL DÍA POR 15 SEMANAS DEL TRATAMIENTO.
2. SE OBSERVÓ EXCELENTE RESPUESTA EN PACIENTES CON MICTOMA OCASIONADO POR NOCARDIA SP. RESISTENTE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O A LA AMIKACINA.
3. SE EVIDENCIÓ UNA RESOLUCIÓN COMPLETA EN AQUELLOS CASOS CON AFECCIÓN ÓSEA Y PULMONAR.
4. LA RESPUESTA TERAPÉUTICA SE CONSIDERÓ MEJOR EN CASOS RESISTENTES EN COMPARACIÓN A LOS CASOS NO TRATADOS PREVIAMENTE.
5. EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS NO SE OBSERVARON RECIDIVAS A PESAR DE NO CONTINUAR CON TRATAMIENTO ALGUNO.
6. LA TOLERANCIA AL MEDICAMENTO FUÉ BUENA YA QUE CLÍNICAMENTE LOS EFECTOS OBSERVADOS FUERON NÁUSEA Y DOLOR EPIGÁSTRICO QUE DESAPARECIERON AL INGERIR EL MEDICAMENTO CON ALIMENTOS. SOLO EN UN CASO REQUIRIÓ LA SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO.

7. EL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA TUVO ACCIÓN IN VIVO E IN VITRO CONTRA TODAS LAS ESPECIES DE NOCARDIA (N. BRASILIENSIS, N. CAVIAE Y N. ASTEROIDES).
8. LA SENSIBILIDAD DE LAS CEPAS DE NOCARDIA AL ÁC. CLAVULÁNICO-AMOXICILINA FUÉ MAYOR QUE LA OBSERVADA PARA LA AMIKACINA, EN EL 87.5% DE LOS PACIENTES.
9. NO SE OBSERVÓ UNA CORRELACIÓN CLINICO-MICOLÓGICA EN EL 100% DE LOS CASOS.
10. EL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA REPRESENTA UNA BUENA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE MICETOMAS POR NOCARDIA SP. SOBRE TODO EN CASOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O AMIKACINA, ASÍ COMO EN CASOS CON AFECCIÓN ÓSEA Y PULMONAR Y CASOS DONDE EXISTA ALGUNA CONTRAINDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O AMIKACINA.

## RESUMEN

SE REALIZÓ UN ESTUDIO CON 8 PACIENTES CON MICETOMA CAUSADO POR TODAS LAS ESPECIES DE NOCARDIA (N. BRASILIENSIS, N. CAVIAE Y N. ASTEROIDES) QUE FUERON TRATADOS CON UNA MONOTERAPIA A BASE DE ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA POR VÍA ORAL A DOSIS DE 375 MG DEL ÁC. CLAVULÁNICO Y 1.5 GR DE AMOXICILINA, REPARTIDOS EN TRES DOSIS AL DÍA DURANTE 15 SEMANAS, CON EL OBJETIVO DE VALORAR LA RESPUESTA, TOLERANCIA Y POSIBLE ABSORCIÓN DE ESTE MEDICAMENTO.

SE DEMOSTRÓ QUE EL TRATAMIENTO CON ÁC. CLAVULÁNICO-AMOXICILINA TIENE UNA ACCIÓN FAVORABLE EN AQUELLOS CASOS DE MICETOMA OCASIONADOS POR NOCARDIA SP., CON UNA RESPUESTA MÁS FAVORABLE EN CASOS DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O AMIKACINA, COMPARADOS CON PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE. ADEMÁS SE EVIDENCIÓ LA EXCELENTE RESPUESTA EN CASOS CON AFECCIÓN PROFUNDA COMO A NIVEL ÓSEO Y PULMONAR CON RESOLUCIÓN COMPLETA.

