



**AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
EN EL TRATAMIENTO
DE MICETOMAS ACTINOMICOSICOS**

T E S I S

**QUE EN OPCION AL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

PRESENTA

**EL MCP DERMATOLOGO
OLIVERIO WELSH LOZANO**

MONTERREY, NUEVO LEON,

MAYO 1990.



U
ANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

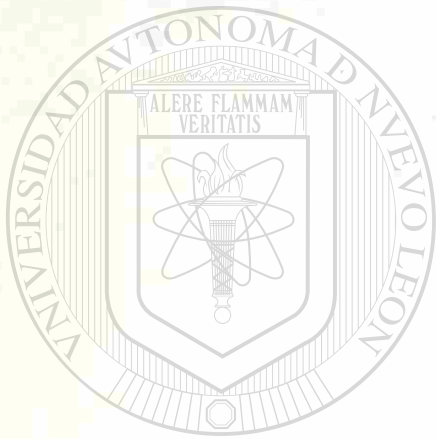
®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TD
RL201
.W4
1990
c.1



1080125927



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**

**AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
EN EL TRATAMIENTO
DE MICETOMAS ACTINOMICOSICOS**



T E S I S

QUE EN OPCION AL GRADO DE

DOCTOR EN MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

PRESENTA

**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS
EL MCP DERMATOLOGO**

OLIVERIO WELSH LOZANO

MONTERREY, NUEVO LEON,

MAYO 1990.

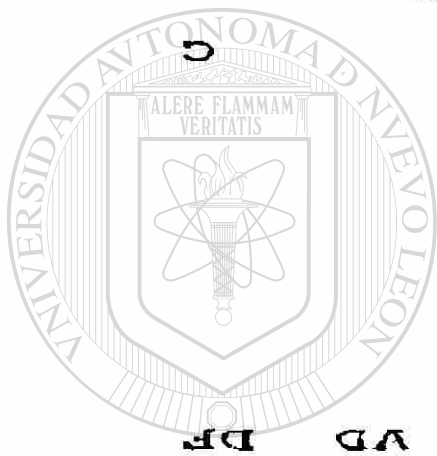
RL201
.W4
1990

I B U
T A D E M
M E O

AMIKM I L MA J

V A

E T J T M C



U A N L

D F C V D

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

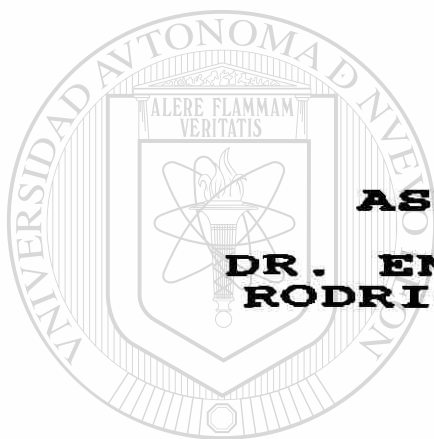
I T O J

E M E L I V A

O E I F
Y I A A



**EL PRESENTE TRABAJO FUE
REALIZADO EN
EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
LA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO
LEON**



ASESOR DOCTORAL

**DR. EN CIENCIAS MANUEL
RODRIGUEZ QUINTANILLA**

COASESORES :

DR. MED. OSCAR TORRES ALANIS

**DR. EN CIENCIAS MARIO CESAR
SALINAS CARMONA**

ACEPTADA POR LA SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS
DE POSTGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

 PRESIDENTE: DR. MANUEL RODRIGUEZ Q. 

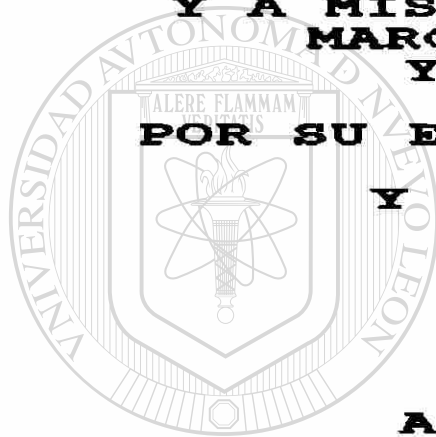
SECRETARIO: DR. JULIO SEPULVEDA S. 

PRIMER VOCAL: DR. OSCAR TORRES A. 

SEGUNDO VOCAL: DR. MARIO CESAR SALINAS C. 

TERCER VOCAL: DRA. GUADALUPE ARREDONDO DE 

**A MI ESPOSA ESPERANZA
Y A MIS HIJOS ESPERANZA,
MARCELA, VERONICA
Y OLIVERIO,
POR SU ESTIMULO, PACIENCIA
Y COMPRENSION.**



UANL

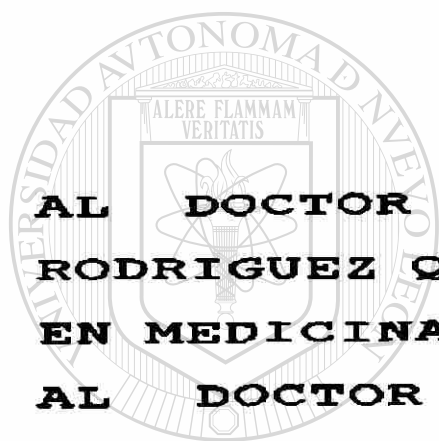
**A MIS PADRES:
OLIVERIO WELSH PARAS**

**Y
GUADALUPE LOZANO FERNANDEZ DE
WELSH,**

QUE ME DIERON LA FORMACION Y

**EDUCACION NECESARIAS PARA
LUCHAR EN**

LA VIDA.



