



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL MICETOMA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y
MICOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ALAIDE PEÑA CORONA VILLANUEVA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

CO-ASESORES:

DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR

AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

R-2012-3601-190

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dra. Diana Graciela Ménez Díaz

Jefe de la División de Educación en Salud

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca

Profesor titular del Curso de Especialización en Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Liliana Serrano Jaén

Asesor de Tesis

Médico adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Fortalecimiento de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 12/09/2012

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

" Estudio epidemiológico del micetoma en el Servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades CMN SXXI"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-190

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Peña Corona Villanueva Alaíde 5532003776 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología 509221968
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Serrano Jaén Liliana Guadalupe
3.- Datos del co-asesor(es)	3.- Datos del co-asesor(es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres:	Mendez Tovar Luis Javier
4.- Datos de la tesis	4.- Datos de la tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Estudio epidemiológico del micetoma en el Servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades CMN SXXI 40 2017 R-2012-3601-190

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Liliana Serrano Jaen por apoyarme durante tantos años a pesar de todas las adversidades, al Dr. Luis Javier Mendez-Tovar, a la dra. Diana Menez y a la Dra. Adriana Anides que me permitieron lograrlo.

Al Dr. Alfredo Arévalo López sin cuyas enseñanzas no reconocería todo lo que ahora veo.

Al Dr. Aarón Vázquez por su generosidad infinita durante mi residencia.

A mis padres sin quienes no podría haber llegado hasta aquí.

A mi hijo Dante, por ser el motor que impulsa todos los días de mi vida

Al increíble *dermateam* por nunca dejar de insistir y darme soporte.

ÍNDICE

RESUMEN	8
GENERALIDADES:	
1.Introducción:	
I Definición	11
II Aspectos Históricos	11
III Epidemiología	11
IV Etiopatogenia	15
V Cuadro clínico	15
VI Diagnóstico	17
VII Tratamiento	
Tratamiento Actinomicetoma	20
Tratamiento Eumicetoma	21
VIII Pronóstico	25
2. Investigación	
I) Planteamiento del problema	26
II) Justificación	26
III)Pregunta de investigación	26
IV) Hipótesis	27
V) Objetivos	27
VI) Material y métodos	28
3. Resultados	31

4. Discusión	51
5. Conclusiones	65
6. Anexos	69
7. Referencias bibliográficas	74

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El micetoma es un síndrome infeccioso granulomatoso del tejido subcutáneo causado en ocasiones por bacterias (actinomicetoma) o por hongos (eumicetoma). La inoculación de los agentes causales es secundaria a traumatismos. Predomina en los pies, en personas que caminan descalzas, siendo más común en hombres adultos entre los 20 y los 50 años. La tríada clínica de su presentación se compone de tumefacción, fistulización del absceso y extrusión de granos. Los actinomicetomas tienen una evolución subaguda o crónica que puede llegar a incapacitar de diversos grados y en muy pocos casos a la muerte, responden adecuadamente a los antibióticos. Mientras que los eumicetomas son de evolución más lenta y pueden llegar a requerir además de antifúngicos, escisión quirúrgica. Generalmente afectan la piel, tejido subcutáneo y huesos, sin embargo, en algunas ocasiones puede afectar los músculos, invadir cavidad torácica o abdominal, y si hay progresión de la infección pueden dar lugar a septicemia y muerte, así como secuelas desfigurantes, por lo cual es muy importante tener diagnósticos y manejos lo más certeros posibles.

OBJETIVO: Conocer el número de casos de micetomas atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI desde 1993 a . año 2016. Determinar las causas por las cuales fueron enviados estos pacientes a un tercer nivel de atención y los tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes que acudieron al Servicio de Dermatología y Micología Médica con diagnóstico de micetoma. Se hizo una revisión de los expedientes y registros del Laboratorio de Micología de 1993 a 2016. Siendo un estudio retrospectivo, determinando características epidemiológicas: edad, sexo, origen del paciente tipo de micetoma (eumicetoma o actinomicetoma), producto del cual se obtuvo la muestra, método diagnóstico de laboratorio utilizado, tratamientos recibidos previamente, tratamientos utilizados en CMN SXXI y evolución con el tratamiento. Se determinaron después del análisis estadístico, las variables consideradas como factores de buen pronóstico, así como el método diagnóstico ideal de forma temprana y se determinaron los datos de mal pronóstico.

RESULTADOS: Se hizo el diagnóstico de micetoma en 36 pacientes, 34 de ellos fueron hombres (94.4%), con edad promedio de 22 a 55 años, con una media de 38 años, y dos mujeres de 23 y 48 años respectivamente. La mayoría de los pacientes realizaban ocupaciones relacionadas con la agricultura n=23 (67.6%). Comorbilidades: todos los pacientes ingerían bebidas alcohólicas y 50% refirieron tabaquismo con un promedio de 5-10 cigarros/día. El 83% de los casos se localizó en extremidades inferiores (específicamente el pie). Motivo de envío a Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI fue falta de respuesta a tratamiento, todos los pacientes habían recibido al algún tipo de tratamiento quirúrgico. En promedio se utilizaron 3 antibióticos previos a su envío con duración de 14 días de tratamiento. En cuanto a su etiología 25 pacientes tuvieron examen directo de actinomicetoma y en el resto se comprobó que fueron causados por eumicetoma. En 13 de los casos el diagnóstico se realizó por examen directo, cultivo e histopatología, 4 de los casos fueron diagnosticados sólo por histopatología. En dos de los casos de eumicetoma la causa fue *Madurella mycetomatis*. En los casos de actinomicetoma se identificó el grano de *Nocardia spp* en 6 de los casos y uno

de *Actinomadura madurae*. En los estudios de imagen en uno de los casos con eumicetoma se demostró por resonancia magnética una ligera compresión a nivel de cuello. Los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento administrado, los esquemas de manejo incluyeron en el caso de actinomicetoma amikacina, trimetoprim/sulfametoxazol con un tiempo promedio de 6 y 12 meses respectivamente, en cuanto a los casos de Eumicetoma se tuvo adecuada respuesta al manejo con itraconazol 200 mg diarios durante un año en uno de los casos y en otro durante 8 meses. excepto uno con diagnóstico de Eumicetoma por *M. grisea*, el cual, fue tratado por 5 años en el servicio con respuesta parcial al tratamiento con voriconazol 400mg al día por 7 meses, posteriormente 600 mg/día por 4 meses, consiguiendo remisión por 5 meses, sin embargo, presentó recidiva, se le realizaron pruebas de sensibilidad antifúngica resultando sensible a posaconazol, al no contar con este tratamiento disponible se dio de alta.

CONCLUSIONES: En el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden más hombres que mujeres por micetoma, el micetoma más común en la población estudiada es debido a bacterias, son pocos los casos que existen de eumicetoma por hongos verdaderos en nuestro servicio. La causa principal de envío a tercer nivel es falla terapéutica, ya sea por tratamientos incompletos, que incluyen la falta de adherencia previa de los pacientes a los mismos, o bien en falta de prescripción de tratamientos por periodos completos. La elaboración de guías para el manejo y tratamiento de los pacientes en primer nivel permitiría a estos pacientes evitar complicaciones y secuelas a largo plazo. Se requiere mayor investigación clínica en México acerca del tema en hospitales de segundo nivel, es probable que, además de tratamientos inadecuados exista subdiagnóstico de esta patología.

GENERALIDADES

1. INTRODUCCIÓN

I. DEFINICIÓN

Síndrome infeccioso granulomatoso crónico del tejido subcutáneo causado por bacterias del orden Actinomycetales (actinomicetoma) o por hongos filamentosos dematiáceos o hialinos (eumicetomas)¹.

II. ASPECTOS HISTÓRICOS

La historia del estudio del micetoma se remonta al periodo bizantino (300-600 AC)², con la evidencia de lesiones sugestivas de micetoma en un esqueleto de una persona adulta. Aunque la primera evidencia escrita se encuentra en el libro religioso hindú *Atharva Veda*, en el cual se hace mención de esta enfermedad como “*pada valmikam*” o “pie de hormiguero”³. En el año 2009 se describió el caso de un esqueleto con datos de lesiones osteolíticas características del micetoma perteneciente a la cultura de Tlatilco, población que habitó en México entre los años 1250 y 800 antes de Cristo⁴. En el siglo XVIII, misioneros franceses describieron casos de micetoma en la India⁵. En 1846 fue nombrado “*morbus tuberculosis pedis*”⁶. Carter en 1860 acuñó el término “micetoma” para nombrar a la enfermedad y Pinoy en

1913 describe la diferencia entre actinomicetoma y eumicetoma por etiología (bacteriana o micótica)⁷.

Cicero en el año 1911, en México, fue quien realizó la primera descripción de 5 casos atendidos por él y de otros cuatro casos de diferentes hospitales de México. En 1946 el Dr. Fernando Latapí fue quien utilizó por primera vez diaminodifenilsulfona (DDS) para el tratamiento del actinomicetoma.⁸

Históricamente se empezaron a cuantificar los casos de micetoma desde 1842 por Gill con una estimación y a mundial hecha por Gokhale en 1981. En un intento de mapear el número de casos en una determinada región, Abbott en los años 50s estudió 1321 casos de micetoma en Sudán en un periodo de 2.5 años y publicó sus hallazgos en 1956.⁹

Siendo de gran impacto el número de casos que se recabaron en un periodo muy corto de tiempo y por lo cual se le dio importancia a determinar el impacto real de la enfermedad en otros países para conocer la epidemiología en sitios endémicos como el Congo, Somalia, Argentina y nuestro país, México.¹⁰

Un metaanálisis en el año 2013 fue realizado con el objetivo de determinar el impacto real en la vida de los pacientes de esta enfermedad, en el cual se incluyeron 8763 casos de micetoma. De México se reportaron la mayor parte de casos (2607), siguiendo en orden de frecuencia Sudán con 2555 reportes y la India con 1392 casos reportados. En dicho estudio se encontró que el país con mayor prevalencia fue Mauritania con (3.49 casos por 100 mil habitantes), mencionando a México como uno de los países con una prevalencia relativamente

alta. En cuanto a casos reportados por año, en Sudan se encontró la mayor cantidad de casos reportados por año con 106 casos por año, mientras que en México el número de casos fue de 80.7 casos por año. En esta revisión también se menciona que el micetoma es más común en los hombres, con ciertas excepciones como Tailandia, en donde se encuentra más en mujeres.¹⁰

III. EPIDEMIOLOGÍA

El micetoma es endémico en áreas tropicales y subtropicales entre las latitudes del sur 15° y norte 30°, entre los Trópicos de Cáncer y Capricornio. Los países que se encuentran en este cinturón geográfico son Sudan, Somalia, Senegal, India, Yemen, México, Venezuela, Colombia y Argentina. El llamado cinturón del micetoma comprende regiones con temporadas cortas de lluvias de 4 a 6 meses, con temperaturas que oscilan entre los 30 y 37°C, con una humedad relativa de 60-80%, seguidas de temporadas secas de 6 a 8 meses con temperaturas que varían entre 45 y 60°C y humedad relativa de 12-18%⁴, condiciones que al parecer favorecen a la supervivencia de los organismos causales.

En México, las zonas geográficas donde se ha observado la mayor cantidad de casos son: Guerrero, Morelos, norte de Veracruz, San Luis Potosí, sur de Nuevo León y de Sinaloa¹⁰.

En cuanto a género se menciona que los rangos de afección van en una relación 3:1 a 5:1, predominando en hombres¹¹. En la revisión realizada por López-Martínez y colaboradores en el 2013 en México el 75.6% corresponde a hombres y 24.4% a mujeres.⁸

La diferencia en la relación hombre a mujer en cuanto afección ha sido estudiada por diversos autores como Hernández-Hernández en su tesis de maestría¹² y Khatri y cols. en el año 2002. Sugiriendo que puede estar causado por los niveles de las hormonas sexuales humanas como la progesterona en las mujeres que pueden inhibir el crecimiento de ciertas especies.¹³, mientras que la testosterona podría no tener efecto protector, o incluso, estimular el desarrollo de algunos de los agentes.