LA SENSIBILIDAD IN VIVO DE TODAS LAS ESPECIES DE NOCARDIA SE OBSERVÓ CORRELACIONÁNDOLA CON LA CICATRIZACIÓN DE LAS FÍSTULAS EXISTENTES, SIN EMBARGO, LA CURACIÓN CLÍNICA Y MICOLÓGICA SE OBSERVÓ EN 5/8 PACIENTES (62.5%) Y SÓLO MEJORA EN 3/8 PACIENTES (37.5%) DEBIDO

A LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO POR PRESENTAR EFECTOS COLATERALES, OTRO POR ABANDONO DEL TRATAMIENTO Y POR ÚLTIMO, OTRO POR NO PRESENTAR UNA MEJORÍA PAULATINA A PARTIR DE LA NOVENA SEMANA.

LA TOLERANCIA AL MEDICAMENTO FUÉ BUENA, SOLO EN UN PACIENTE FUÉ NECESARIO LA SUSPENSIÓN POR LA RAZÓN ANTERIORMENTE SEÑALADA, ADEMÁS ESTOS EFECTOS COLATERALES SON PRINCIPALMENTE A NIVEL GASTROINTESTINAL (DOLOR EPIGÁSTRICO, NÁUSEA) QUE DESAPARECEN AL INGERIR EL MEDICAMENTO CON LOS ALIMENTOS Y/O ASOCIARLO CON UN ANTAGONISTA H<sub>2</sub>.

EN CUANTO A LA CONDUCTA AL FINALIZAR EL ESQUEMA DE 15 SEMANAS, NO SE OBSERVARON RECIDIVAS EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES, 4/5 (80%) DE LOS CASOS EN UN SEGUIMIENTO QUE VARIÓ DE 1 HASTA 12 MESES, INCLUYENDO A LOS DOS CASOS RESISTENTES A LA TERAPIA CONVENCIONAL Y/O AMIKACINA ASÍ COMO CON AFECCIÓN A NIVEL PULMONAR Y ÓSEO.

LA NEGATIVIZACIÓN DEL EXAMEN DIRECTO VARIÓ DE 6 A 9 SEMANAS EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES CURADOS.

LA SENSIBILIDAD IN VITRO DE TODAS LAS ESPECIES DE H. CARDIA (H. BRASILIENSIS, H. CAVIAE Y H. ASTEROIDES) FUÉ MAYOR AL ÁCIDO CLAVULÁNICO COMPARADA CON LA OBSERVADA PARA LA AMIKACINA. UNA VEZ MÁS SE OBSERVÓ QUE NO EXISTE UNA CORRELACIÓN CLINICO-MICOLÓGICA EN LA SENSIBILIDAD DE

LAS CEPAS DE NOCARDIA SP. AL MEDICAMENTO.

POR ÚLTIMO, QUIERO HACER MENCIÓN QUE EN AQUELLOS CASOS DE MICETOMA CAUSADO POR NOCARDIA SP. (INCLUYENDO LAS TRES ESPECIES) QUE PRESENTEN RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O A LA AMIKACINA, LOS CUALES AFORTUNADAMENTE SON ESCASOS, LA ÚNICA POSIBILIDAD HASTA EL MOMENTO ES LA COMBINACIÓN DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO-AMOXICILINA, QUE EN ESTE ESTUDIO PIONERO EN EL MUNDO ESTANDARIZAMOS LA DOSIS DE 375 MG. DEL ÁCIDO CLAVULÁNICO Y 1.5 GR. DE AMOXICILINA POR VÍA ORAL DIVIDIDO EN TRES DOSIS Y POR UN TIEMPO DE 15 SEMANAS; EL CUAL ES EL TIEMPO MÁXIMO DE LOS TRES CICLOS DE AMIKACINA, QUE EN LA ACTUALIDAD OCUPA UN LUGAR MUY IMPORTANTE EN EL TRATAMIENTO DE MICETOMAS POR ACTINOMICETOS.