**AL DOCTOR EN CIENCIAS MANUEL
RODRIGUEZ QUINTANILLA; AL DOCTOR
EN MEDICINA OSCAR TORRES ALANIS;
AL DOCTOR EN CIENCIAS MARIO
CESAR SALINAS CARMONA, AGRADEZCO
SU AMISTAD, SU TIEMPO, SUS
CONSEJOS, SU ASESORIA.**

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

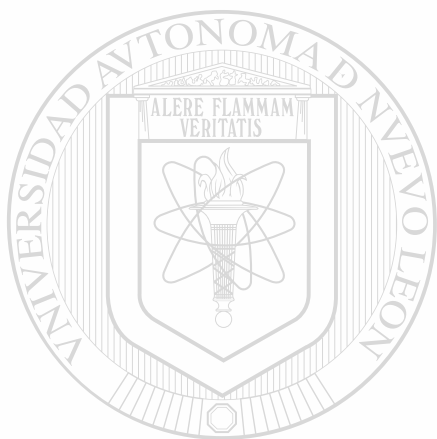
INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	8
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	13
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	27
<hr/>	
RECOMENDACIONES	28
BIBLIOGRAFIA	30
TABLAS	36
FIGURAS	47

TABLAS**PAGINA**

1	Etiología de los micetomas tratados.....	37
2	Evaluación clínica post-tratamiento de los pacien- tes con micetomas actinomicósicos.....	38
3	Ciclos de tratamiento de amikacina-trimetoprim sulfametoxazol, necesarios para la remisión de los micetomas.....	40
4	Tiempo de evolución de los micetomas antes del - tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfameto- xazol.....	41
5	Evolución post-tratamiento de los pacientes con micetoma tratados con amikacina-trimetoprim- -- sulfametoxazol y su estado actual.....	42
6	Resumen de cambios radiológicos de los pacientes con micetomas, post-tratamiento con amikacina- - trimetoprim-sulfametoxazol.....	43
7	Efectos colaterales del tratamiento con amikacina- trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con miche- toma	44

8	Hallazgos auditivos secundarios al tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	45
9	Efectos colaterales de la función renal, secundarios al tratamiento con amikacina-trimetoprim- -- sulfametoxazol.....	46



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

FIGURAS	PAGINA
1 a: Micetoma de región tibiotalar antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol..	47
1 b: Micetoma después de un ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	47
2 a: Micetoma torácico antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	48
2 b: Evolución clínica al terminar el primer ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	48
2 c: Paciente asintomático después del segundo ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol	49
<hr/>	
3 a y b: Paciente con micetoma causado por <i>A. madurae</i> con afección ósea. Aspecto clínico antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	50
3 c y d: Evolución clínica del micetoma después del segundo ciclo de amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.....	51
3 e y f: Aspecto radiológico del micetoma antes y después del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol	52

FIGURAS	PAGINA
4 a y b: Micetoma torácico antes y después del segundo - - ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim- - sulfametoxazol.....	53
4 c : Paciente permanece asintomático tres años después del tercer ciclo de tratamiento.....	54
5 a : Paciente con micetoma torácico causado por N. -- brasiliensis antes del tratamiento con amikacina- trimetoprim-sulfametoxazol.....	55
5 b : El mismo paciente asintomático al terminar el ter- cer ciclo de tratamiento.....	55
5 c : Pequeña recaída dos meses después del tercer ciclo de tratamiento.....	56

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

INTRODUCCION

El micetoma actinomicótico es una enfermedad bacteriana granulomatosa, relativamente frecuente en México, que puede afectar la piel, el tejido celular subcutáneo, músculo, hueso y en ocasiones diseminarse a órganos vecinos (1,2,3,4,5,6,7). Clínicamente se caracteriza porque en el área afectada se advierte un aumento de volumen, de consistencia leñosa, además de la presencia de nódulos, abscesos y fistulas que drenan un pus filante que contiene formaciones bacterianas denominados gránulos, que son a su vez característicos de la enfermedad.

Aún cuando el índice de mortalidad de este padecimiento no es alto, su morbilidad, cronicidad y diseminación a órganos importantes la convierten en una patología potencialmente incapacitante que puede terminar en la amputación del miembro afectado, así como la muerte del paciente.

Varios medicamentos han sido empleados en su tratamiento, entre ellos: diamino difenil sulfona (DDS), sulfas, estreptomina, trimetoprim-sulfametoxazol (T-S), isoniacida, etambutol, rifampicina y tetraciclinas (7,8,9,10,11,12,13,14, 15,16,17,18). Todos estos fármacos han requerido ser empleados durante muchos meses, y en ocasiones por varios años, con resultados terapéuticos variables.

Maghoub propuso en 1976 (17) el manejo combinado con varios antimicrobianos para el tratamiento de los micetomas actinomicó-

sicos. Para ello, utilizó estreptomocina, trimetoprim-sulfametoxazol y DDS en diversas combinaciones; siendo las primeras dos las más efectivas, al obtener hasta un 63% de cura de los pacientes tratados. Estos resultados fueron obtenidos en un promedio de 9 a 24 meses de tratamiento.

Lo anterior, fue un avance importante ya que los tratamientos con monoterapia tenían que prolongarse durante varios años y con cierta frecuencia sin respuesta terapéutica clínica satisfactoria.

En el Servicio de Dermatología en colaboración con los Departamentos de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Medicina se ha tenido desde 1970 como línea de investigación, el estudio taxonómico, epidemiológico, bacteriológico y fisiopatológico, de más de cuatrocientos pacientes con micetomas; también han sido investigados los parámetros serológicos que nos permitan, en conjunto con la clínica, evaluar con un mayor grado de confiabilidad la respuesta al tratamiento y la duración del mismo. Dentro de esta línea de investigación, han sido diseñados nuevos abordajes terapéuticos que permitan acortar el tratamiento, aumentar el número de pacientes curados y prevenir la amputación y, sobre todo, la muerte.

Para fundamentar un esquema terapéutico racional, se ha considerado que los actinomicetos están relacionados filogenéticamente a las micobacterias (19), y que en tratamientos combinados

éstas son inhibidas de una manera más eficaz que con monoterapia (20). Lo anterior planteó la posibilidad de que la asociación terapéutica de la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol pudiera ser efectiva en esta enfermedad.

El sulfato de amikacina es un aminoglucósido semisintético sintetizado de la kanamicina A y B en 1972 por Kawaguchi y colaboradores (21). Químicamente es un aminoazúcar en posición glucosídica de donde deriva su nombre de grupo. Los aminoglucósidos tienen en común ser policationes y su polaridad es en parte responsable de sus propiedades farmacocinéticas como lo son: una absorción intestinal escasa e irregular, no penetrar fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y excretarse con rapidez en el riñón. El 30% de su concentración plasmática se localiza en la bilis (22).

Este aminoglucósido es un antibiótico de rápida acción bactericida, difunde fácilmente a través de las membranas bacterianas, se une a polisomas y afecta rápidamente la transcripción ribosomal, lo cual produce una inhibición en la síntesis protéica induciendo la ruptura de la membrana citoplasmática y la muerte celular de la bacteria (23,24). La amikacina es activa contra bacilos aerobios gram negativos, un importante grupo de micobacterias típicas y atípicas y *Staphylococcus aureus*. También es activo contra actinomicetos entre ellos los de *Nocardia asteroides* y *N. brasiliensis*. De acuerdo a los estudios In vitro reportados por Wallace (25,26), Bach (27) y Dalovisio (28), así

como con infecciones experimentales con *M.asteroides* en modelos murinos (29), ha podido corroborarse el efecto "in vitro" e "in vivo" sobre *Nocardia* de este aminoglucósido.