La región del cuerpo más afectada son los pies (68.7%), seguido de las piernas (9.9%), el tronco (6.1%) y los brazos (4%). En México la afección es más o menos parecida: extremidades inferiores (60.29%) y tronco (19.76%).⁸

El 75.72% se presenta en adultos entre 16-50 años.⁸

El micetoma es más común en aquellos individuos que trabajan en el campo y están en contacto con el suelo, sin protección, como campesinos y actividades de pastoreo. Además, se debe considerar a amas de casa de zonas rurales, estudiantes o trabajadores de esas mismas áreas con otras actividades que impliquen traumatismos frecuentes como albañiles, mecánicos, etc. México no es la excepción, el grupo laboral predominante son campesinos (58.41%), seguido de amas de casa (21.79%).⁸

Se han hecho pocos estudios en cuanto al estado inmunológico de los pacientes con micetoma, algunos muestran la importancia que tiene la IgM en la protección contra actinomicetoma en modelos animales. Otros estudios in vitro con cultivo de monocitos, demuestran que la respuesta protectora es de tipo CD 1. Los pacientes con micetoma

generalmente presentan niveles elevados de IgG3 e IgG4 (subclases de inmunoglobulina que no fijan complemento) y que al igual que en otras patologías podrían estar implicadas en el agravamiento de la enfermedad. En estudios histológicos los cambios que se observan si bien la reacción huésped- hospedero a los granos de micetoma, la morfología de los granos por microscopía electrónica se encuentra bien documentada. La microscopía electrónica ha ayudado al entendimiento de la relación del parásito - hospedero.¹⁴⁻¹⁷

IV. ETIOPATOGENIA

En las encuestas realizadas en el pasado y basadas en estudios de casos, aparecen muchas especies tanto de bacterias como de hongos que son capaces de causar micetoma. Ahmed y colaboradores hicieron una revisión en la cual encontraron 48 agentes causales del micetoma, algunos de estos agentes comunes y otros que eran encontrados ocasionalmente.¹⁸ Ya que en las zonas endémicas no se realiza identificación molecular, el número total de especies causantes de micetoma es desconocido. No hay una definición clara en cuanto a cuáles especies son causas comunes de micetoma en el humano. La distribución de los agentes causales del micetoma es diferente en el mundo. El actinomicetoma en general, es más común en América central y Sudamérica, mientras que el eumicetoma es más común en África, pero dentro de un mismo país puede variar por región¹⁸, más en países con tanta diversidad geográfica como el nuestro. Actualmente las nuevas técnicas moleculares han modificado la nomenclatura de ellos, en la actualidad tenemos nuevas bacterias como *Nocardia cyriacigeorgica* o *N. harenae* descritas recientemente, en otras ocasiones el nombre de una especie se ha modificado, como es el caso de *Madurella grisea* que ahora se llama *Trematosphaeria grisea*.¹⁹⁻²¹

V. CUADRO CLÍNICO

El periodo de incubación varía de pocas semanas a varios meses, después de que la persona ha estado en contacto con el material infectante.²²

La lesión comienza con un pequeño tumor de aspecto nodular, asintomático al principio, duro y adherente en el sitio de inoculación que puede ser con espinas, astillas, plantas o de un área lesionada previamente que estuvo en contacto con la tierra en zonas endémicas en las cuales el agente se encuentra en estado saprófito. Poco tiempo después este nódulo se reblandece (goma) y drena un material pseudo purulento. Formándose varios nódulos que se agregan a la lesión inicial y forman un tumor de consistencia firme, con trayectos fistulosos, que drenan material de diversas características ya sea purulento o serosanguinolento que contiene los granos característicos. Estos contienen colonias del agente causal. Los orificios se suelen cubrir de costras serohemáticas y las fístulas en su interior pueden llegar a diversas profundidades, que por la inflamación van formando tejido fibroso. Estas lesiones van dejando cicatrices. A medida que crece la lesión y se extiende puede provocar afección a diversos niveles de tejidos, que pueden llegar a causar deformidad anatómica de la región afectada e incluso invasión a tejido óseo.²³⁻²⁵

En cuanto a la invasión a tejido óseo se ha identificado que es más común cuando se localiza en pie para actinomicetoma que en eumicetoma.²⁴

El micetoma causa compromiso en la función del área afectada, y en el caso de afección ósea, el pronóstico es reservado y a que puede dar lugar a periostitis, osteítis, osteofibrosis, osteoólisis y zonas osteoblásticas.²²⁻²⁵

Los pacientes cursan con periodos largos de evolución asintomática, sin dolor, por lo cual tardan en acudir al médico, retrasando el tratamiento oportuno; cuando el cuadro compromete tejido óseo y compresión de estructuras o bien se agrega otra infección se torna muy doloroso, pero el estado general del paciente no se ve afectado, aunque se haya desarrollado algún grado de discapacidad importante.

Hay ciertas características clínicas que varían según el agente causal. En el actinomicetoma por *N. brasiliensis* la inflamación tiende a ser más importante, así como la invasión de planos profundos y cuando se localiza en el tórax puede erosionar el cuerpo vertebral llegando a invadir sistema nervioso central; mientras que en el micetoma maduromicótico se suele presentar menor grado de inflamación, formación de granulomas y fístulas. Incluso hay casos reportados de afección intramuscular, en un paciente con historia de trasplante renal 7 años previo a ser diagnosticado con micetoma.²⁶⁻²⁷ También se han reportado algunos casos con invasión intracraneal.²⁸⁻²⁹

VI. DIAGNÓSTICO

Se realiza con el examen directo de los granos, biopsia y cultivos.³⁰

A) Examen directo.

Los granos se dividen en microsifonados o macrosifonados:

- Granos microsifonados:

Nocardia spp diámetro de 50 a 350 micras, de color blanco amarillento, multilobulados, que dan aspecto “arriñonado”, con clavaverticiladas en la periferia que llegan a ser más grandes que la mitad del grano.

Actinomadura madurae, cuyo tamaño es de 1 a 5 mm, coloración blanco amarillento, irregulares en su forma y blandos a la consistencia, lobulados, con pseudoclavas (flecós).¹⁰

Actinomadura pelletieri diámetro de 200 a 300 micras de diámetro, de color característico rojo coral, de forma redonda.¹⁰

Streptomyces somaliensis miden de 0.5 a 1 mm de diámetro, color blanco grisáceo, forma redonda y consistencia dura.

- Granos macrosifonados:

Los granos eumicéticos negros, cuyas especies más frecuentes en México son *Madurella Mycetomatis*, *Trematosphaeria grisea* (antes llamada *Madurella grisea*) y *Exophiala jeanselmei*, están formados por hifas con diámetro de 5 a 8 micras, el tamaño de un grano va de los 0.5 a los 5 mm, forma irregular y un color negro o café ocre.¹⁰

En México son más frecuentes los eumicetomas que forman granos blancos, entre ellos: *Pseudallescheria boydii*, *Acremonium sp* y *Fusarium sp* se encuentran formados por micelio hialino, de 0.5 a 3 mm, son irregulares, color blanco.

B) Cultivo. Los cultivos del micetomas se realizan en diversos medios, como el Agar Dextrosa de Sabouraud con o sin antibióticos o Lowenstein-Jensen; para los actinomicetos se puede utilizar Sabouraud agar más cloranfenicol. *A. madurae* y *S.*

somaliensis se deben cultivar en medios especiales como Lowenstein-Jensen y *M. mycetomatis* en BHI agar.⁷

Las colonias de actinomicetos tardan un promedio de tiempo de crecimiento de 8 a 15 días a temperatura ambiente, habiendo cepas como *A. madurae* que llegan a desarrollarse hasta en dos meses. Los eumicetomas tardan de 15 a 30 días.

C) Biopsia. En la histopatología de cualquier micetoma se observa un granuloma crónico supurativo. En epidermis hay hiperqueratosis variable, con acantosis irregular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, mientras que en la dermis se presenta un infiltrado granulomatoso con microabscesos polimorfonucleares, macrófagos, plasmocitos y linfocitos.³⁰⁻³¹

Los granos se encuentran en el centro de los microabscesos. Las características de los granos nos ayudan a distinguirlos:

Nocardia son basófilos en la periferia (violetas con hematoxilina) y eosinófilos al centro (rosas). (anexo 3)

Actinomadura madurae se tiñen de color violeta intenso con la hematoxilina.

A. pelletieri tiene poca afinidad por la hematoxilina por lo cual en el centro se muestra pálido, con una disposición característica de espacios dando aspecto de "plato roto".

S. somaliensis se tiñen poco con hematoxilina y en el corte con el micróscopio al ser duros dejan una imagen similar a una “rebanada de papa”.

M. mycetomatis se tiñen de manera uniforme con eosina observándose los granos vesiculosos.

T. grisea se tiñe con eosina en la periferia y en el centro con hematoxilina con gran cantidad de vesículas en la periferia.

En cuanto a la temperatura: *M. mycetomatis* tiene un abundante crecimiento a 37 grados mientras que *T. grisea* y *E. jeanselmei* a 28 grados centígrados.³⁰⁻³¹

D) Diagnóstico molecular:

Se realiza por secuenciación directa de las biopsias, puede ser de ayuda para un diagnóstico rápido e identificación de especies, especialmente en casos de cultivos negativos. Los métodos más utilizados son secuenciación de RNA para actinomicetos y PCR panfúngica para eumicetomas.³¹

VII. TRATAMIENTO

ACTINOMICETOMA. El tratamiento es médico, con tasas de curación reportadas del 60-90%, consiste en antibioticoterapia, dependiendo de la etiología. el más usado es trimetoprim con

sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 horas) y diaminodifenilsulfona 100 - 200 mg/día. El tratamiento puede tardar años dependiendo de la respuesta y se puede ir disminuyendo la dosis, teniendo un control tanto clínico como de laboratorio. Se puede agregar Rifampicina 600mg/día o estreptomicina 1 g/día o clofazimina 100 mg/día y por último isoniazida 300 a 600 mg al día en el caso de que los agentes etiológicos no sean sensibles.³²⁻³⁷

Los casos resistentes pueden ser tratados con trimetoprim/sulfametoxazol en combinación con amikacina, el primero a una dosis de 160/800 mg cada 12 horas³⁸, hasta por una duración de un año y amikacina 15 mg/kg/día³⁹⁻⁴², dividida en 2 ó 3 dosis al día, hasta por 6 meses, valorando respuesta y función renal; siempre y cuando no se presenten eventos adversos.³³

Esquemas de tratamiento para actinomicetomas.⁴³

Tabla 1

Antibiótico	Eficacia	Dosis
Diaminodifenilsulfona (DDS)	Eficaz	100-200 mg/día dosis única
Trimetoprim/sulfametoxazol	Eficaz	8/40 mg
Amikacina	Eficaz	15mg kg/día IM o IV en dosis diarias
Netilmicina	Eficaz	300 mg/día IM dosis única
Minociclina	Eficaz en 70%	200 mg/día V O dividido en

		dos dosis
Amoxicilina/clavulanato	Eficaz	500 mg/ 125mg VO 3 veces al día por 3 - 6 meses
Linezolid	Eficaz	600mg VO dos veces al día
Fosfomicina	Eficaz	100-200mg/kg/día cada 6 - 8hr IV o VO en ciclos de 21 días
Imipenem	Eficaz dependiendo de la cepa	500mg IV c/8 hrs sin exceder 50 mg/kg/día o 4 g/día
Meropenem	Eficaz	500 mg IV cada 8 hrs; sin exceder 2 g IV diarios
Rifampicina	Eficaz dependiendo de la cepa	10 mg/kg/día VO
Moxifloxacino	Eficaz	400 mg/día IV o VO

EUMICETOMA. El tratamiento médico usando antifúngicos es el primer paso, sin embargo, los tratamientos pueden ser complicados y frecuentemente requerir intervención quirúrgica, ya que el tratamiento médico suele no ser suficiente, sobre todo en aquellos pacientes con inmunidad de base alterada ya sea por inmunodeficiencias primarias o secundarias.^{4,43}

Lesiones pequeñas en extremidades pueden ser extirpadas quirúrgicamente y dando tratamiento antifúngico peri-quirúrgico las tasas de recidiva pueden ser minimizadas. En las

lesiones avanzadas donde los huesos están afectados el tratamiento con azoles como itraconazol no es de ayuda según Abdalla et al.⁴⁴

Incluso dando combinaciones de antifúngicos y a dosis altas la respuesta del eumicetoma es baja. Esto es contrario a las susceptibilidades *in vitro*. Con todo y esto, un diagnóstico temprano, con tratamiento quirúrgico mientras las lesiones son pequeñas acompañado de tratamiento antifúngico da los mejores resultados. Recordando que la cirugía por sí sola no tendrá éxito y puede dar lugar a complicaciones como la diseminación linfática.

Tabla 2.

Fármacos empleados en el tratamiento del Eumicetoma.⁴³

Antifúngicos	Actividad in vitro/Eficacia en infección en humanos	Dosis
Anfotericina B	Moderada actividad/ no eficaz	
Fluconazol	Actividad limitada/ no eficaz	200 mg diarios
Ketoconazol	Actividad/ Eficacia variable	400-800mg
Itraconazol	Actividad/ Eficacia variable	200-400mg
Voriconazol	Actividad/ Eficaz en algunos reportes de casos	200mg
Posaconazol	Actividad/ Eficaz en pocos casos	600 – 800 mg diarios ⁴⁹
Terbinafina	Actividad moderada/sin datos	250 mg diarios

En cuanto a la duración de los tratamientos se han realizado estudios en modelos animales para determinar con diferentes rutas de inoculación y estados inmunológicos del huésped el comportamiento del eumicetoma, teniendo como resultado que en los ratones inmunocompetentes se puede establecer la enfermedad y son incapaces de eliminar esta infección por sí solos, lo que sugiere que esto mismo pase en los seres humanos.

Scedosporium apiospermum y *Scedosporium prolificans* pueden infectar individuos inmunocompetentes causando eumicetoma y en individuos inmunocomprometidos una infección diseminada invasiva.