ADEMÁS, EN AQUELLOS PACIENTES CON MICETOMA POR NOCARDIA SP. EN LOS CUALES EXISTA ALGUNA CONTRAINDICACIÓN PARA EL USO DEL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y/O A AMIKACINA, YA SEA POR DAÑO RENAL, ÓTICO, ETC.

ES DESEABLE QUE ESTUDIOS POSTERIORES EVALUÉN SU UTILIDAD POR LA VÍA PARENTERAL (ACTUALMENTE EXISTENTE EN NUESTRO PAÍS) Y EN OTROS AGENTES QUE COMPARTAN LAS MISMAS CARACTERÍSTICAS DE LA NOCARDIA SP.

## ICONOGRAFIA

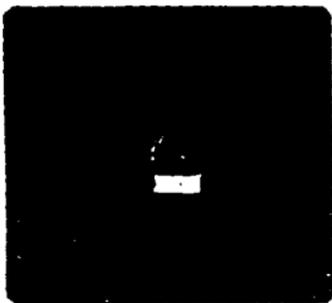


FOTO 1.- MICETOMA POR  
N. CAVIAE "RESISTENTE AL  
TX. CONVENCIONAL" (INICIO)



FOTO 2.- CICATRIZACIÓN A  
LAS 15 SEMANAS.



FOTO 3.- MISMO PACIENTE CON  
AFECCIÓN PULMONAR (INICIO)



FOTO 4.- RESOLUCIÓN TOTAL  
A LAS 15 SEMANAS.



FOTO 5.- MICETOMA DEL BRAZO  
POR M. BRASILIENSIS (INICIO)



FOTO 6.- CICATRIZACIÓN DE  
LAS FÍSTULAS A LAS 20 SEM.



FOTO 7.- MISMO PACIENTE CON  
TRIPLE FRACTURA DEL HÚMERO  
(INICIO)



FOTO 8.- RESOLUCIÓN COMPLETA  
A LAS 20 SEMANAS.

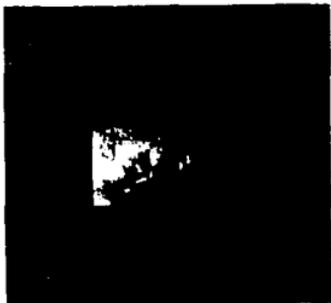


FOTO 9.- MICETOMA POR N. BRA  
SILIENSIS "RESISTENTE AL TX.  
CONVENCIONAL" (INICIO)



FOTO 10.- CICATRIZACIÓN COM  
PLETA A LAS 18 SEMANAS.



FOTO 11.- MISMO PACIENTE CON  
OSTEOLÍISIS (INICIO)



FOTO 12.- REMODELACIÓN ÓSEA  
A LAS 18 SEMANAS.



FOTO 13.- HALO INHIBITORIO  
DE LA CEPA DE NOCARDIA A LA  
AMIKACINA.

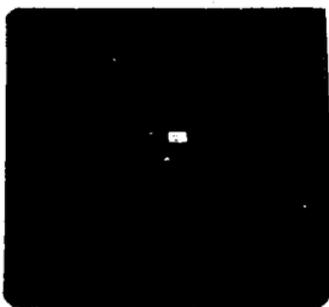


FOTO 14.- HALO INHIBITORIO  
DE LA MISMA CEPA AL ÁC. CLA  
VULÁNICO-AMOXICILINA.

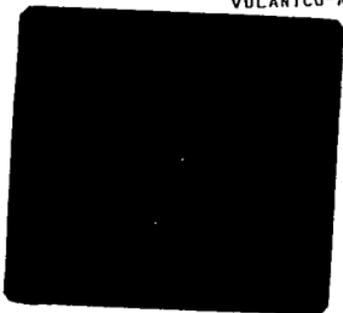


FOTO 15.- COLONIAS DE N.  
CAVIAE Y BRASILIENSIS.