Su concentración plasmática efectiva varía entre 8 y 16 mcg por ml, siendo a la fecha de los más efectivos entre el grupo de los aminoglucósidos. La dosis recomendada es de 15 mg por kg de peso corporal por día, administrado por vía intramuscular o endovenosa y dividido en 2 ó 3 dosis (22).

La amikacina tiene efectos adversos potenciales en el área auditiva y renal, en la primera afecta principalmente la región coclear disminuyendo la audición neurosensorial principalmente de los tonos agudos. En el área renal produce cambios reversibles e irreversibles principalmente de los túbulos proximales (30,31)

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol es un compuesto antibacteriano que asocia una diaminopirimidina y una sulfa, con el propósito de incrementar su efecto antimicrobiano individual ya que actúan sobre pasos secuenciales de la vía enzimática para la síntesis del ácido tetrahidrofólico.

El sulfametoxazol inhibe la incorporación del ácido para aminobenzóico (PABA) a ácido fólico y el trimetoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último es la forma de folato esencial para las reacciones de transferencia de un carbono, lo cual es crítico en la formación de bases

pirimidínicas, esenciales para la producción de ADN (32).

Estos antimicrobianos son efectivos en bacterias susceptibles gram positivas y gram negativas, entre las que se incluyen las nocardias y otros actinomicetos (33,34), en estos últimos el trimetoprim-sulfametoxazol se ha administrado por diversos autores para el tratamiento de micetomas actinomicóticos durante períodos que fluctuaron de meses a varios años, con resultados moderadamente satisfactorios (6,35,36,37,38), así como en combinación con antibióticos como la estreptomina y amikacina, como lo han reportado Magohub (38) y Welsh y Cols (39).

La toxicidad selectiva se debe a que en los mamíferos, las células utilizan folatos preformados en la dieta y no sintetizan el compuesto; además el trimetoprim es un inhibidor muy selectivo de la dihidrofolato reductasa de los organismos inferiores. La interacción entre ambos antimicrobianos es sinérgica aunque este efecto varía de una bacteria a otra. El medicamento se absorbe bien por vía oral, su vida media es de 10 y 9 horas respectivamente. Se une a las proteínas del plasma en un 70 % y se distribuye bien en los tejidos. Su dosis terapéutica es alrededor de 8 y 40 mg de trimetoprim y sulfametoxazol por kg de peso corporal por día, en dos o tres tomas. No debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis y si la depuración de creatinina es menor a 15 ml/min, no debe administrarse (40).

Algunos de los efectos adversos del Trimetoprim-sulfametoxazol incluyen alteraciones hematológicas como: leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis, anemia hemolítica, agranulocitosis, etc. Se han reportado también otras reacciones, localizadas el 75 % de ellas en la piel, tales como: dermatitis exfoliativa y púrpuras, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; pueden también aparecer náuseas, vómitos, glositis, estomatitis, diarrea ocasional, cefalea y depresión. En algunos pacientes se ha observado disminución reversible de la depuración de creatinina (41,42,43).

El primer ensayo clínico en el que empleamos la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol, fue en un paciente masculino de 21 años de edad, que presentaba un micetoma causado por *Nocardia brasiliensis* de la pared torácica con un año de evolución con diseminación pulmonar por contigüidad y vía hematógena a ambos hemitórax. La respuesta terapéutica obtenida fue sorprendente, ya que en 5 semanas las lesiones dérmicas de tejidos blandos y pulmonares cicatrizaron y 7 años después el paciente ha continuado asintomático a pesar de no tomar ningún medicamento posterior. Estos resultados terapéuticos fueron reportados en 1985 (44).

En la revisión de bancos de informática de la literatura mundial sobre el tratamiento de micetomas de etiología bacteriana, no se encontró bibliografía sobre el empleo de la amikacina en micetomas, reportándose sólo en nocardiosis

sistémicas (45,46,47,48,49); esta información fue ratificada en 1987 en el Segundo Simposium Internacional de Micetomas en Taxco, Guerrero, donde se corroboró que ningún investigador había publicado sobre la combinación de estos fármacos en el manejo terapéutico de los micetomas.

De acuerdo a esta información se planteó la necesidad de difundir el estudio clínico prospectivo que habíamos iniciado en 1983 y que continúa hasta la fecha, donde se valora el efecto terapéutico de la asociación de amikacina-trimetoprim-sulfameto_xazol en el tratamiento de micetomas actinomicósicos.

Por todo lo anteriormente expuesto, esta investigación tiene como objetivo fundamental el desarrollar un esquema terapéutico que resuelva clínica y bacteriológicamente los micetomas actinomicósicos en un período más corto que los tratamientos convencionales.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

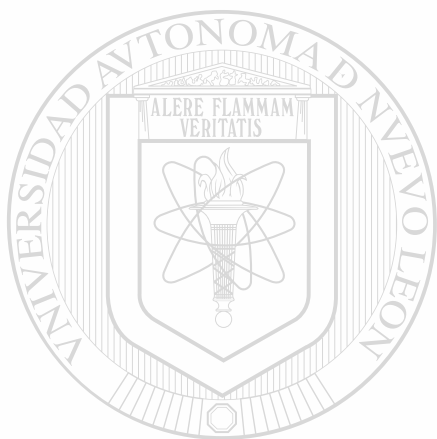


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

HIPOTESIS

La hipótesis que rige la presente tesis es la siguiente:

La combinación terapéutica de la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol administrada a pacientes con micetomas actinomicóticos, producirá la remisión clínica y bacteriológica en un período más corto que con el tratamiento convencional.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

MATERIAL Y METODO

Previa explicación del protocolo y obtención de su consentimiento, se incluyeron veintiseis pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario " Dr. José E. González, en un estudio de investigación clínico, abierto, prospectivo y longitudinal. Estos pacientes, dieciocho de sexo masculino y ocho del sexo femenino no embarazadas, tenían un diagnóstico clínico y bacteriológico de micetoma actinomicótico, con una respuesta pobre al tratamiento tradicional y/o en los que existía riesgo de diseminación a un órgano importante o alteración de la función de una articulación.