S. prolificans es resistente a prácticamente todos los agentes antifúngicos, en estudios experimentales con modelos murinos la combinación de anfotericina B y caspofungina incrementa la tasa de supervivencia cuando el tratamiento se empieza un día después de la inoculación, mientras que las infecciones por *S. apiospermum* han demostrado respuesta adecuada a diferentes azoles.⁴⁰⁻⁴⁴

Farina y colaboradores realizaron un estudio en el año 2006 refieren el éxito del tratamiento quirúrgico acompañado con voriconazol para tratar lesiones nodulares de la piel, debido a infección por *S. apiospermum* en un paciente con trasplante de riñón⁴⁵. voriconazol se había utilizado previamente para el tratamiento de 5 pacientes con *phaeohyphomycosis* con curación⁴⁶.

En un estudio *in vitro*, la concentración mínima inhibitoria de voriconazol en tres aislados de *M. mycetomatis* fue de 0.05mg/mL⁻¹ comparado con 0.08mg/mL y 0.03mg/mL

respectivamente para itraconazol y anfotericina B.⁴⁴ Los esquemas que se han utilizado para pacientes que no responden a itraconazol en micetoma eumicetico son voriconazol 200mg dos veces al día por 3 meses seguido de 300mg dos veces al día por periodos de 12 a 16 meses, con seguimientos de hasta 4 años posteriores a la finalización del tratamiento.^{47,48}

Otro triazol llamado posaconazol ha mostrado eficacia en un estudio en Argentina en pacientes con eumicetomas que eran resistentes a terapia estándar, y fueron tratados a una dosis de 800 mg al día, obteniendo respuesta parcial o completa en 5 de los 6 individuos tratados, mencionando que el tratamiento fue adecuadamente tolerado, a pesar de que el tratamiento fue administrado por más de dos años.^{49,50}

Metas de tratamiento en micetomas, descritas por Ameen Mahreen y Roberto Arenas (2008), son eliminar la infección, reducir la morbilidad y prevenir el desarrollo y progresión de complicaciones.⁴³

VIII. PRONÓSTICO.

En el caso de eumicetomas es malo, se tienen tasas altas de recidiva, por lo cual se les debe dar seguimiento durante varios años.⁸ En cuanto al actinomicetoma se ha logrado una buena tasa de respuesta a tratamiento cuando se da la dosis y el tiempo necesario y hay poca tendencia a la recidiva, pero se necesitan adecuados criterios para hablar de éxito terapéutico, tomando en cuenta examen directo, cultivo y el estudio histopatológico.

INVESTIGACIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” es uno de los principales centros de referencia del país, cuya función no es atender micetomas primarios, los casos que aquí se ven son casos complicados por condiciones tales como estado del paciente, su comorbilidad (como diabetes), falla de respuesta, en ocasiones por tratamientos no adecuados, tipo de agente causal sin identificar (ya sea de actinomicetoma/eumicetoma) y tiempo de evolución prolongado.

Aún no existe un estudio encaminado a ordenar las características de los pacientes aquí atendidos que ayude a establecer pautas en el diagnóstico y tratamiento de estos enfermos.

De esta forma pretendemos desarrollar en un futuro con base a este tipo de estudios, guías de diagnóstico y manejo que disminuyan costos y secuelas en estos pacientes.

También valoraremos si hay alguna manera de prevenir este tipo de padecimientos de acuerdo a los hallazgos encontrados.

2. JUSTIFICACIÓN

Desde la fundación del CMN Siglo XXI, hace ya más de 50 años, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio que proporcione cifras y terapéuticas usadas en los pacientes con micetoma, patología que como se mencionó en la introducción, se presenta con cierta

frecuencia en nuestro país y cuyo retraso en el diagnóstico, o un tratamiento inadecuado, puede ocasionar diferentes grados de incapacidad. El análisis de los resultados y la difusión de los conocimientos obtenidos de estos pacientes podrían ser útiles para los médicos de las clínicas familiares y hospitales generales, de zonas de las áreas geográficas donde se establece el primer contacto médico con estos pacientes.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- a) ¿Cuántos casos de micetoma se atendieron en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 a 2016?
- b) ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes?
- c) ¿Cuáles son las causas de envío al tercer nivel de atención?

4. HIPOTESIS

Hay un gran número de casos de micetomas atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 a 2016.

Los pacientes con diagnóstico de micetoma atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, son pacientes hombres, trabajadores del campo con múltiples comorbilidades.

En general tendrán respuesta terapéutica adecuada, requerirán la participación de varios servicios, tales como cirugía, imagen, medicina interna y dermatología, entre otros.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el tipo de micetomas atendidos y comparar con casuísticas nacionales.

Objetivo primario:

- a) Conocer el número de casos de micetoma atendidos en este hospital desde 1993 al año 2016
- b) Determinar las causas por las cuales fueron enviados estos pacientes a un tercer nivel de atención.

Objetivos secundarios:

Establecer pautas a seguir para acelerar el diagnóstico y tratamiento adecuado de estos pacientes.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Tipo de estudio: De prevalencia cuyo objetivo es descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional.

B) Criterios de inclusión:

- Adultos
- Diagnóstico de micetoma o probable micetoma

C) Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes.

D) Universo de trabajo: a) Expedientes de pacientes adultos que fueron enviados al Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de probable Micetoma. B) Registro de resultados del laboratorio de micología médica del Hospital de Especialidades.

E) Variables: Edad, sexo, lugar de procedencia, ocupación, diagnósticos previos, tratamientos dados previamente, duración de tratamientos previos, motivo de envío, método diagnóstico, tipo de micetoma, producto del cual se obtuvo la muestra, tratamiento en HE CMN SXXI, duración de tratamiento, causas de falla terapéutica.

F) Tamaño de la muestra: 36 casos.

G) Procedimientos:

Se hizo una revisión de los expedientes y registros del laboratorio de micología y dermatología de 1993 a 2016.

Determinando las siguientes características epidemiológicas: edad, sexo, origen del paciente, tipo de micetoma: eumicotoma (hongo verdadero) o actinomicetoma, producto del cual se obtuvo la muestra, método diagnóstico de laboratorio utilizado, tratamientos recibidos

previamente (antes de llegar al Hospital de Especialidades de CMNS XXI), tratamiento y evolución en nuestro servicio también se tomaron en cuenta las fallas terapéuticas que hubo y el porqué de estas fallas, valorando si alguna de las características epidemiológicas podrían darnos un valor predictivo para falla terapéutica.

H) Análisis estadístico:

Se realizó una descripción de cada característica empezando por el número total de casos en el periodo de tiempo de la observación determinando de esta manera la prevalencia en la población estudiada y así se determinaron las variables consideradas como factores de buen pronóstico, así como el método diagnóstico ideal de forma temprana se determinaron los datos de mal pronóstico.

I) RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.

- Recursos humanos: solo se requirió de la participación de los investigadores
- Recursos físicos:
 - o Expedientes de los pacientes
 - o Acceso a las bitácoras de laboratorio de micología
 - o Acceso a los archivos y bitácoras del laboratorio de histopatología
- Recursos financieros: No se requirieron ya que no hubo ninguna intervención.

RESULTADOS

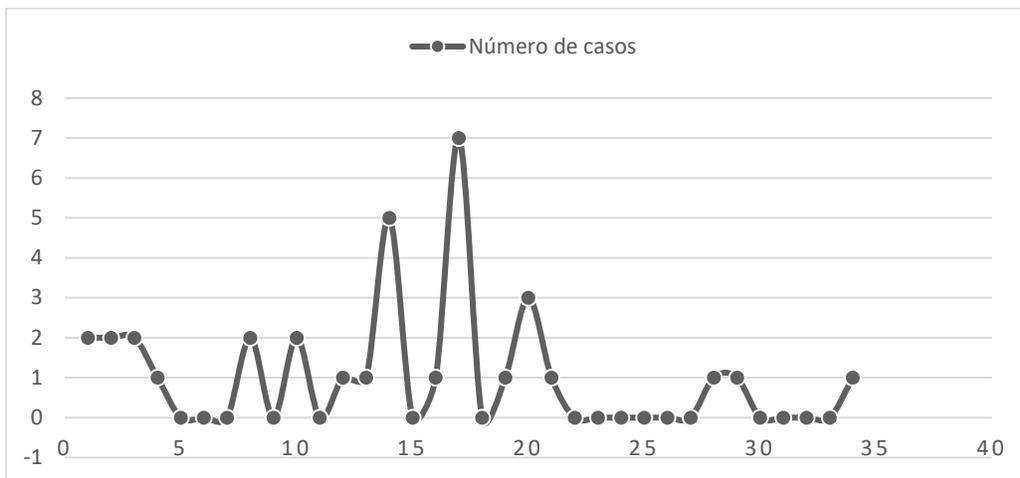
Se recibieron un total de 36 casos en los cuales se corroboró el diagnóstico de micetoma, en el Servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI de 1993 a 2016; de los 108 casos que en total se habían enviado con este diagnóstico.

Distribución por edad y sexo del micetoma

De los 36 casos comprobados, 34 se presentaron en hombres (94.4%) con un rango de 22 a 55 años de edad y una media de 38 años (Gráfica 1).

Gráfica 1.

Distribución por edad de los pacientes masculinos.



Las edades de las pacientes dos pacientes del sexo femenino fueron 23 y 48 años respectivamente.

Ocupación

La mayoría de los pacientes masculinos realizaban actividades relacionadas con la agricultura, otros pacientes se ocupaban en oficios que predisponen a sufrir traumatismos y finalmente hubo casos de profesionistas (Tabla 3).

En cuanto a las mujeres provenían de áreas rurales, y aunque se refirieron como de ocupación amas de casa auxiliaban en las actividades del campo.

TABLA 3.
Ocupación de los pacientes.

	Número	Porcentaje
Campesino/agricultor	15	44.11%
Cargadores	8	23.52%
Oficios varios (p.ejemplo carpintería, albañilería)	5	14.7%
Profesionistas (arquitectos, ingenieros)	2	5.88%
Desconocido	4	11.76%
Amas de casa	2	100%

Comorbilidad.

Aunque sólo un paciente refirió tener DM2 de larga evolución, misma que controlaba de manera irregular, y otro presentaba cefalea vascular mixta, todos los pacientes ingerían en forma habitual bebidas alcohólicas y el 50% de los pacientes refirió tabaquismo positivo con un promedio de 5 a 10 cigarros al día.

Etiología del micetoma

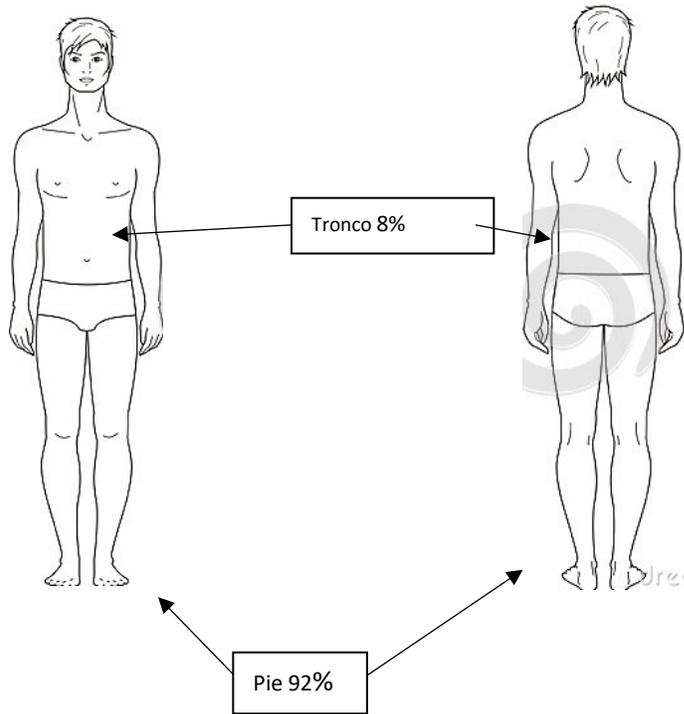
Veinticinco de los pacientes presentaron actinomicetoma y 11 de los pacientes eumicetoma.

Localización del micetoma.

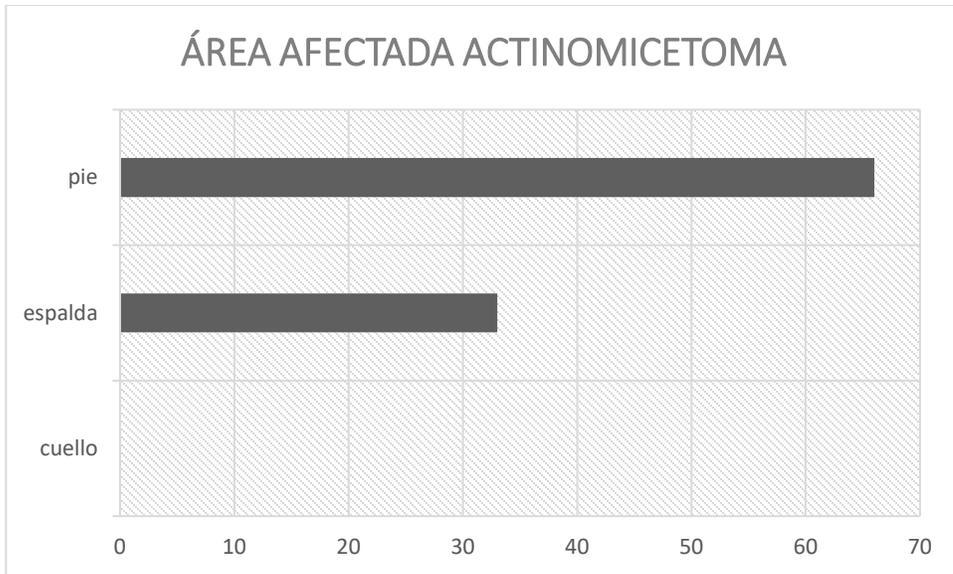
La localización más frecuente de los casos afectados por actinomicetoma fue el pie (23 casos) y dos casos con afección en el tronco, en la región de la espalda. (Imagen 1 y gráfica 2).