## BIBLIOGRAFIA

1. MAHGOUB, F.S. MYCETOMA. LONDRES. HEINEMAN MED. BOOKS LTD. 1973.
2. PANTALEÓN, M.: MICETOMAS EN MORELOS. TESIS DE POSGRADO H.G.M. MÉXICO, 1991.
3. MAGAÑA-LOZANO, M. LOS MICETOMAS. REV. MÉD. HOSP. GEN. MÉX. 1985, VOL. 47 NUM. 18: 527-541.
4. SAÚL, A.: MICOSIS PROFUNDAS, MICETOMA. LECCIONES DE DERMATOLOGÍA. 10ª EDICIÓN. MÉXICO: MÉNDEZ CERVANTES. 1985; 129-139.
5. LEÓN, G.: LOS MICETOMAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. TESIS DE POSGRADO H.G.M. MÉXICO, 1983.
6. BONIFAZ, A.: MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA. MÉXICO: MÉNDEZ CERVANTES. 1990; 135-156.
7. ROMO, X. CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA NOCARDIOSIS. REV. MÉD. HOSP. GEN. MÉX. 1944, VOL. 7: 119-136.
8. WELSH, O.: MYCETOMA. CURRENT CONCEPTS IN TREATMENT. INT. J DERMATOL. 1991; 30 (6): 387-398.
9. ALDERSON G, GOODFELLOW M. CLASSIFICATION AND IDENTIFICATION OF ACTINOMYCETES CAUSING MYCETOMA. IN: MEMORIAS DEL 1ER SIMPOSIO INTERNACIONAL DE MYCETOMAS, BARQUISIMETO, VENEZUELA, 1978. MÉRIDA, VENEZUELA: EDITOREAL VENEZOLANA C.A., 1986: 179- 205.

10. GREEN WO JR, ADAMS TE. MYCETOMA IN THE UNITED STATES. AM. J CLIN PATHOL. 1964; 3: 230- 233.
11. AVRAM A, HATHMANN D. QUELQUES ASPECTS CONCERNANT L'OS-  
TEITE MYCETOMIQUE A PROPOS D'UNE ÉTUDE SUR 23 CAS ROU-  
MAINS. MYKOSEN. 1968; 11: 711- 717.
12. MORGANTI L. MYCETOMA IN EUROPE. IN: MEMORIAS DEL 1ER  
SIMPOSIO INTERNACIONAL DE MICETOMAS, BARQUISIMETO, VE-  
NEZUELA, 1978. MÉRIDA, VENEZUELA: EDITOREAL VENEZOLA-  
NA C.A., 1986; 370- 387.
13. ANDLEIGH HS. MYCETOMA FOOT. INDIAN J DERMATOL. 1966;  
11: 45-47.
14. MAHGOUB ES. MYCOSES OF THE SUDAN. TRANS R SOC TROP MED  
HYG. 1977; 71: 184-188.
15. BORELI D. ESQUEMA DE MICOLOGÍA MÉDICA Y SUS PRINCIPALES  
AGENTES EN VENEZUELA. 1962; 3: 230- 233.
16. GONZÁLEZ-OCHOA A. MYCETOMA. IN: CLINICAL TROPICAL DERMA-  
TOLOGY. OXFORD: BLACKWELL, 1975: 24- 29.
17. BUOT G, LAVALLE P, MARIAT F, ET AL. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIC  
DES MYCÉTOMES AU MEXIQUE A PROPOS DE 502 CAS. BULL SOC  
PATHOL EXOT FILIALES 1987; 80: 329- 339.
18. LÓPEZ MR, MÉNDEZ TR, LAVALLE P, ET AL. EPIDEMIOLOGÍA  
DEL MICETOMA EN MÉXICO. IN: MEMORIAS DEL SEGUNDO SYMPO-  
SIUM INTERNACIONAL DE MICETOMA. TAXCO MÉXICO. LAVALLE P,  
ED. MÉXICO DF (IN PRESS).