No fueron incluidos en el estudio pacientes con patología hemática, ótica, renal, hepática y/o con alergia a los antimicrobianos empleados.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

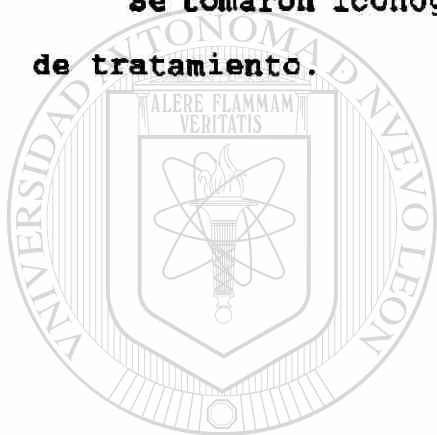
En cada caso se procedió a la elaboración de una historia clínica, estudio micológico directo e identificación bacteriológica de la especie del actinomiceto, según el procedimiento publicado por Mishra y colaboradores (50).

A todos los pacientes se les practicó: biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y examen general de orina. Estos estudios se repitieron al final de cada ciclo de tratamiento.

Se practicó una radiografía inicial y cuando se encontró patología ósea, se tomaron radiografías de control a los 3, 6, 9, 12, 24 y 36 meses después de terminar el tratamiento.

Al inicio y después cada semana durante el período de terapéutica, se les practicó una depuración de creatinina en orina de 24 horas, así como una audiometría.

Se tomaron iconografías al inicio y al término de cada ciclo de tratamiento.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

ESQUEMA TERAPEUTICO:

A todos los pacientes se les indicaron los antimicrobianos en ciclos de tratamiento. UN CICLO SE DEFINIO COMO EL PERIODO DE TIEMPO DE 5 SEMANAS DURANTE EL CUAL SE ADMINISTRO SIMULTANEAMENTE AMIKACINA 15 MGS POR KG DE PESO CORPORAL POR DIA POR VIA INTRAMUSCULAR. DIVIDIDA EN 2 DOSIS UNA C/12 HORAS DURANTE TRES SEMANAS, Y 7 Y 35 MGS POR KG DE PESO CORPORAL POR DIA, RESPECTIVAMENTE, DE TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOL ADMINISTRADOS CADA 8 HORAS POR VIA ORAL. ESTOS DOS ULTIMOS ANTIMICROBIANOS SE CONTINUARON POR DOS SEMANAS MAS HASTA COMPLETAR LAS CINCO SEMANAS DEL CICLO.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por el investigador titular, quien, en base a la evolución clínica, bacteriológica y efectos secundarios, decidió si era necesario dar un segundo o tercer ciclo de tratamiento.

Después del último ciclo se suspendió la terapéutica antimicrobiana, continuando con la observación clínica mensual del paciente durante los primeros dos años y después cada cuatro meses.

CRITERIOS DE EVALUACION:

Se clasificó como:

REMISION: A la desaparición de la actividad clínica y bacteriológica al terminar el último ciclo de tratamiento y a la involución de las lesiones óseas en el estudio radiológico un año después.

MEJORIA: Cuando el paciente presentó disminución de los síntomas y signos de la enfermedad en un 75 % con relación al cuadro clínico inicial.

FRACASO TERAPEUTICO: Cuando el paciente permaneció igual y/o peor.

RECAIDA: Cuando el paciente mostró signos clínicos y/o bacteriológicos de recidiva de la enfermedad después de terminar el último ciclo de tratamiento.

Los resultados terapéuticos fueron evaluados por el método estadístico directo de distribución binomial (51).

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

RESULTADOS

En el presente estudio se encontró que los agentes causales fueron *M. brasiliensis*, *A. madurae* y *M. asteroides*, de los cuales el más frecuente fue *Mycobacteria brasiliensis* con un 88.5 % , como se ve en la Tabla No. 1.

En la tabla 2 se describe la evolución clínica de cada paciente y su estado actual. En ella puede observarse que todos los pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento (ver Figs. 1 a y b; 2 a,b y c; 3 a,b,c,d y 4 a,b y c.). Los veintiseis casos fueron evaluados como remisión y sólo uno de ellos presentó recaída dos meses después de haber terminado el tercer ciclo de tratamiento, por lo que fue necesario instaurar fuera de protocolo un cuarto período terapéutico.

Doce de los veintiseis pacientes necesitaron sólo un ciclo para su remisión; nueve de dos ciclos y cinco de tres, como se observa en la Tabla No. 3. Estos resultados fueron independientes del agente causal, de la extensión de las lesiones y del tiempo de evolución de la enfermedad.

La duración del micetoma, hasta el momento del tratamiento, varió de nueve meses a dieciocho años; fueron predominantes los pacientes con más de cinco años de evolución (ver tabla 4).

Los pacientes incluidos han sido evaluados periódicamente

después de finalizar su tratamiento. El tiempo de seguimiento ha variado, como puede verse en la tabla No. 5, observándose que veinticuatro pacientes tienen más de un año en remisión; de éstos, catorce pacientes tienen más de tres años asintomáticos. Uno de los pacientes falleció en su casa seis meses después de darlo de alta, por causas distintas a su micetoma.

Tres pacientes con lesiones óseas mostraron regresión radiológica de las lesiones, siendo más evidentes en dos de ellos (ver tabla No. 6 y las figuras 3e y 3f).

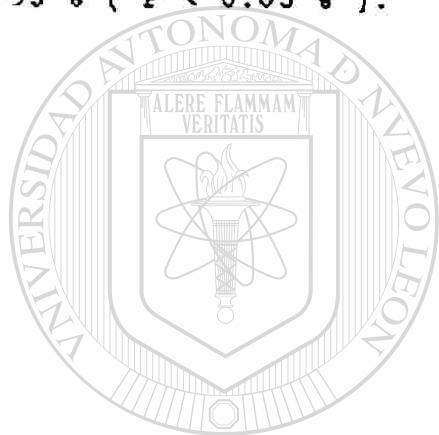
Los efectos adversos detectados pueden dividirse en clínicos y paraclínicos. En los primeros (ver tabla No. 7) predominaron el tinnitus y la náusea. En los segundos (ver tabla No.8) la audiometría de control, detectó hipoacusia neurosensorial leve para tonos agudos en seis pacientes y moderada en uno (en ambos casos sin afectar la audición de la voz). En tres enfermos la hipoacusia fue unilateral.

De los veintiséis pacientes, dos presentaron disminución de la depuración de creatinina de 62.6 ml/min en uno y 38.6 ml/min en otro (tabla No. 9); en este último se hizo un ajuste de la dosis de amikacina acorde al método de Sanford (52). En ambos pacientes la depuración final fue reportada dentro de los límites normales.