Imagen 1.

Localización del micetoma

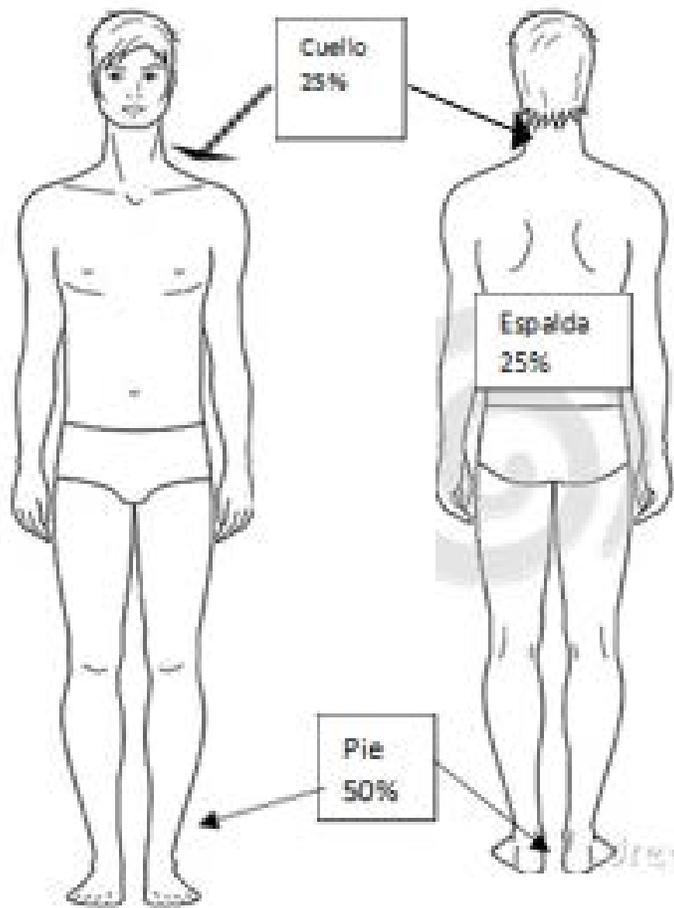


Gráfica 2.



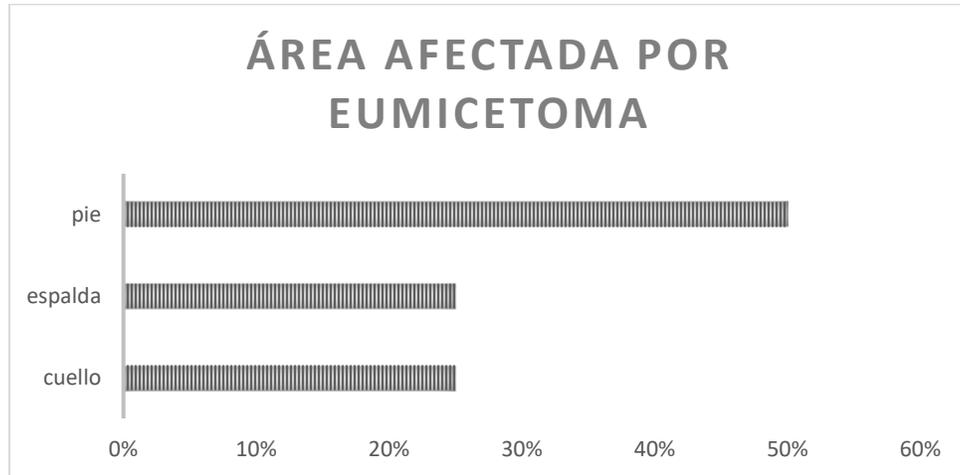
En cuanto al eumicetoma la localización más frecuente fue el pie con 9 casos, un caso en espalda y un caso en cuello. (Gráfica 3)

Imagen 2



Gráfica 3.

Localización eumicetoma.



Motivo de envío

En cuanto al motivo de envío a Centro Médico Nacional Siglo XXI, los pacientes llegaron con diagnóstico de micetoma por falta de respuesta a tratamiento en todos los casos.

Tratamientos previos

Tratamientos quirúrgicos

Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico previo a su llegada a C MN S XXI fueron 4, 1 de los pacientes con micetoma eumicetico y los otros 3 con micetoma actinomicético. En el caso de actinomicetoma a uno de los pacientes se le realizaron tres

intervenciones quirúrgicas, a otro en dos ocasiones y a uno en una ocasión, en el caso de eumicetoma se realizaron a dos de los pacientes 2 intervenciones quirúrgicas.

Tratamientos farmacológicos

De los pacientes con actinomicetoma que fueron tratados en el Servicio de Dermatología y Micología de CMN SXXI, previo a su llegada a este centro recibieron un promedio de 3 antibióticos, de los cuales los más utilizados fueron Trimetoprim sulfametoxazol (en promedio de duración de 14 días, con un máximo de 3 meses y un mínimo de 7 días), penicilina durante tres meses (un paciente), ciprofloxacino 14 días (un paciente); un paciente fue tratado con un antiviral Aciclovir (durante 10 días). En cuanto a antifúngicos: dos pacientes recibieron ketoconazol (uno dos semanas y, el otro, tres meses) e itraconazol uno de ellos 100mg por 3 meses. (Tabla 4)

Tabla 4

Tratamientos utilizados para actinomicetoma previo envío a CMNSXXI

Tratamiento utilizado	Dosis	Tiempo de tratamiento
Trimetoprim/Sulfametoxazol	400mg/80mg al día	14 días promedio
Ciprofloxacino	1 g/día	14 días
Penicilina	Desconocida	3 meses

Los pacientes con eumicetoma manejados en Centro Médico Nacional Siglo XXI previo a su llegada fueron tratados con un promedio de 3 antibióticos (trimetoprim/sulfametoxazol, amikacina y ciprofloxacino) y 2 antifúngicos (itraconazol y fluconazol), a una dosis de 100mg diarios de itraconazol por 3 meses, de fluconazol 200mg diarios por dos meses.

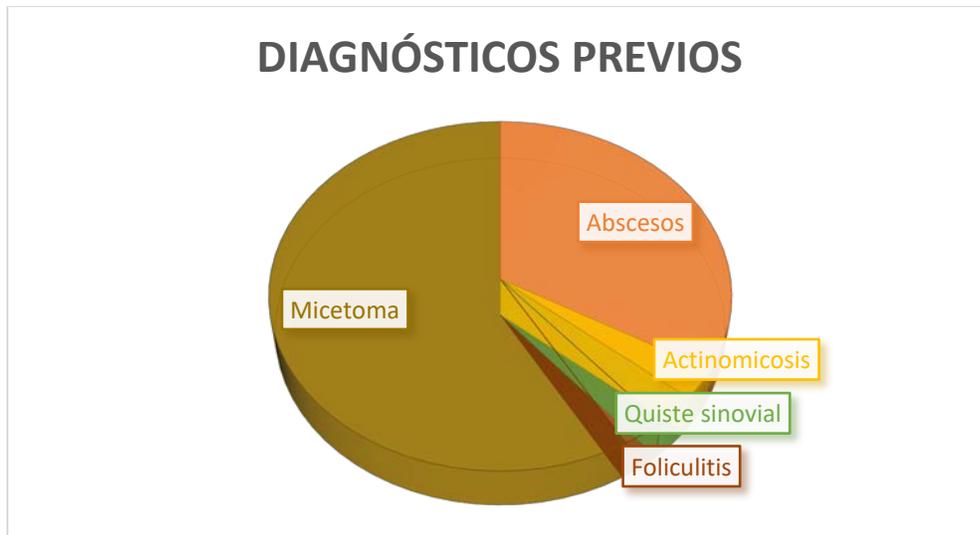
Tiempo de evolución de la enfermedad.

El tiempo de evolución con el padecimiento antes de llegar al HE de CMN SXXI fue de 1 año a 20 años. Con un promedio de 8 años desde el inicio de la enfermedad.

Diagnósticos previos al diagnóstico de Micetoma:

El 58% de los pacientes fue correctamente diagnosticado desde el principio como micetoma, el resto de los diagnósticos fueron abscesos (33.33%), actinomicosis (2.77%), quiste sinovial (2.77%) y foliculitis (2.77%). (Gráfica 4).

Gráfica 4.



Los métodos diagnósticos previos que se utilizaron antes de su envío a C MN S XXI fueron biopsia y en algunos casos examen directo.

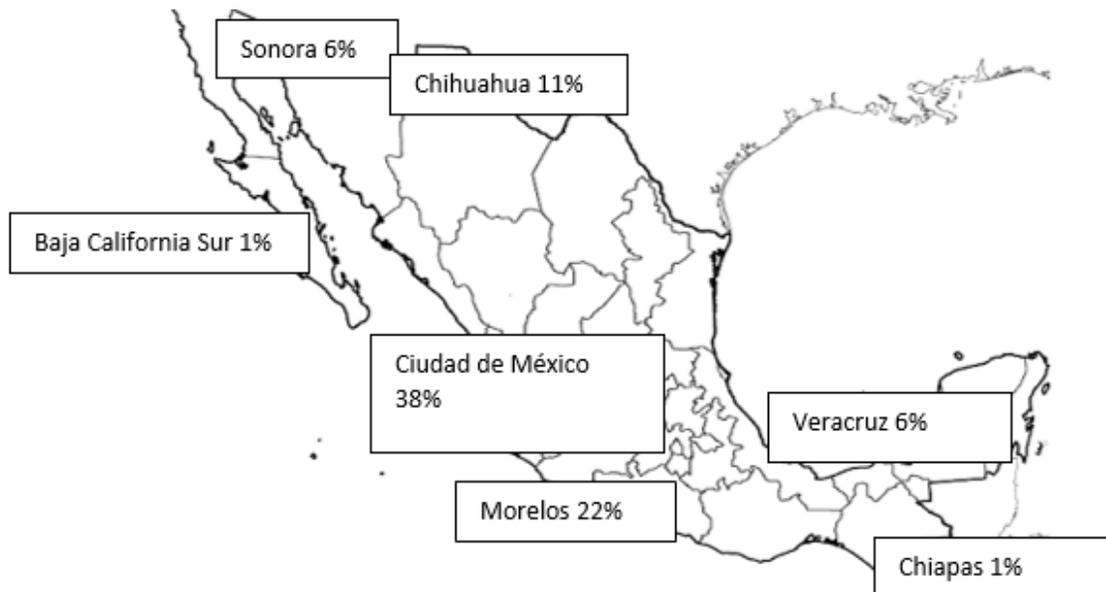
Características Sociodemográficas.

Procedencia de los pacientes

De los 36 pacientes 38% fueron enviados de hospitales de la Ciudad de México, 22% provenían de Morelos, 11% de Chihuahua, 6% de Veracruz, 6% de Sonora y el resto de Baja California Sur y Chiapas (Imagen 3).

Imagen 3.

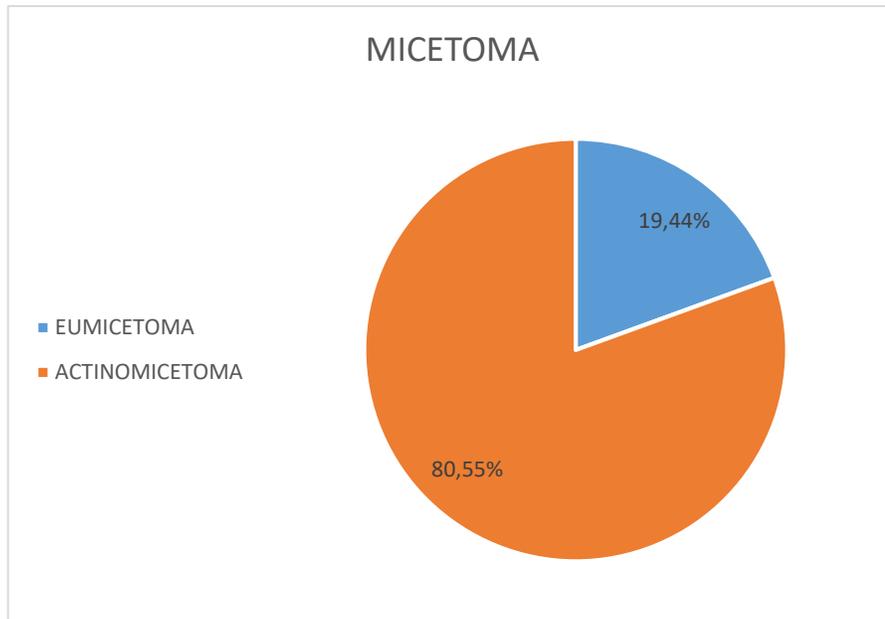
Porcentaje de pacientes por lugar de procedencia.