19. LACAZ C DA S. MYCETOMAS EN BRASIL. IN: MEMORIAS DEL 1ER SIMPOSIO INTERNACIONAL DE MYCETOMAS, BARQUISIMETO, VENEZUELA, 1978. MÉRIDA, VENEZUELA: EDITOREAL VENEZOLANA C.A., 1986: 305- 328.
20. WATANABE S, YAMADA M, HIRONAGA M. SKIN DISEASES CAUSED BY ACTINOMYCETES. JPN J MED MYCOL. 1976; 17: 120- 126.
21. TIGHT RR, BARTLETT MS. ACTINOMYCETOMA IN THE UNITED STATES. REV INFECT DIS. 1981; 3: 1139- 1150.
22. AJELLO L. MYCETOMAS IN THE UNITED STATES: A CRITICAL REVIEW. IN: MEMORIAS DEL 1ER SIMPOSIO INTERNACIONAL DE MYCETOMAS, BARQUISIMETO, VENEZUELA, 1978. MÉRIDA, VENEZUELA: EDITOREAL VENEZOLANA C.A., 1986: 252-281.
23. WELSH O. MYCETOMA IN CHILDREN. IN: PEDIATRIC DERMATOLOGY, MODERN PROBLEMS IN PAEDRIATICS. BASEL: KARGER, 1975; 17: 248-253.
24. MAGAÑA M. MYCETOMA. INT J DERMATOL. 1984; 23:221-236.
25. WELSH O, LÓPEZ R. MYCETOMAS CON DISEMINACIÓN PULMONAR MED CUTAN IBERO LAT AM. 1985; 13:517-523.
26. SEGRETAİN G, DROUHET E, MARIAT F. MYCÉTOMES EN DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MEDICALE. PARIS: MALOINE SA, 1987; 90- 102.

27. NOVALES J. HISTOPATOLOGÍA DE LAS MICOSIS PROFUNDAS. IN: MEMORIAS DEL III CONGR IBER LAT AM DERMATOL. 1959; 222- 224.
28. DESTOMBES P. STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES MYCÉTOMES. ANN SOC BELGE MÉD TROP. 1964; 44: 897.
29. RIPPON JW. ANTIMYCOTIC AGENTS. IN: THE PATHOGENIC FUNGI AND THE PATHOGENIC ACTINOMYCETES. PHILADELPHIA WB SAUNDERS, 1982: 723- 737.
30. RIPPON JW. ANTIMYCOTIC AGENTS. IN: THE PATHOGENIC FUNGI AND THE PATHOGENIC ACTINOMYCETES. PHILADELPHIA WB SAUNDERS, 1982: 79-113.
31. MISHRA SJ, GORDON RE<sup>o</sup> BARNETT DA. IDENTIFICATION OF NOCARDIA AND STREPTOMYCES OF MEDICAL IMPORTANCE. J CLIN MICROBIOL. 1980; 11: 728- 736.
32. GONZALEZ-OCHOA A, BARANDA F. UNA PRUEBA CUTÁNEA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL MICETOMA ACTINOMICÓTICO POR NOCARDIA BRASILIENSIS. REV INST SALUBR ENFER TROP MEX. 1953; 13: 189-197.
33. ORTIZ L, BOJALIL LF. DELAYED SKIN REACTIONS TO CYTOPLASMIC EXTRACTS OF NOCARDIA ORGANISMS AS A MEANS OF DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF NOCARDIA INFECTION. CLIN EXP IMMUNOL. 1972; 12: 225- 229.