Una paciente presentó anemia hipocrómica al inicio de su tratamiento, misma que desapareció al finalizarlo. No se

detectaron otros cambios hematológicos y/o hepáticos en los pacientes tratados.

En el análisis estadístico de los resultados terapéuticos mediante el método directo de distribución binomial, se concluyó que este tratamiento tiene una probabilidad de remisión en un caso similar, entre un 80.6 y 99.9 % con una confiabilidad de un 95 % ($P < 0.05$ %).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

DISCUSION

La razón de emplear la asociación de amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol en un esquema de tratamiento que permita aumentar el porcentaje de remisiones y acortar el período de tiempo, está fundamentada en los esquemas terapéuticos anti-tuberculosos en los cuales se administran varios antimicrobianos simultáneamente, con lo que se logra un mayor índice de curas en un tiempo menor (20).

Los actinomicetos que causan los micetomas son bacterias que filogenéticamente están relacionadas a las micobacterias (53) y es razonable suponer que, como éstas, podrían ser más susceptibles a un tratamiento combinado con la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol. Los resultados obtenidos en el presente trabajo apoyan este razonamiento ya que la respuesta terapéutica observada ha sido excelente y sin precedentes en el tiempo y porcentaje de remisión cuando la comparamos con los tratamientos convencionales solos y/o combinados (6, 7, 38).

En el esquema de tratamiento para micetomas actinomicéticos propuesto en 1976 por Mahgoub (38), este autor utilizó diversas combinaciones de antimicrobianos, entre ellos un aminoglucósido: la estreptomina combinada con trimetoprim-sulfametoxazol o con DDS y/o la rifampicina en 144 pacientes tratados. Con estas combinaciones él reportó 63 % de "curas" y sólo dos pacientes tuvieron recidiva a los seis y doce meses respectivamente. Los agentes

causales de los micetomas fueron identificados como *S. somaliensis* con el mayor número de casos seguido por *A. pelletieri*, *A. madurae* y sólo cuatro casos de *N. brasiliensis*. La cura más temprana fue a los cuatro meses de iniciado el tratamiento y la más larga veinticuatro meses después, con un promedio de nueve meses.

Tanto en el trabajo de Mahgoub como en el nuestro, se administró un aminoglucósido en combinación con otros antimicrobianos; pero en nuestra investigación empleamos la amikacina en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que Mahgoub utilizó (en la combinación más efectiva) estreptomina-trimetoprim-sulfametoxazol y con esta asociación menciona obtener los mejores resultados terapéuticos. Nuestra evaluación del tratamiento con la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol concuerda con estos resultados, aunque es importante enfatizar que nosotros utilizamos como aminoglucósido la amikacina, logrando la remisión de los veintiseis pacientes incluidos en el estudio, siendo veintitrés de ellos causados por *N. brasiliensis*, mientras que Mahgoub reporta sólo cuatro casos causados por esta especie.

Al inicio de la investigación empleamos sólo amikacina (en un grupo control) para evaluar su efectividad en micetomas actinomicóticos. La respuesta terapéutica en un paciente fue efectiva (remisión después de un ciclo de tratamiento) mientras que en otro, la paciente aún permanecía con lesiones clínicamente activas un mes después de terminado el tercer ciclo del antibiótico (aunque dos meses después la paciente estaba asintomática

y ha permanecido así desde entonces). Por esta razón nos pareció que el empleo combinado era mucho más efectivo y corto y que no se justificaba éticamente el proseguir con un estudio comparativo.

El análisis de los resultados nos revelan que la mayor parte de los pacientes tratados (veintidós casos de veintiseis), respondieron favorablemente a uno o dos ciclos de tratamiento y cuatro a tres; sólo uno de este último grupo, presentó recaída dos meses después de terminar el tercer ciclo terapéutico. Los resultados anteriores se lograron independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad y de la extensión a órganos vecinos. Estos resultados son notablemente mejores que lo reportado por otros autores (38) que requirieron, en el mejor de los casos, de cuatro meses y hasta dos años de tratamiento (con un promedio de nueve meses), para lograr una "cura" (remisión) del 63%, y con recidiva de dos pacientes "curados" a los seis y doce meses respectivamente.

La diversidad en los ciclos de tratamiento requeridos nos hace pensar que es posible que el efecto terapéutico de la amikacina sobre los diferentes actinomicetos varíe de una cepa a otra y también de una especie a otra. Asimismo la asociación de los tres antimicrobianos podría ejercer un efecto sinérgico sobre estos microorganismos.

Esta última consideración ha sido puesta a prueba en una investigación realizada en el Laboratorio de Micología del

Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la UANL, donde se evaluó la respuesta de la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol en treinta cepas de crecimiento homogéneo de *Nocardia brasiliensis*, aisladas de pacientes con micetoma del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario " Dr. José E. González " de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

La CIM fue determinada individualmente para cada antimicrobiano y en diversas combinaciones por la técnica del tablero de ajedrez de diluciones encontradas (54), graficando los resultados por medio de isoblogramas (55).

En los resultados pudimos observar una disminución de más de cuatro diluciones por abajo de la mínima obtenida en la CIM individual, la asociación más efectiva fue la de los tres antimicrobianos y cerca del 80% de los isoblogramas mostraron curvas típicas de sinergismo.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis de que una de las probables explicaciones para la efectividad terapéutica de la asociación de amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol pudiera radicar en el sinergismo.

La explicación de las variaciones en el número de ciclos necesarios podría deberse a diferencias en la susceptibilidad individual de los actinomicetos y las nocardias a estos fármacos.

Para considerar esta posibilidad, actualmente se encuentra en desarrollo un trabajo de investigación en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en él se intenta correlacionar la CIM, curvas bactericidas y sinergismo de las diferentes combinaciones de amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol en cepas de *N. brasiliensis*.

La amikacina es un antibiótico bactericida de un amplio espectro antibacteriano que ha demostrado ser efectivo en infecciones por diversos gérmenes gram negativos y gram positivos entre ellos micobacterias típica y atípicas. Los actinomicetos y especialmente las nocardias se incluyen entre las bacterias susceptibles. Recientemente algunos autores han reportado sus efectos en infecciones sistémicas por *N. asteroides* y *brasiliensis* (46,47) y sus resultados concuerdan con nuestros hallazgos terapéuticos.