Etiología y procedimiento diagnóstico del micetoma.

En veintinueve (80.55%) de los treinta y seis pacientes se presentó un examen directo compatible con actinomicetoma y el resto de los exámenes directos comprobó que los micetomas fueron causados por hongos (19.44%). (Gráfica 5)

Gráfica 5.



En 15 pacientes se obtuvieron cultivos de actinomicetales compatibles morfológicamente con *Nocardia*, 11 de ellos dieron prueba positiva para caseína, por lo cual fueron clasificados como *Nocardia brasiliensis*. (Tabla 5)

De los 29 actinomicetomas, en 3 de los casos, el agente causal resultó ser *Actinomadura madurae*. (Gráfica 6)

Examen directo.

Solo 33 muestras dieron resultado positivo al examen directo de granos de micetoma.

Se encontró que, de todas las muestras al examen directo, fueron granos actinomicéticos 26 (78.78%) y en 7 (21.21%) muestras granos de eumicetoma.

Cultivo.

Once de las treinta y seis muestras en el cultivo SS a 25 grados dieron como resultado el desarrollo de *Nocardia brasiliensis*, y 4 de *Nocardia spp* mientras que en un cultivo se desarrolló *Nocardia asteroides*.

En seis cultivos se desarrolló *N. brasiliensis* en SS a 37 grados y tres en SA a 37 grados centígrados. Y en un cultivo se desarrolló *N. asteroides*.

En los años revisados sólo se encontraron 6 muestras con diagnóstico de eumicetoma por examen directo por la observación de granos negros.

Un solo caso de eumicetoma se desarrolló en cultivo a 25° C abundante y positivo a 37°, característico de *M. grisea*, en el resto de los pacientes con diagnóstico por estudio directo de los granos no se logró obtener cultivo.

En el resto de los casos se requirió la biopsia para la confirmación diagnóstica.

Histopatología

De los 29 casos de actinomicetomas se identificó el grano de *Nocardia spp* en 6 de los casos y 3 de *Actinomadura madurae* y 4 de *N. brasiliensis*. (Gráfica 7).

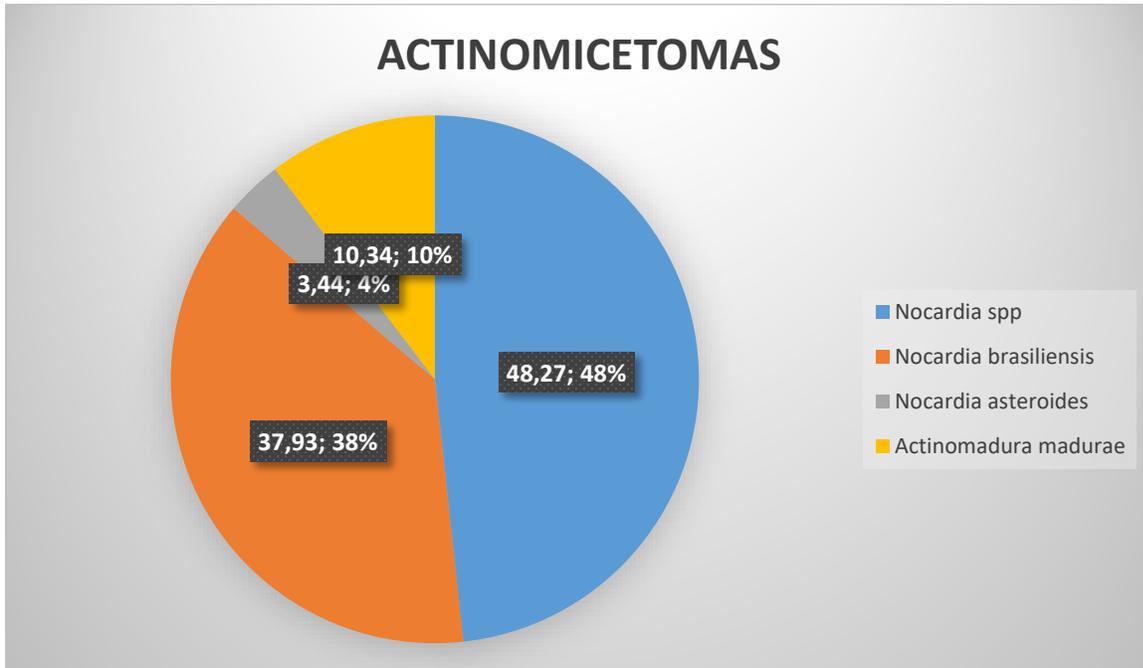
En los casos de eumicetoma el estudio por biopsia se identificaron granos pigmentados negros compatibles con *Madurella mycetomatis* en cuatro de los casos, así como dos de *M. grisea* mientras que de granos blancos se identificó uno de *Scedosporium apiospermum*. (Gráfica 6)

En uno de los casos donde en la primera toma de biopsia en 2010 se obtuvo solamente dermatitis pustulosa subcorneal, tejido de granulación, no se observaron hongos ni bacterias, ni células neoplásicas; en 2012 se pudo obtener de una biopsia un grano compatible con *Madurella mycetomatis* para el seguimiento del tratamiento del paciente.

Tabla 6.

	Número de casos	Examen directo	Cultivo SS a 25°	Cultivo SA a 25°	Cultivo SS a 37°	Cultivo SA a 37°	Prueba de caseína	Histopatología
ACTINOMICETOMAS	29	26+						13 granos identificados
<i>Nocardia spp</i>	14	14+	4 si	4 si	4 si	4 si	Negativa	6 granos identificados
<i>Nocardia brasiliensis</i>	11	11+	11 si	11 si	6 si	3 si	11 +	4 granos identificados
<i>Nocardia asteroides</i>	1	1+	1 si	1si	1 si	Si	Negativa	No
<i>Actinomadura madurae</i>	3	-	No	No	No	No	Negativa	3 granos identificados
EUMICETOMAS	7	5 +						
<i>Madurella mycetomatis</i>	4	3 +	No	No	No	No		4 Granos negros identificados
<i>T. grisea</i>	2	2 +	Si	Si	Si abundante	Si		2 Granos negros
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	-	No	No	No	No		1 Grano blanco

Gráfica 7.



Gráfica 8.

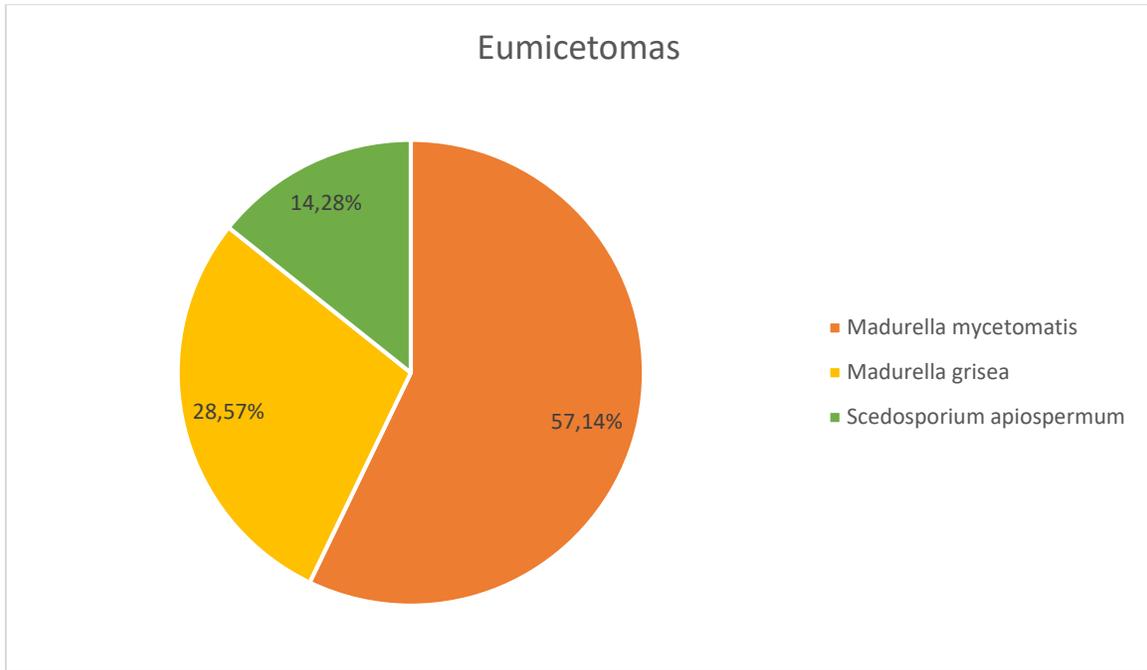


TABLA 7.

Detección de micetoma según método diagnóstico.

Método diagnóstico	Número de pacientes
Solo Examen directo positivo	8
Solo Cultivo positivo	0
Solo Histopatología	7
Examen directo y cultivo	6
Examen directo e histopatología	5
Cultivo e histopatología	0
Examen directo, cultivo e histopatología.	10

Del total de los casos en 10 de ellos se pudo realizar el diagnóstico por examen directo, cultivo e histopatología.

Siete de los casos fueron diagnosticados por histopatología, dos de ellos correspondieron a micetoma.

Imagenología

En los estudios de imagen no se evidenció daño óseo en ninguno de los casos evaluados en este Centro. En un paciente con eumicetoma con afección en cuello, el ultrasonido reportó lesiones cervicales en tejido celular subcutáneo probablemente micóticas en un paciente con eumicetoma, sin compresión de ningún tipo.

Tratamiento otorgado en Centro Médico Nacional Siglo XXI

Los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento dado en Centro Médico Nacional Siglo XXI:

Tratamiento utilizado en actinomicetomas:

En el caso de actinomicetoma a uno de los pacientes se le dio amikacina en pulsos por 6 meses, pero presentó datos de ototoxicidad, fue valorado por el servicio de

otorrinolaringología, se retiró el aminoglucósido y se dejó con monoterapia con Trimetoprim Sulfametoxazol, con respuesta satisfactoria y cultivos sin desarrollo después de 12 meses de tratamiento. Otro de los pacientes recibió Trimetoprim/sulfametoxazol diario por 6 meses con mejoría total, sin embargo, presentó recaída a los 6 meses y requirió nuevamente tratamiento con mismo antibiótico durante 6 meses más, los otros casos fueron tratados con trimetoprim/sulfametoxazol con éxito como monoterapia durante 6 meses.

Tabla 8.

Tratamiento utilizado	Dosis	Tiempo de Duración	Número de pacientes tratados
Amikacina	400 mg cada 12 hrs	6 meses	2
Trimetoprim/sulfametoxazol	160/800 mg al día	12 meses	3
Trimetoprim/sulfametoxazol	160/800 mg al día	6 meses	20

Tratamiento utilizado en eumicetoma:

En el caso de Eumicetoma, los pacientes tratados en Centro Médico Nacional SXXI tuvieron respuesta al manejo con Itraconazol a dosis de 200 mg diarios en uno de los casos durante un año, en otro caso por 8 meses. Excepto uno de los casos con diagnóstico de eumicetoma por *T. grisea* el cual fue tratado por 5 años en el servicio, con respuesta parcial al

tratamiento con voriconazol 400mg al día por 7 meses, luego 600 mg al día por 4 meses, con lo que se consiguió remisión durante 5 meses, sin embargo, presento recidiva. Se realizaron estudios de sensibilidad antifúngica por técnica de Etest con diversos antifúngicos, resultando resistente a fluconazol y a fotericina B, sensible a Voriconazol y posaconazol, se había intentado tratamiento con Voriconazol con mejoría parcial, con posaconazol no se cuenta en esta institución.

Tabla 9.

Tratamiento utilizado	Dosis	Tiempo utilizado	Número de pacientes tratados
Itraconazol	200mg	8 meses /1 año meses	1/3
Voriconazol	400mg-600mg	7 meses- 4 meses	1
Voriconazol	600mg	6 meses	1

DISCUSIÓN

El micetoma es una patología que por sus características clínicas y epidemiológicas generalmente es atendido y resuelto en unidades médicas de primer contacto o en Hospitales de segundo nivel, sin embargo, un número reducido de pacientes, debido a las características propias de cada caso presenta falla terapéutica, ya sea por localización corporal, gravedad, evolución prolongada, afección ósea, o tipo de agente, y son enviadas a hospitales de tercer nivel como este.

El micetoma es una enfermedad descuidada, subvalorado a nivel mundial, sin embargo, en países con altos índices de pobreza, como México, representa un problema de salud. Se han realizado estudios que estiman una prevalencia de 0.15 casos por cada 100,000 habitantes, que contrasta con África donde hay una prevalencia en Sudan estimada en 8.5 casos por 100,000 habitantes, sin embargo, sabemos que existen áreas de oportunidad en nuestro país en cuanto a epidemiología de la enfermedad, como lo fue el presente estudio para un mejor registro de casuística.

En el año 2013 la Organización Mundial para la Salud catalogó al Micetoma como una Enfermedad Tropical Descuidada y declaró prioridades para combatir el micetoma; entre estas contar con epidemiología, gestión de los casos, prevención, fortalecimiento de los sistemas de salud y creación de capacidad, monitoreo y evaluación, investigación, promoción y movilización de recursos.⁵¹

A lo largo de 23 años, el Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI ha recibido a 108 pacientes con diagnóstico de probable micetoma, de los cuales en 36 pacientes se confirmó el diagnóstico de Micetoma por exámenes de laboratorio e histopatología.