34. SEELIGER H. A SEROLOGIC STUDY OF HYPHOMYCETES CAUSING MYCETOMA IN MAN. J INVEST DERMATOL. 1956; 26: 81.
35. MAHGOUB ES, GUMMA SA, EL HASSAN AM. IMMUNOLOGICAL STATUS OF MYCETOMA PATIENTS. BULL SOC PATHOL EXOT FILIALES. 1977; 70: 48-54.
36. BENDL BJ, MACKEY D, AL-SAATI F, ET AL. MYCETOMA IN SAUDI ARABIA. TRANS R SOC TROP MED HYG. 1987; 90: 51-59.
37. MACOTELA-RUIZ E, MARIAT F. SUR LA PRODUCTION DE MYCETOMES EXPERIMENTAUX PAR NOCARDIA BRASILIENSIS ET NOCARDIA ASTEROIDES. BULL SOC PATHOL EXOT FILIALES. 1963; 56:46-54.
38. BEAMEN BL, SCATES SM. ROLE OF L-FORMS OF NOCARDIA CAVIARAE IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC MYCETOMAS IN ABNORMAL AND IMMUNODEFICIENT MURINE MODELS. INFECT IMMUN. 1981; 33: 893-907.
39. PADIERNA L, PADIERNA J, SUCHIL P, ET AL. MICETOMA POR N. BRASILIENSIS: ANÁLISIS INMUNOLÓGICO. IN: MEMORIAS DEL SEGUNDO SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE MICETOMA TAXCO MÉXICO. LAVALLE P. ED. MÉXICO DF (IN PRESS).
40. SALINAS MC, VERA L, WELSH O, ET AL. ANTIBODY RESPONSE TO NOCARDIA BRASILIENSIS ANTIGENS IN MAN (IN PRESS).
41. DIXON JM. SULFANILAMIDE THERAPY IN MADURA FOOT. VIRGINIA MEDICAL MONTHLY. 1941; 68: 281-282.

42. PETERS JT. CLINICAL CURE OF MADURA FOOT. AM J TROP MED. 1945; 25: 363-365.
43. LATAPÍ F, LAVALLE P. EMPLOI DES SULFONES ET DE L'1 SONIAZIDE DANS LE TREATMENT DES MYCETOMES. IN: MEM VIII CONGR BOT PARIS. 1954: 44-47.
44. GARCÍA M. SULFONAS EN EL TRATAMIENTO DEL MICETOMA ESTUDIO DE UN CASO. PRENSA MED MÉX. 1950; 15:262-264.
45. GONZÁLEZ-OCHOA A. EFFECTIVENESS OF DDS IN THE TREATMENT OF CHROMOBLASTOMYCOSIS AND OF MYCETOMA CAUSED BY NOCARDIA BRASILIENSIS. IN: THERAPY OF FUNGUS DISEASES. BOSTON: LITTLE, BROWN, 1955:321-327.
46. GONZÁLEZ-OCHOA A, SCHIELDS J, VÁZQUEZ P. ACCIÓN DE LA 44 DIAMINO DIFENIL SULFONA FRENTE A N. BRASILIENSIS. GAC MED MÉX. 1952; 22: 345-354.
47. MAHGOUB ES. MEDICAL MANAGEMENT OF MYCETOMA. BULL WHO 1976; 54: 303-311.
48. KATZ SI. COMMENTARY: SULFOXONE (DIASONE) IN THE TREATMENT OF DERMATITIS HERPETIFORMIS. ARCH DERMATOL.1982 118: 809- 813.
49. VIPULYASEKHA S, VATHANABHUTI S. TREATMENT OF NOCARDIAL MYCETOMA WITH SULFAMETHOXYPYDAZINE. BR J DERMATOL.1960 72: 188-191.