Una limitante importante en el empleo de los aminoglucósidos es el de su efecto potencial ototóxico que según algunos autores puede variar para la amikacina de un 12% a un 23.5% (56,57). En nuestro estudio detectamos seis pacientes con hipoacusia leve y moderada en uno (ver tabla 8); en ninguno de ellos se ha observado disminución de la agudeza auditiva con relación a la voz, ni se han observado en la actualidad cambios progresivos. Los efectos auditivos encontrados en nuestros pacientes, son mayores a los reportados por otros autores (37.1%) y, aunque los

cambios han sido mínimos en seis casos, moderados en uno y sin cambios progresivos ulteriores, la presencia de este efecto secundario limita el empleo de esta terapéutica a los pacientes resistentes a los tratamientos habituales y con localizaciones que comprometan la vida o la función.

La causa del efecto ototóxico estriba en la concentración hasta seis veces mayor en los líquidos auditivos de este fármaco, comparado con la de la concentración plasmática (58). Esta puede incrementarse cuando el paciente desarrolla insuficiencia renal reversible o irreversible, ocasionando un daño mayor.

La amikacina es un catión muy polar que se une a las proteínas de la célula y sus lisosomas, induciendo cambios electrolíticos y bioenergéticos que alteran su función, promoviendo la muerte celular (22,59). En el oído este antibiótico tiene principalmente su efecto ototóxico en las células ciliadas externas e internas del área coclear del órgano de Corti, (30,60). Este daño celular conduce en algunos casos a una hipoacusia neurosensorial leve de tonos agudos, que no afecta la audición de la voz, y que por esta razón no es detectada con frecuencia, a menos que se empleen técnicas de audiometrías basales y de control cuidadosas y en ocasiones estudios de potenciales evocados.

Es importante vigilar que los pacientes a los que se les administren tratamientos con aminoglucósidos eviten los

diuréticos, la quinina, la minociclina, la aspirina y otros agentes potencialmente ototóxicos, así como exponerse a trauma acústico, pues esto podría potencializar y acentuar el daño otológico (61).

Algunos reportes de investigación del uso de aminoglucósidos en ratas sugieren que la administración de calcio oral en las etapas tempranas puede tener un efecto reversible y protector del daño celular del órgano de Corti (62,63). Esta observación deberá ser probada en los pacientes a quienes, en el futuro, se les administre aminoglucósidos.

Con respecto al riñón detectamos que dos pacientes presentaron disminución en la depuración de creatinina. Uno de ellos de hasta 62 ml por minuto y el otro hasta de 38 ml por minuto. La conducta en el primer paciente fue expectante y se restableció después de finalizar su último ciclo de tratamiento. El segundo paciente era un individuo de setenta años de edad, deshidratado, por presentar vómitos secundarios al medicamento oral. Esto, creemos, propició los cambios de la disminución de la depuración de creatinina y el de los cambios óticos, ya que la deshidratación, hipovolemia, hiponatremia, hipercalcemia, anemia e hipomagnesemia, propician un mayor daño celular, renal y otológico (64,65,66). La depuración de creatinina de este paciente se restituyó a límites normales después de su último ciclo y ha continuado igual (ver tabla No.9).

La amikacina es un antibiótico que se concentra en el túbulo proximal del riñón donde es introducida al citoplasma celular uniéndose a los lisosomas. En este lugar puede permanecer ocasionando daños celulares que van desde lesiones lisosomales hasta necrosis celular e insuficiencia renal. Los cambios ultraestructurales revelan destrucción de membranas del borde del cepillo y edema mitocondrial (59). Las lesiones son en su mayor parte resolutivas y el riñón recupera posteriormente su arquitectura normal, aunque pueden permanecer cicatrices residuales (59). La manifestación renal inicial de toxicidad por aminoglucósidos es la enzimuria (67), pudiendo presentar después glucosuria, aminoaciduria, proteinuria tubular y defectos de transporte similares al síndrome de Toni Fanconi (31).

Entre los factores de riesgo en el uso de aminoglucósidos se encuentran: la dosis del medicamento y su duración, insuficiencia renal preexistente, enfermedad hepática preexistente, edad avanzada, administración concomitante de drogas nefrotóxicas, hipertensión severa, hipovolemia y depleción de potasio y magnesio. La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos está asociada a insuficiencia renal del tipo no oligúrico y, debido a ello presentan azotemia con volumen urinario normales. Por esta razón se requiere de la depuración de creatinina como un parámetro más confiable para la evaluación del estado de la función renal (59).

En estudios experimentales sobre toxicidad de aminoglucósidos en animales, se ha observado un efecto protector por la

administración de calcio oral y tiroxina, la razón de este efecto no está dilucidada aún (62,63,68).

El trimetoprim y el sulfametoxazol son dos antimicrobianos cuya acción sinérgica sobre un número importante de bacterias gram positivas y negativas es bien conocido en la literatura médica (40,69). Su efecto sobre infecciones causadas por nocardias tanto sistémico como en micetomas, ha sido reportado por diversos autores (34,35,36,37). En los micetomas, ya sea sólo o combinado con otros antimicrobianos, ha probado ser el tratamiento de elección para micetomas actinomicósicos (38,39). Sus efectos adversos se manifiestan en el área hematológica con la aparición de agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, etc., así como reacciones en piel, que van desde eritema fijo a drogas, rash cutáneo, hasta síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (41,42,43).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

En nuestro medio ha sido el tratamiento de elección para[®] pacientes con micetomas actinomicósicos, obteniendo respuestas terapéuticas similares a las reportadas por otros autores (35, 37,38) y con muy pocos efectos adversos, siendo uno de ellos la intolerancia gástrica. No hemos observado hasta la fecha en los pacientes con micetomas otros efectos secundarios atribuibles a estos antimicrobianos. En el presente estudio sólo uno de nuestros pacientes desarrolló gastritis, que se resolvió al disminuir temporalmente la dosis y emplear antiácidos y bloqueadores H₂ durante dos semanas.

Los resultados clínicos y paraclínicos de nuestro estudio apoyan la hipótesis de que la asociación terapéutica de la amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol, es un esquema de tratamiento indicado a pacientes con micetomas actinomicósicos, particularmente aquéllos que ponen en riesgo la vida o la función.

El análisis estadístico de los resultados empleando el estudio de la distribución binomial, nos permitió concluir con una confiabilidad de un 95 %, que este esquema terapéutico puede lograr en cinco a quince semanas de tratamiento, la remisión de la enfermedad en más del 80 % de los pacientes tratados, incluyendo los que tenían afección ósea. Esto es superior a lo reportado por otros autores (6,7,38). Sin embargo es importante enfatizar que nuestra casuística reúne sólo veintitrés pacientes con micetoma por *N.brasiliensis*, dos por *A.maduræ* y uno por *N.asteroides*. Será por lo tanto necesario que en otros lugares, donde son frecuentes los micetomas causados por otras especies de actinomicetos, se pruebe la efectividad del presente esquema de tratamiento.