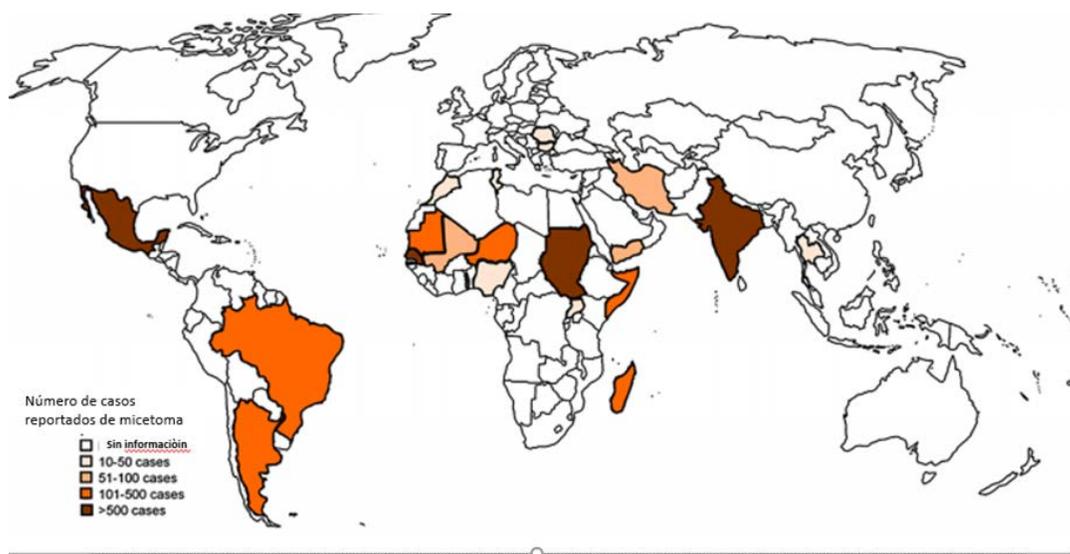
Entendiendo esta patología como un síndrome, se trata de una enfermedad que es diagnosticada y atendida en clínicas familiares y posteriormente en Hospitales Generales de Zona, ya que a esas áreas acuden la mayoría de los enfermos. Sin embargo, dada la carencia de personal capacitado en el diagnóstico y tratamiento en muchas ocasiones, los pacientes son referidos a los diferentes Centros Médicos que existen en nuestro país.

En algunas ocasiones, aunque el diagnóstico y el tratamiento se hayan realizado de manera adecuada, los pacientes son enviados a sitios de alta especialidad porque presentan falla terapéutica, que puede atribuirse, según lo observado, a causas como resistencia a antifúngicos o antibacterianos (según sea el agente causal), comorbilidades (desnutrición, alcoholismo, diabetes mellitus e incluso tabaquismo) y finalmente a factores personales como baja producción de gama interferón y otras anomalías inmunológicas.

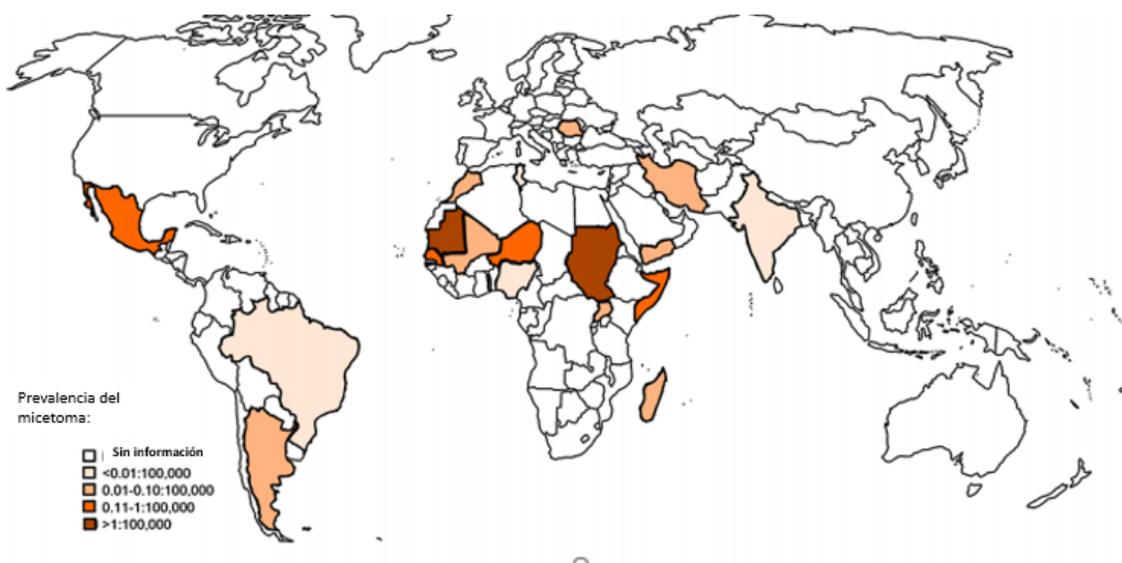
En nuestra institución existen hasta el 31 de enero de 2016 un número de 63,480,327 derechohabientes, de los cuales se atienden en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, tomando en cuenta el último censo poblacional del INEGI 2015 donde existen 119,938,473 habitantes de población total en México, nuestra institución tiene asegurada al 52.9% de la población.

Se considera una enfermedad rara y a que son menos del 1% de los casos de las enfermedades atendidas en esta institución. Dándose en nuestra institución un promedio de 1.5 casos anuales, de acuerdo a nuestro estudio, que contrasta con el resto del país donde hay un reporte de casos anual de 80.7 casos.

Prevalencia global del micetoma



Número de casos reportados de micetoma en el mundo



Población derechohabiente del IMSS, 2016

(cifras al cierre del año)

Tipo de afiliación	Derechohabientes
Titulares^{1/}	30,409,991
Asegurados	25,883,481
Trabajadores	18,616,624
No trabajadores	7,266,857
Pensionados	3,930,767
Pensionados no IMSS	3,654,712
Pensionados IMSS	276,055
Asegurados no vigentes con conservación de derechos	595,743
Familiares	33,070,336
Adscritos	23,567,132
Asegurados	20,463,497
Pensionados	2,420,968
Asegurados no vigentes con conservación de derechos	682,667
No Adscritos	9,503,204
Total	63,480,327

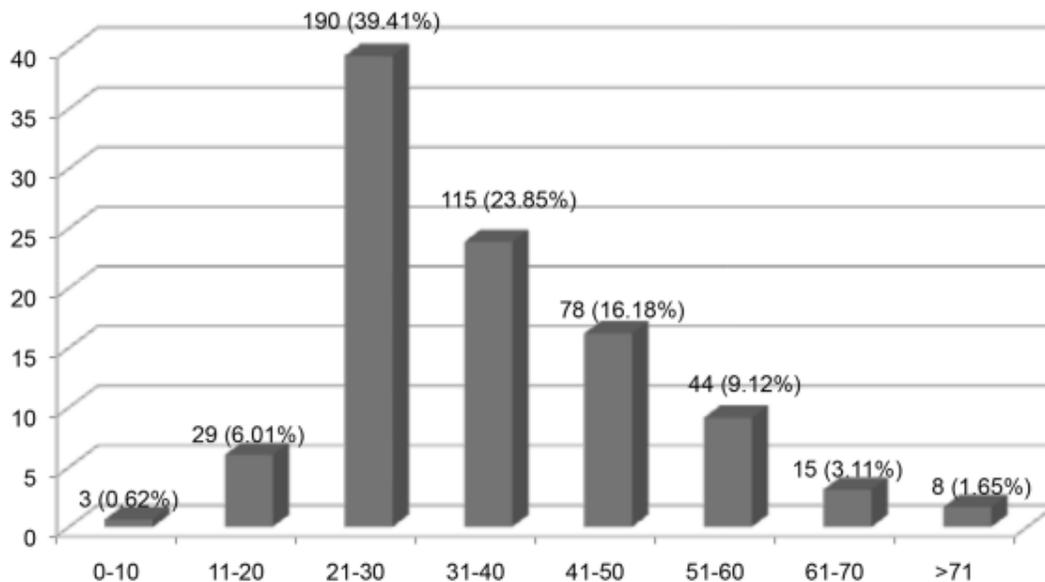
^{1/} Incluye pensionados con aseguramiento vigente (por ejemplo, una persona que recibe una pensión por viudez y al mismo tiempo mantiene un empleo remunerado y subordinado); contabiliza a los asegurados en baja, pero con conservación de derechos, y a las pensiones derivadas, que refieren a pensiones pagadas a beneficiarios de titulares fallecidos.

Fuente: Dirección de Incorporación y Recaudación, IMSS.

Esto refleja lo poco que se conoce del diagnóstico clínico y de laboratorio de esta enfermedad en primer nivel del IMSS, ya que hubo una falla en el diagnóstico de envío en más del 66% de los casos recibidos, aun cuando las estructuras parasitarias, es decir granos, son visibles al microscopio, utilizando poco aumento, y más aún en los casos de eumicetoma, que pueden ser visibles a simple vista, esto se traduce en la necesidad de formar personal médico capacitado para el diagnóstico de este síndrome y otras patologías que pudieron causar confusión.

Los resultados en cuanto a frecuencia por género muestran que, a diferencia de otros estudios donde se ve que el 75.6% de los afectados por esta infección pertenecen al sexo masculino, en la presente revisión el 94.5% fueron hombres, en una revisión de Van De Sand se comenta que el mayor reporte en México con 2607 casos tiene una relación de 3.4 veces mayor a infección en hombres en mujeres. Esto encuentra explicación porque quien recibe la atención médica es el asegurado directo porque es el sostén de la familia. No sabemos si hay más casos de mujeres, y es probable que existan mujeres no diagnosticadas, o bien, que cuando es la mujer la asegurada no acuda por otros motivos no laborales.

Aunque el micetoma se puede presentar en todas las edades en este trabajo todos los pacientes fueron adultos, ya que los pacientes pediátricos que acuden al Centro Médico Nacional Siglo XXI son atendidos en una unidad especializada en el cuidado infantil que es el Hospital de Pediatría, pero estamos conscientes que también hay casos de esta enfermedad en menores de edad. Como lo demuestra el estudio de Bonifaz y colaboradores donde se encontraron 20 casos en menores de 18 años y 5 casos en menores de 15 años.



Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, Saúl A, Araiza J, et al. (2014) Mycetoma: Experience of 482 Cases in a Single Center in Mexico. PLoS Negl Trop Dis 8(8): e3102

En lo que respecta a las comorbilidades, la que encontramos con mayor frecuencia en nuestros pacientes fue Diabetes Mellitus 2, una endocrinopatía que se ha asociado a un gran número de enfermedades infecciosas, incluyendo candidosis. Pero también se ha estudiado otras causas que favorecen este síndrome como Faval, que estudió la función tiroidea, ya que los pacientes con micetoma crónico muestran astenia, adinamia y algunos otros signos y síntomas que pueden parecerse al hipertiroidismo. En el caso de nuestros pacientes ninguno tenía alteraciones en la tiroides al igual que en el estudio mencionado.⁵²

Como ha sido en otros estudios la población mayormente afectada son agricultores, como en la revisión del año 2013 de López -Martínez y colaboradores, en la cual se observa

que el 58.41% de los afectados son campesinos, en nuestro estudio un 44.11% se dedicaban a la agricultura, pero un número significativo se dedican a trabajos variados como cargadores, carpintería y albañilería que finalmente son labores que se realizan en su mayoría al aire libre, por lo cual habría que ponerse a pensar en medidas de prevención tales como uso siempre de calzado cerrado. Pensando en este como en otros estudios la topografía afectada con mayor frecuencia son los pies, y se puede observar que el 92% de los casos de actinomicetoma ocurrió en esta zona, y en el caso de eumicetomas el 50%, concordando con lo encontrado en la literatura en la cual se ve que en México la localización más común de afección es el pie con un 68.7%. Llama la atención el caso de un ingeniero y un arquitecto ya que no es población que generalmente se encuentre afectada, sin embargo, por el tiempo de evolución de la enfermedad es difícil determinar el momento de la inoculación.

En relación con el lugar de procedencia de los casos es notable y muchos de los casos provenían de la Ciudad de México, aunque no se considera totalmente urbano, ya que en delegaciones como Tlahuac o Xochimilco los habitantes realizan actividades de tipo agrícola o similares. Se tuvo procedencia de otros estados como Morelos, Puebla y Veracruz, pero no refleja la realidad nacional ya que, como institución el IMSS se divide geográficamente para la atención de pacientes. Al Centro Médico Nacional Siglo XXI son referidos pacientes de regiones mencionadas, mientras que los pacientes de otros estados son enviados al Centro Médico de Occidente y al Centro Médico La Raza. De hospitales como el Centro Médico de Occidente se han hecho casuísticas, donde en el año 2013 se reportó que la mayor cantidad de Micetomas se encuentran en el Estado de Jalisco.