50. MANDELL GL, SANDE MA. ANTIMICROBIAL AGENTS, SULFONAMIDES, TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE AND AGENTS FOR URINARY TRACT INFECTION. IN: GOODMAN LS, GILMAN A, EDS. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7TH ED. NEW YORK: MACMILLAN, 1985: 1095- 1114.
51. HARVEY RJ. SYNERGISM IN THE FOLATE PATHWAY. REV INFECT DIS. 1982; 4: 255-260.
52. GONZÁLEZ-OCHOA A, TAMAYO L. TRTAMIENTO DEL MICETOMA ACTINOMICÉTICO POR NOCARDIA BRASILIENSIS CON R06-25 80. REV MEX DERMATOL. 1969; 49: 473-476.
53. EVANS RA, BENSON RE. COMPLICATED NOCARDIOSIS SUCCESSFULLY TREATED WITH TRIMETHOPRIM AND SULFAMETHOXAZOLE. MED J AUST. 1971; 1: 684.
54. MAHGOUB ES. TREATMENT OF ACTINOMYCETOMA WITH SULFAMETHOXAZOLE PLUS TRIMETHOPRIM. AM J TROP MED HYG. 1972; 21: 332-335.
55. STROBEL M, NDIAYE B, MARCHAND JP, ET AL. NOTE SUR LES MYCÉTOMES A GRAINS ROUGES (A. PELLETIERI) (A PROPOS 20 NOUVEAUX LAS DAKAROIS). BULL SOC PATHOL EXOT FILIALES. 1981; 75: 155-163.
56. GUMMA AS, MAHGOUB ES, SID MA. MYCETOMA OF THE HEAD AND NECK. AM J TROP MED HYG. 1986; 35: 594-600.

57. WELSH O, SAUCEDA E, GONZÁLEZ J, ET AL. AMIKACIN ALONE AND IN COMBINATION WITH TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE IN THE TREATMENT OF ACTINOMYCOTIC MYCETOMA. J AM ACAD DERMATOL. 1987; 17:443-448.
58. LAWSON DH, PAICE BJ. ADVERSE REACTIONS TO TRIMETHOPRIM SULFAMETHOXAZOLE. REV INFECT DIS. 1982; 4: 429-433.
59. CRAVEN GR<sup>o</sup> GAVIN R, FANNING T, ET AL. THE TRANSFER RNA BINDING SITE OF THE 30S RIBOSOME AND THE SITE OF TETRACYCLINE INHIBITION. SYMP QUANT BIOL. 1969; 34: 129-137.
60. KAMALAN A, THAMBIAH AS. A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF ACTINOMYCOTIC MYCETOMAS CAUSED BY ACTINOMADURAE MADURAE AND ACTINOMADURAE PALLETIERI. MYCOPATHOLOGIA. 1987; 97: 151-163.
61. HUBLER WR JR, HUBLER WR. ACTINOMYCOTIC MYCETOMA TREATED WITH MINOCYCLINE CASE REPORT. TEX MED. 1976 72; 79:83.
62. FANNING WL, GUMP DW, SOFFERMAN RA. SIDE EFFECTS OF MINOCYCLINE: A DOUBLE-BLIND STUDY. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 1977; 11: 712-717.

63. SANDE MA, MANDELL GL. ANTIMICROBIAL AGENTS: TETRACYCLINES, CHLORAMPHENICOL, ERYTHROMYCIN, AND MISCELLANEOUS ANTIBACTERIAL AGENTS. IN: GOODMAN LS, GILMAN A, EDS. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7TH ED. NEW YORK: MACMILLAN 1985; 1170-1198.
64. MANDELL GL, SANDE MA. ANTIMICROBIAL AGENTS: DRUGS USED IN THE CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS AND LEPROSY. IN: GOODMAN LS, GILMAN A, EDS. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE THERAPEUTICS. 7TH ED. NEW YORK: MACMILLAN 1985;: 1199-1218.
65. NICOLAU SG, AVRAM A, DOSBROVICI H, ET AL. ASPECTS CLINICO-RADIOLOGIQUES DES MYCÉTOMES DU PIED. PRESSE MED. 1959; 50: 1863- 1866.
66. ZIPRKOWSKI L, ALTMANN G, DALITH F, ET AL. MYCETOMA PE DIS: FOUR CASES TREATED WITH STREPTOMYCIN. ARCH DERMATOL. 1957; 75: 855-863.
67. WHERLE W. RIFAMPIN MECHANISMS OF ACTION AND RESISTANCE REV INFECT DIS. 1983; 3 (SUPPL): 407-411.
68. GIRLING DF, JITXE AL. ADVERSE REACTIONS TO RIFAMPICIN. BULL WHO. 1979; 57: 45-49.
69. KAWAGUCHI H, NAITO T, NAKAGOWA S, ET AL. BBK8, A NEW SEMISYNTHETIC AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC. J ANTIBIOT. 1972; 25: 695-699.