Al evaluar los efectos adversos de esta terapéutica resaltan de manera importante los encontrados en el área auditiva y los escasos efectos secundarios observados en el área renal, esto concuerda con lo reportado por Matz y Gatell (22,31). Con respecto a los cuidados que deben emplearse para la evaluación auditiva, debe practicarse, por lo menos, una audiometría basal

y continuar su evaluación progresiva, sobre todo al principio y al final de cada ciclo de tratamiento.

Hay que tomar en cuenta los factores de riesgo que aumentan la posibilidad de efecto ototóxico y nefrotóxico, procurando evitarlos hasta donde sea posible; asimismo se recomienda la administración de suplemento de calcio oral, lo cual, según Humes (63), parece tener en animales de experimentación en los que se administraron aminoglucósidos, una acción protectora sobre los efectos secundarios otológicos y renales, mas no así cuando se administra vitamina D, cuyo efecto es adverso.

El costo del medicamento es un limitante relativo para su empleo; sin embargo, en casos particularmente graves o resistentes al tratamiento convencional, su efectividad minimiza el costo del mismo.

CONCLUSIONES

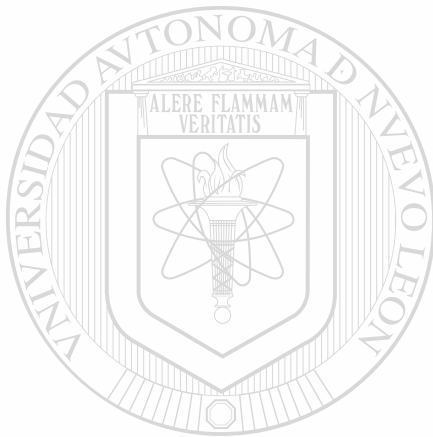
- 1o.- El esquema terapéutico amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol es más efectivo y rápido que los tratamientos tradicionales ya que veintidós de veintiseis pacientes con micetoma, requirieron de uno o dos ciclos de tratamiento para su remisión (cinco a diez semanas) y sólo en cuatro fue necesario emplear tres ciclos.
- 2o.- El esquema terapéutico investigado es altamente efectivo en micetomas causados principalmente por *M. brasiliensis* y *A. madurae*. a una dosis de 15 mgs por kilogramo de peso corporal por día de amikacina y 7 y 35 mgs por kilogramo de peso corporal por día de trimetoprim-sulfametoxazol.
- 3o.- El índice de recaída fue muy bajo, ya que sólo un paciente recidivó (recaída mínima) dos meses después del tercer ciclo y respondió exitosamente a un cuarto ciclo terapéutico.
- 4o.- Los resultados estadísticos nos permiten con una probabilidad de 95% ($P < 0.5\%$) predecir que este esquema terapéutico puede lograr remisiones clínicas y bacteriológicas en más del 80% de los pacientes con micetomas actinomicóticos del mismo tipo.
- 5o.- La ototoxicidad es una limitante en este tratamiento, ya que siete de nuestros pacientes desarrollaron alteraciones en la audición, leves en seis y moderadas en uno.
- 6o.- Los efectos adversos renales fueron mínimos y reversibles y no se detectaron cambios permanentes.

RECOMENDACIONES

- Deberá seleccionarse cuidadosamente el candidato a este tratamiento; en el caso de pacientes de edad avanzada, tendrán que ser evaluados minuciosamente con respecto a la función y reserva renales, ajustando la dosis de amikacina de acuerdo a ello.
- Deberá evitarse, durante el tratamiento, otros medicamentos potencialmente ototóxicos y/o nefrotóxicos.
- Examinar la función renal, auditiva y hepática basales, cuando menos al inicio y final de cada ciclo, en casos dudosos la evaluación con potenciales evocados, es otro método que se puede emplear para determinar el daño auditivo.
- Debido a su efecto ototóxico y nefrotóxico potenciales, la indicación de este esquema terapéutico debe limitarse a micetomas que ponen en peligro la vida, función de un órgano y/o que no han respondido a los tratamientos previos.
- La dosis de los medicamentos deberá ser de 15 mgs de amikacina por kg de peso corporal, dividida en dos dosis por un período de tres semanas y 7 y 35 mgs de trimetoprim y sulfametoxazol por kg de peso corporal administrados oralmente cada ocho horas durante cinco semanas.
- La evaluación terapéutica para decidir la continuación del tratamiento deberá realizarse en un período máximo de cinco semanas (ciclo terapéutico) y la decisión de continuar el

tratamiento dependerá de la respuesta terapéutica del paciente y los efectos adversos que limitan su administración.

- Se recomienda la ingesta de calcio durante el tratamiento, debido a su probable efecto oto y nefroprotector.
- No debe administrarse vitamina D por tener un efecto contrario.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mariat, F. y Lavallo, P: Les mycoses du Mexique. Bull. Soc. Path. exot. 54: 782-802,1961.
- 2.- Latapí, F. y Ortiz, Y: Los micetomas en México. Algunos datos nuevos clínicos y epidemiológicos relativos a 197 casos. Memorias del I Congreso Mex. de Dermatología. México, D.F. : 126-144, 1963.
- 3.- Lavallo, P: Nuevos datos sobre la etiología del micetoma en México y su patogenia. Gaceta Médica de México, 96: 545-569, 1966.
- 4.- Tamayo, S.L.: Aspectos clínicos y epidemiológicos del micetoma actinomicético en México. Medicina Cutánea, IV:6:505-508, 1970.
- 5.- González Ochoa, A.: Geografía de las micosis profundas. Rev. Inv. Salud Pública, 35:85-96, 1975.
- 6.- Saúl, A.: Lecciones de Dermatología, 10a. Ed. Fco. Méndez Cervantes (ed), 128-139, 1983.
- 7.- Magaña, M.: Mycetoma. Int J Dermat, 23:221-236,1984
- 8.- González Ochoa, A.: Susceptibilidad del Actinomyces bovis a la sulfadiazina, penicilina, estreptomycin y promina. Rev. Inst. de Salud y Enf. Tropicales 10:69,1949.
- 9.- García, M.: Sulfonas en el tratamiento del micetoma. Estudio de un caso. Prensa Médica Mexicana, 15:262-266, 1950.®
- 10.- González Ochoa, A.; Shiels, J.; Vázquez, P.: Acción de la 4,4 diamino-difenil-sulfona frente a Nocardia brasiliensis Gaceta Médica, Mex. 82:345, 1952.
- 11.- Latapí, F. et Lavallo, P.: Emploi des sulfones et de L'isoniazide dans le traitement des mycetomes. VIII Congrès International de Botanique, 44-47,1954.
- 12.- Ziprkowski, L.; Altmann, M.G.; Dalith, F.: Mycetoma pedis. Arch Derm, 75:855-863, 1957.
- 13.- Vipulyasekha, S. and Vathanabhuti, S.: Treatment of nocardial mycetoma with sulphamethoxypridazine. Br J Derm, 72: 188-191, 1960.
- 14.- Mariat, F. et Satre, J.: Action de la Sulfamethoxypridazine surquelques actinomycetes aerobics pathogens.