En lo que respecta a topografía, en nuestro estudio, el tronco se vio afectado en un 25% y 8% en los pacientes con eumicetoma y actinomicetoma, respectivamente; en otros estudios a nivel nacional se ha observado esta afección en un 18.7%; si bien no es una localización común, se deben tomar medidas de prevención en los trabajadores del campo para que puedan utilizar nuevos aditamentos para poder llevar sus cargamentos, evitando así esta y otro tipo de infecciones.. En otros lugares del mundo como África y Asia el tronco se ve afectado en solo el 1.8%;

De los agentes causales, durante este estudio pudimos observar que en ocasiones no se identifica, como en otros estudios el momento de la inoculación, ya que puede deberse a que para la mayoría de los actinomicetos el tiempo para el crecimiento de sus colonias en promedio es de 8 a 15 días a temperatura ambiente, pero hay cepas que como *Actinomadura madurae* que necesitan un tiempo hasta de dos meses.

En nuestro estudio encontramos que 80.55% de los pacientes estudiados presentaron actinomicetoma y el 19.44% fueron eumicetomas lo cual es similar a otros estudios de este tipo realizados en México, como el estudio retrospectivo de 30 años del Hospital General de México de Bonifaz y colaboradores, donde en la mayoría de los casos fueron causados por actinomicetoma (92.11%) y la minoría por eumicetoma (7.89%). Y no es sorprendente, ya que los eumicetomas suelen tener poca respuesta a tratamiento, por lo cual son enviados a hospitales de tercer nivel más frecuentemente que los actinomicetomas. También atribuimos el encontrar este porcentaje de casos a que los medicamentos como itraconazol y voriconazol, que son útiles en el tratamiento del micetoma sólo son distribuidos (otorgados) en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En relación a los agentes de actinomicetoma a lo largo de los 23 años, 11 cultivos dieron reacción positiva a la caseína. Por lo que fueron clasificados como *Nocardia brasiliensis*, pero los conceptos actuales en cuanto a la taxonomía de los agentes demuestran que las pruebas biológicas hacen una taxonomía inexacta, en la actualidad se prefiere utilizar técnicas moleculares como PCR y secuenciación de fragmentos de DNA que permite establecer a los casos que pueden ser clasificados como ciertas especies no identificadas hasta hace algunos años. También se han publicado micetomas causados por más de un agente, coinfectados por un hongo y una bacteria, en nuestro estudio no se encontró esto, o bien en otros estudios se han reportados micetomas causados por más de un agente causal.

De los actinomicetomas, en el presente estudio encontramos que en la mayor parte de los casos no se pudo identificar la especie, y se quedaron clasificados como *Nocardia spp* (48.27%), existieron 3 organismos identificados a nivel de especie, siendo la más frecuente *Nocardia brasiliensis* (73.3%), seguida de *Actinomadura madurae*. (20%) y finalmente *Nocardia asteroides* (6.66%). Resultados francamente parecidos con estudios similares en México con el agente causal más frecuente *Nocardia brasiliensis* (78.21%) y *Actinomadura madurae* (8.7%).

Llama la atención que a diferencia de otras casuísticas donde *Actinomadura madurae* se encuentra predominantemente en mujeres (estudio en el Pascua), en nuestros casos, los 3 enfermos con este agente fueron varones.

En la literatura se han mencionado aproximadamente 12 especies de *Madurella*. En nuestro estudio con respecto a los casos de eumicetoma, el 57.14% fueron infecciones por *Madurella mycetomatis*, 28.57% por *T. grisea* y por *Scedosporium apispermum* (14.28%), llama la atención el porcentaje de *Madurella mycetomatis* versus *Madurella grisea*, ya que en otros estudios se ha observado que estos agentes se encuentran prácticamente dentro de porcentajes sumamente parecidos como en la revisión de 3933 casos realizada por López Martínez *et al* del año 2013, donde el 26.28% de los casos son causados por *Madurella mycetomatis* y el 28.47% por *T. grisea*.

El tipo de resultados que encontramos dista de la literatura a nivel mundial, en la cual se reporta que *Madurella grisea* ocupa solo el 1.62% de los casos.

Se requieren herramientas diagnósticas rápidas, mientras que el tratamiento para eumicetoma no es satisfactorio tiene alta morbilidad, incluyendo amputaciones.

El problema fundamental radica en que si no existe una tipificación adecuada de los agentes etiológicos el esquema terapéutico puede cambiar por el microorganismo aislado y esto hace más difícil volver al tratamiento a pesar de tratarse de una incidencia relativamente baja de la enfermedad, y con secuelas importantes, ya que como vemos los pacientes cursan con periodos de evolución de enfermedad largos y la mayoría, aún sin requerirlo son sujetos a cirugías que pudieron haber sido evitadas, en el caso de los actinomicetomas, de haber contado con un diagnóstico temprano y con un tratamiento médico con antibióticos adecuados para este padecimiento.

En los pacientes enviados solo a estudio de laboratorio (con 108 muestras) hubo varios estudios que fueron negativos tanto como para el examen directo como cultivo y en esos casos la biopsia hubiera sido necesaria, ya que la imagen histológica es prácticamente igual sin importar el agente causal, en este tipo de estudio se puede encontrar la imagen de un granuloma típico, crónico supurativo, que a nivel de epidermis presenta hiperqueratosis, acantosis irregular e hiperplasia pseudoepiteliomatosa, en cuya dermis se encuentran microabscesos de polimorfonucleares, con macrófagos, plasmocitos y linfocitos y granos en el centro de los microabscesos.

Las biopsias enviadas, de acuerdo a sus características tintoriales dejaron ver sus patrones específicos en el caso de eumicetomas, donde no hubo desarrollo en cultivo pero si al examen histopatológico al microscopio la identificación de los mismos dando como resultado dos tipificaciones de *Madurella mycetomatis*, lo cual ayudo con el tratamiento dirigido de los pacientes afectados.

En uno de los casos específico el cultivo con crecimiento a 25° de un grano eumicetoma es característico de *T. grisea* que tiene crecimiento abundante a esta temperatura y solo es positivo a 37°.

La identificación de este microorganismo de forma detallada fue posible gracias a que en el laboratorio de micología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con los medios de cultivo adecuados. Esto facilita el tratamiento adecuado y dirigido.

En cuanto al tratamiento del micetoma en nuestro estudio se tuvieron excelentes tasas de respuesta con curación de todos los pacientes con actinomicetomas con terapia

convencional que concuerda con la literatura con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 hrs por 6 meses en la mayoría de los casos, excepto por el caso que fue tratado primero con amikacina y presentó toxicidad, pero con buena respuesta a Trimetoprim/sulfametoxazol después de un año de tratamiento. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, que nos indica que los tratamientos con diversas dosis de medicamentos del grupo de las sulfas (trimetoprim/sulfametoxazol y dapsona), así como amikacina y tetraciclinas muestran curación de los actinomicetomas.

Sin embargo, nuestra revisión nos muestra que no es lo mismo cuando se trata de eumicetomas, que muestran una falla de respuesta a tratamiento en algunos de los casos, como uno de nuestros pacientes al cual se le dio uno de los azoles que se considera como de última generación como lo es el voriconazol, sin obtener respuesta después de un largo periodo de tratamiento, terminando en pruebas de susceptibilidad, en las cuales resultó susceptible a posaconazol con el cual no se cuenta en la institución. Esto concuerda con lo encontrado en la literatura, en la que se sustenta que en casos de micetomas pequeños causados por *M. mycetomatis* y *T. grisea* puede existir buena respuesta con itraconazol 200-300 mg/día, en un tiempo promedio de un año y medio y hay reportes en los cuales se refiere que voriconazol 400 a 800 mg/día y posaconazol dividido en dos tomas, tienen éxito en particular en cepas de *P. boydii* y *M. mycetomatis*. También en el estudio de Yoann Crabo y colaboradores con 11 casos reportados de eumicetoma tratados con voriconazol y posaconazol por 6 meses en los que se dio seguimiento de la evolución pre y post tratamiento midiendo beta-d-glucano en suero, imágenes de resonancia magnética (IRM), y tomografía con emisión de positrones utilizando fluorodeoxiglucosa (PET-CT) se obtuvo una respuesta completa en 5/11 pacientes, respuesta parcial (definida como una mejoría discreta en RM o sin cambios) en 5 de los pacientes y falla

terapéutica en uno de los pacientes, con una duración media de 73 meses en el seguimiento post tratamiento.

Si bien en las pruebas inmunológicas han tomado relevancia a nivel internacional para fines de estudios, se han investigado múltiples pruebas serológicas, intradermoreacciones que para fines diagnósticos carecen de valor ya que requieren de múltiples antígenos, cuando es difícil encontrar granos en pacientes con clínica altamente sugestiva, se ha estudiado una prueba serológica enzimática (Salinas-Carmona) que sirve para la identificación de *Nocardia spp.*

CONCLUSIONES

- El micetoma es una enfermedad poco frecuente en tercer nivel de atención, siendo más común en hombres.
- El actinomicetoma es más común que el eumicetoma en nuestro medio y en el resto de nuestro país.
- El actinomicetoma es una patología relativamente fácil de tratar cuando se diagnostica oportunamente, y el eumicetoma sigue siendo un reto terapéutico.
- Se requiere del conocimiento de esta patología por médicos de primer nivel para detección temprana y tratamiento oportuno.

ANEXOS.

ANEXO 1.

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

Fecha ____/____/____

1.- Identificación

Nombre _____

NSS _____

Edad _____

Género _____ Ocupación _____

Lugar de origen _____ Lugar de residencia _____

2.- Antecedentes

Generales, enfermedades asociadas:

Ninguna () Diabetes mellitus () Hipertensión arterial () Obesidad () Índice masa corporal () Otras _____

3.-Cuadro clínico

Inicio _____

Tiempo de diagnóstico _____

Diagnósticos previos _____

Tratamientos recibidos previamente _____

Tratamiento dado en nuestro servicio _____

Respuesta a tratamiento _____

Talla _____ Peso _____ T. A. _____

4.- Estudio micológico:

Directo: _____

Cultivo: _____

5. Biopsia de piel: _____

6.- Estudios de laboratorio: Sí ()

Alteraciones encontradas

Biometría Hemática: _____

Química sanguínea: _____

Examen general de orina: _____

Otros _____

6.- Estudios de imagen

Radiografías _____

Otros _____

Elaboró: _____



ANEXO 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). NOMBRE DEL ESTUDIO: "ESTUDIO EPI DEMIOLÓGICO DEL MICETOMA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI"

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

MÉDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS: 56276900 EXT 22563

Nombre del paciente:

Ciudad de México a : ___/___/___

Este es un estudio de investigación no intervencionista.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Para este estudio se revisará información del expediente clínico. No se realizará intervención alguna.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SENSIBLE SOBRE LOS PACIENTES?

El nombre de los pacientes no será divulgado fuera del hospital ni en el escrito final del estudio. La información proporcionada se almacenará en la base de datos, donde nosotros podremos identificar al paciente si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Los pacientes involucrados en este estudio tienen el derecho de consultar sus registros médicos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA ADUDAS SOBRE LOS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si los pacientes, de los cuales, se usan expedientes, tienen preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar cualquier situación relacionada con este, pueden contactar a: Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén o al M auricio Martínez Cervantes al teléfono: 56276900 extensiones: 22563 o 21553

PAGO POR PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

- Ningún paciente recibirá pago alguno por participar en este estudio

Si firma esta forma:

Usted da permiso al médico y personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.

Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.

Usted da permiso al médico del estudio de compartir sus registros y de esta forma de consentimiento informado con la Secretaría de Salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el grupo de revisión y con el comité de ética de este hospital. Estas agencias pueden emplear sus registros para ratificar la información del estudio y como ya se planteó si esto pasara, nadie utilizará ningún tipo de información que pudiera emplearse para identificarle.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante, podrá acudir a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas (si se requiriera en el estudio) y se sienta seguro con su participación, firme por favor aquí abajo.

Nombre del o la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén

Firma y nombre del médico que explica el consentimiento/ Fecha y hora

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

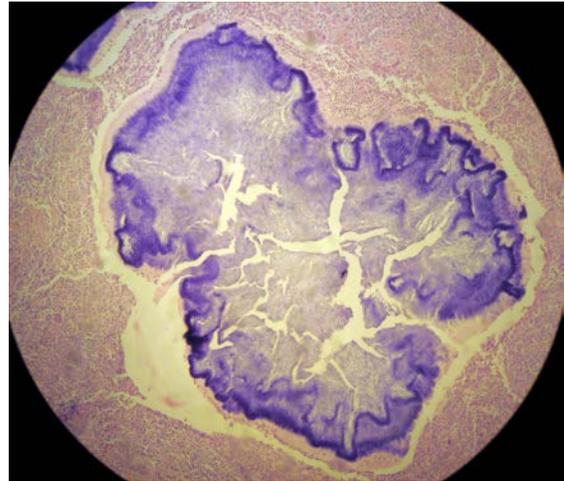
ANEXO 3.

Fotografía 1.



Micetoma por *Actinomadura madurae*.

Fotografía 2



Grano de *Actinomadura madurae*. Se observa una estructura mayor a 800 micrómetros, con borde teñido intensamente, la presencia de flecos (filamentos) y espacios huecos en el centro, característicos de este agente.