70. NAKAE R, NAKAE T. DIFFUSION OF AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS ACROSS THE OUTER MEMBRANE OF ESCHERICHIA COLI. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 1982; 22: 554-559.
71. BACH MC, SABATH LD, FINLAND M. SUSCEPTIBILITY OF NOCARDIA ASTEROIDES TO 45 ANTIMICROBIAL AGENTS IN VITRO. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 1973; 3: 1-8.
72. WALLACE RJ, SEPTIMUS EJ, MUSER DM, ET AL. TREATMENT OF EXPERIMENTAL NOCARDIOSIS IN MICE: COMPARISON OF AMIKACIN AND SULFONAMIDE. J INFECT DIS. 1979; 140: 244-248.
73. WALLACE RJ, SEPTIMUS EJ, MUSER DM, ET AL. DISK DIFFUSION SUSCEPTIBILITY TESTING OF NOCARDIA SPECIES. J INFECT DIS. 1977; 135: 568-576.
74. WELSH O. AMIKACINA-TRIMETHOPRIM-SULFANETHOXAZOLE EN EL TRATAMIENTO DE MICETOMAS ACTINOMICÓTICOS (TESIS DOCTORAL). MONTERREY, MÉXICO: FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN, 1989.
75. SCHULMAN JB. OTOTOXICIDAD. IN: EL OIDO, ENFERMEDAD SORDERA Y VÉRTIGO. MALLORCA, BARCELONA, SPAIN: EDITOREAL SALVAT, 1986: 703-716.
76. BENNET WM, ELLIOT CW, HOUGHTON DC, ET AL. REDUCTION OF EXPERIMENTAL GENTAMICIN NEPHROTOXICITY IN THE RAT. PROC SOC EXP BIOL MED. 1976; 151: 736-738.

77. HUMES HD, SASTRASINH M, WEINBERG JM. CALCIUM IS A COMPETITIVE INHIBITOR OF GENTAMICIN RENAL MEMBRANE BINDING INTERACTION AND DIETARY CALCIUM SUPPLEMENTATION, PROTECTS AGAINST GENTAMICIN NEPHROTOXICITY. J CLIN INVEST. 1984; 73: 174-179.
78. WELSH O, BERLANGA M, RODRIGUEZ M. SUSCEPTIBILIDAD DE 30 CEPAS DE *N. BRASILIENSIS* (CMI) A SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM, AMIKACINA Y EFECTO SINERGISMO. SECONDO INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MYCETOMA. TAXCO, MÉXICO, OCTOBER 1987 (IN PRESS).
79. READING C. THE BIOCHEMISTRY AND MODE OF ACTION OF AUGMENTIN. ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER 1977;11: 34-45.
80. MITSUHASHI S, INOUE M. MECHANISMS OF RESISTANCE TO B-LACTAM ANTIBIOTICS. IN: B-LACTAM ANTIBIOTICS, 1981 ED. S. MITSUHASHI. JAPAN SCIENTIFIC SOCIETIES PRESS, TOKYO PP. 41-52.
81. YAGINUMA S, INOUE M. INHIBITION OF CEPHASPORIN B LACTAMASE BY M 4854-1 AND M 4854-11. J ANTIBIOT. 1980; 33: 337.