Fotografía 3.



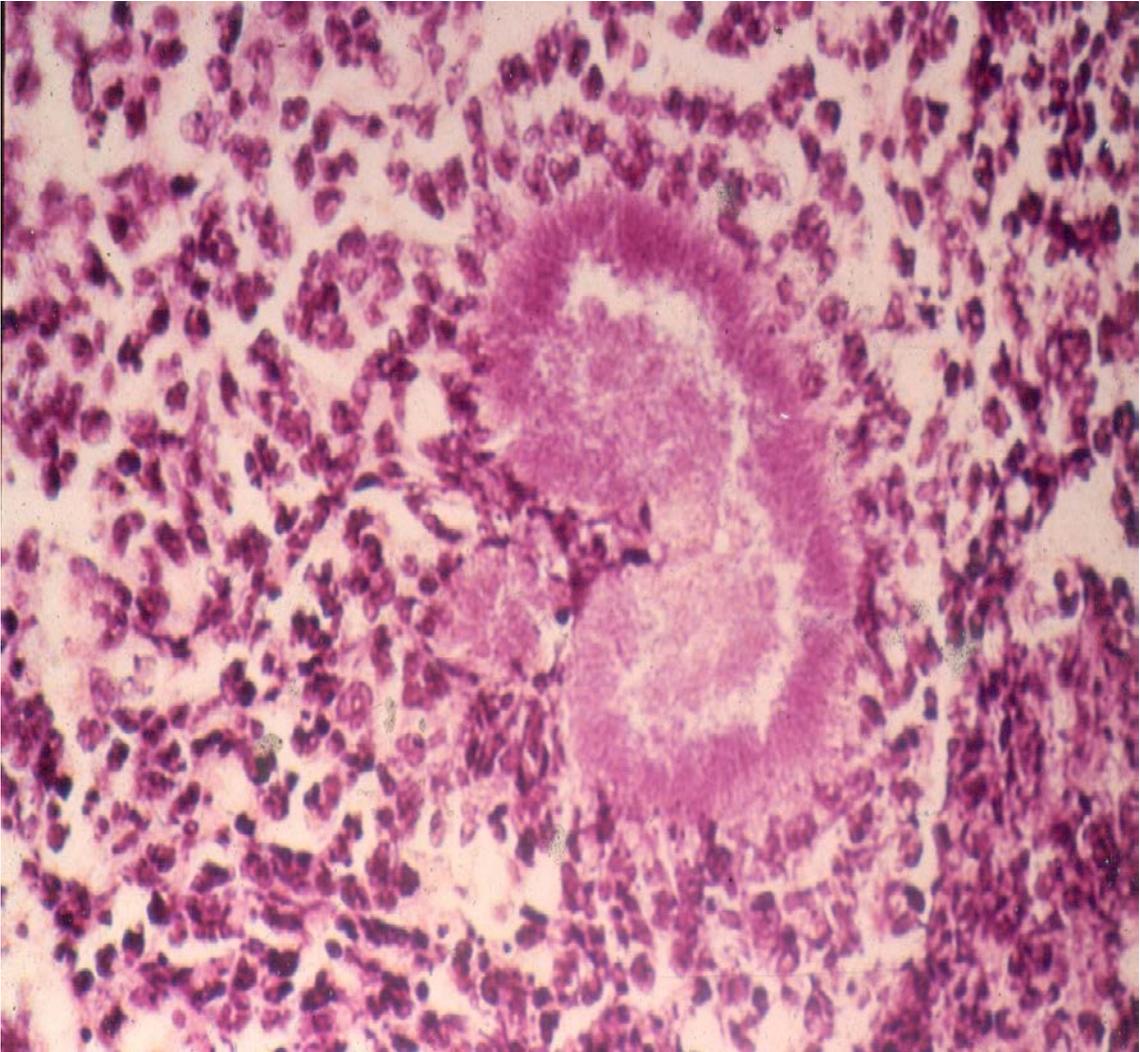
Prueba de caseína. Se utiliza para diferenciar *Nocardia brasiliensis* (productora de caseinasa) de otras especies de *Nocardia*. En la imagen: se observan dos cultivos, el de la izquierda corresponde a *N. asteroides*, mientras que a la derecha se observa *Nocardia brasiliensis* que tiene un halo transparente como resultado de la hidrólisis de esta proteína.

Fotografía 4.



Nocardia brasiliensis. Cultivo de borde irregular, aunque de diferentes tonos de color en superficie, en colonia compacta de superficie rugosa. Se describe usualmente como “palomita de maíz”

Fotografía 5.



Estudio histopatológico.

Grano de *Nocardia spp* donde se observa una estructura de 400 a 500 micrometros de diámetro de forma arriñonada, rodeado de infiltrado donde predominan polimorfonucleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Sande, W., Taha, H., Fahal, A. Mycetoma: epidemiology, treatment challenges, and progress. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2015; p. 31.
2. Cathrine AN, Bhattacharya K, Srinivasan V. Mycetoma leg: a case report. *Int J Low Extrem Wounds*. 2003; 2: 171-172.
3. Hospenthal DR. Agents of mycetoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2009: 3281-3286.
4. Mansilla-Lory J, Contreras-López E. Micetoma en México prehispánico. Estudio en la colección esquelética de la cultura de Tlatilco. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009; 47: 237-242.
5. Corre A. La maladie de Ballingall (pied du Madurè). *Arch Med Nav* 1883; 39 (81): 204-24.
6. Godfrey J. Diseases of the foot not hitherto described. *Lancet* 1846; 1: 593-4.
7. Lichon, V. Khachemoune, A. Mycetoma, A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2006; 7 (5): 315.
8. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Méd Méx*. 2013; 149: 586-592.
9. Gokhale BB (1981) Epidemiology of mycetoma. *Hindustan Antibiot Bull* 23: 18–24.
10. van de Sande WWJ (2013) Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 7(11): e2550: 1.
11. Lichon, V. et al. Mycetoma a review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2006: 315-321.
12. Hernández-Hernández, F. Estudio molecular de proteínas que unen hormonas esteroides. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. UNAM. 1999.
13. Khatri ML, Al-Halali HM, Fouad Khalid M. Mycetoma in Yemen: clinicoepidemiologic and histopathologic study. *Int J Dermatol* 2002 Sep; 41 (9): 586-93.
14. Gonzalez-Suarez ML1, Salinas-Carmona MC, Pérez-Rivera I. IgM but not IgG monoclonal anti-*Nocardia brasiliensis* antibodies confer protection against experimental actinomycetoma in BALB/c mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Oct;57(1):17-24
15. Méndez-Tovar LJ1, Mondragón-González R, Manzano-Gayosso P. Immunoglobulins in patients with *Nocardia brasiliensis* actinomycetoma. *Rev Argent Microbiol*. 2004 Oct-Dec;36(4):174-8.
16. Jiang R S1, Hsu C Y. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):563-6.
17. Sanchez-Herrera K, Sandoval H, Couble A, Mouniee D, Ramirez-Duran N, et al. Phenotypic and genotypic evaluation of 18 *Nocardia* isolates from human clinical samples in Mexico. *J Mycol Med* 2012; 22: 1–7
18. Ahmed AO, van Leeuwen W, Fahal A, et al. Mycetoma caused by *Madurella* mycetomatis: a neglected infectious burden. *Lancet Infect Dis* 2004 Sep; 4 (9): 566-574.

19. Borman AM, Desnos-Ollivier M, Campbell CK, Bridge PD, Dannaoui E, Johnson EM. 2016. Novel taxa associated with human fungal black-grain mycetomas: *Emarellia grisea* gen. nov., sp. nov., and *Emarellia paragrisea* sp. nov. *J Clin Microbiol* 54:1738–1745.
20. Arenas R, Vega-Mémije M^ªE, Rangel-Gamboa L. Eumycetoma: actualidades y perspectivas. *Gac Med Mex*. 2017;153(7):841-851
21. Ahmed SA, González GM, Tirado-Sánchez A et al. *Nigrograna mackinnonii*, Not *Trematosphaeria grisea* (syn., *Madurella grisea*), Is the Main Agent of Black Grain Eumycetoma in Latin America. *J Clin Microbiol*. 2018 Feb 22;56(3).
22. Develoux, M et al. Mycetoma. *Journal de Mycologie Medicale* 9.4 (Dec 1999): 197-209
23. Venkatswami, S., Sankarasubramanian, A. et al; The Madura foot: Looking Deep. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 11.1 (Mar 2012): 31-42.
24. Guerra-Leal JD, Medrano-Danés LA, Montemayor-Martinez A et al. The importance of diagnostic imaging of mycetoma in the foot. *Int J Dermatol*. 2018.
25. Al Gannass A. Chronic Madura foot: mycetoma and/or Actinomyces spp or actinomycosis. *BMJ Case Rep*. 2018 May 22;2018.
26. Neyaz Z, Mohindra N, Bhatnagar A, Marak RSK. Case 249: Intramuscular Mycetoma. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):353-359.
27. Farina C, Gotti E, Suter F, Goglio A. *Scedosporium apiospermum* soft-tissue infection: a case report and review of kidney transplant literature. *Transplant Proc* 2006; 38:1333–1335.
28. Hamid HK et al. Clinical profile and management of craniocerebral *Madurella* mycetoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 11-15.
29. Beeram V et al. Cerebral mycetoma with cranial osteomyelitis. *J Neurosurg Pediatr*. 2008; 5-8.
30. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. Tercera edición. McGraw-Hill. 2010. 163-169.
31. Verma, P, Jha, A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018; 2-5.
32. Wortman PD Treatment of a *Nocardia brasiliensis* mycetoma with sulfamethoxazole and trimethoprim, a mikacin, and amoxicillin and clavulanate. *Arch Dermatol*. 1993;129(5):564-7.
33. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Rendon A, Ocampo-Candiani J, Welsh O, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 3170–3172.
34. Welsh O, Salinas MC, Rodríguez MA. Treatment of eumycetoma and actinomycetoma *Curr Top Med Mycol*. 1995; 6:47-71.
35. Sampaio FM, Wanke B, Freitas DF. Review of 21 cases of mycetoma from 1991 to 2014 in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 8-18.
36. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E, Salinas MC. Actinomycetoma and advances in its treatment. *Clin Dermatol*. 2012; 30(4):372-81.
37. Ameen M & Arenas R. Emerging therapeutic regimens for the management of mycetomas. *Expert opinion Pharmacother*. 2009; 9(12):2077-2085.
38. Wadal A, Elhassan TA, Zein HA, Abdel-Rahman ME, Fahal AH. Predictors of Post-operative Mycetoma Recurrence Using Machine-Learning Algorithms: The Mycetoma Research Center Experience. *PLoS Negl Trop Dis* 10 (10): 1-11.

39. Vera-Cabrera L, Campos-Rivera MP, Escalante-Fuentes WG, et al. In vitro activity of ACH-702, a new isothiazoloquinolone, against *Nocardia brasiliensis* compared with econazole and the carbapenems imipenem and meropenem alone or in combination with clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54 (5):2191-3.
40. Crabol Y, Poiree S, Bougnoux ME et al. Last Generation Triazoles for Imported Eumycetoma in Eleven Consecutive Adults. *PLoS Negl Trop Dis* 8 (10): 1-9.
41. Salim A O, Mwita C C, Gwer S . Treatment of Madura foot: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(7):1519-1536.
42. Relhan V, Mahajan K, Agarwal P. Mycetoma: An Update. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):332-340.
43. Welsh O, Al-Abdely HM, Salinas-Carmona MC, Fahal AH. Mycetoma Medical Therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10): e3218.
44. Abdalla O, Ahmed A, van de Sande J. In Vitro Susceptibilities of *Madurella mycetomatis* to Itraconazole and Amphotericin B Assessed by a Modified NCCLS Method and a Viability-Based 2,3-Bis (2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-5-[(Phenylamino)Carbonyl]-2H-Tetrazolium Hydroxide (XTT) Assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(7): 2742–2746.
45. Farina C , Gotti E , Suter F . *Scedosporium apiospermum* soft-tissue infection: a case report and review of kidney transplant literature. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1333-5.
46. Schieffelin JS1, Garcia-Diaz JB, Loss GE Jr, Beckman EN et al. Pseudoepithelioid mycetoma fungal infections in solid organ transplant recipients: clinical presentation, pathology, and treatment. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):270-8.
47. Smith EL, Kutbi S. Improvement of eumycetoma with itraconazole. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 279–280.
48. Lacroix C , de Kerviler E, Morel P et al. *Madurella mycetomatis* mycetoma treated successfully with oral voriconazole. *Brit J Dermatol.* 2005;152: 1067–1068.
49. Negroni R , Tobón A , Bustamante B et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005;47(6):339-46.
50. Negroni R, López Daneri G, Arechavala A et al. Estudio clínico y microbiológico de los micetomas observados en el Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz en el período 1989-2004. *Revista Argentina de Microbiología* (2006) 38: 13-18.
51. van de Sande W, Fahal A, Ahmed SA. Closing the mycetoma knowledge gap. *Med Mycol.* 2018 1;56(suppl_1):153-164.
52. Fahal AH1, Omer SM, el Razig SA. Thyroid function in patients with mycetoma. *East Afr Med J.* 1995;72(7):454-6