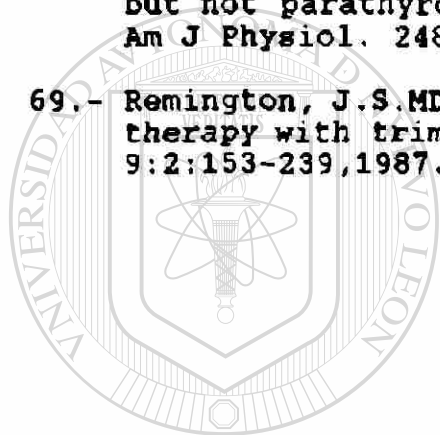
- Bull Soc Path Exot. 54: 63-70, 1961.
- 15.- Lavallo, P. et Saúl, A.: Mise au point sur le traitement des mycétomes. Laval Medical, 34:783-794, 1963.
 - 16.- Bach, M.C.; Monaco, A.P. and Finland, M.: Pulmonary Nocardiosis: Therapy with minocycline and erythromycin plus ampicilin. JAMA 224: 1378-1381, 1973.
 - 17.- Mahgoub, S.: Medical management of mycetoma. Bull World Health Organ, 54: 303-310, 1976.
 - 18.- Palestine, R. and Rogers, R.: Diagnosis and treatment of mycetoma. J Am Ac Derm, 6: 107-111, 1982.
 - 19.- Brownwell, G.; Goodfellow, M.; Serrano, J.A.: The Biology of Nocardiae. New York Academic Press, 1976.
 - 20.- Mandell, G.L. y Sande, M.A.: Agentes antimicrobianos. Drogas usadas en la quimioterapia de la tuberculosis y de la lepra. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a. Ed. Editorial Médica Panamericana, S.A. Méx. 1142-1159, 1986.
 - 21.- Kawaguchi, H.; Naito, T.; Nakagowa, S. and Fugijawa K.: BBK8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J Antibiot (Tokyo) 25:695-699, 1972.
 - 22.- Sande, M.A. y Mandell, G.L.: Agentes antimicrobianos. Los aminoglucósidos. En Goodman y Gilman (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7a edición. Editorial Médica Panamericana, México, D. F. 1097-1115, 1986.
 - 23.- Bryan, L.E. and Kwan, S.: Mechanism of aminoglycoside resistance of anaerobic bacteria and facultative bacteria grown anaerobically. J Antimicrob Chemother, 8:1-8, 1981.
 - 24.- Nakae, R and Nakae, T.: Diffusion of aminoglycoside antibiotics across the outer membrane of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother, 22:554-559, 1982.
 - 25.- Wallace, R.J.; Septimus, E.J.; Musher, D.M.; Martin, R.R.: Disk diffusion susceptibility testing of *Nocardia* species. J Infect Dis. 135: 568-576, 1977.
 - 26.- Wallace, R.J.; Wiss, K.; Curvey, R.; Vance, P.H.; Steadham, J.: Differences among *Nocardia* spp in susceptibility to aminoglycoside and b-lactam antibiotics and their potential use in taxonomy. Antimicrob Agents Chemother 23:19-21, 1983.
 - 27.- Bach, M.C.; Sabath, L.D.; Finland, M.: Susceptibility of *Nocardia asteroides* to 45 antimicrobial agents in vitro. Antimicrob Agents Chemother 3:1-8, 1973.

- 28.- Dalovisio, J.R.; Pankey, G.A.: In vitro susceptibility of *Nocardia asteroides* to amikacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 13:128-129, 1978.
- 29.- Wallace, R.J.; Septimus, E.J.; Musher, D.M.; Berger, M.B.: Treatment of experimental nocardiosis in mice. Comparison of amikacin and sulfonamide. *J Infect Dis*, 140:244-248, 1979.
- 30.- Lane, A.Z., Wright, G.E.; Blair, D.C.: Ototoxicity and Nephrotoxicity of amikacin, *Am J Med* 62:911-918, 1977.
- 31.- Humes, H.D.; Weinberg J.M.; Knauss T.C.: Clinical and pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2:5-29, 1982.
- 32.- Harvey, R.J.: Synergism in the folate pathway. *Rev Infec Dis*, 4:2:255-260, 1982.
- 33.- Evans, R.A. and Benson R.E.: Complicated nocardiosis successfully treated with trimethoprim and sulphamethoxazole *Med J Aust* 1:684, 1971.
- 34.- Wallace, R.J.; Septimus, E.J.; Williams, T.W.; Conklin, R.H.; Hollowell, D.C.; Satherwhite, T.K.; Bushby, M.B.: Use of trimethoprim sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Review of Infectious Diseases*, 4:2:315-325, 1982.
- 35.- González Ochoa, A.; Tamayo, L.: Tratamiento del micetoma actinomicótico por *Nocardia brasiliensis* con Ro 2580. *Rev Mex Derm* 49:473-476, 1969.
- 36.- Mahgoub, E.S.: Treatment of actinomycetoma with sulphamethoxazole plus trimethoprim. *Amer J Trop Med Hyg.* 21:332-335, 1972.
- 37.- Peniche, J.; Minor, A.; Lavallo, P.: El tratamiento de los micetomas actinomicóticos con gantanol-trimetoprim (Ro 6-2580) resultados en 15 pacientes. *Rev Mex Derm.* 13:309-317, 1969.
- 38.- Mahgoub, E.S.: Medical management of mycetoma. *Bull World Health Organ.*, 54:303-310, 1976.
- 39.- Welsh, O.; Saucedo, E.; González, J.; and Ocampo, J.: Amikacin alone and in combination with trimethoprim sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. *J Am Ac Derm* 17:3:443-448, 1987.
- 40.- Mandell, G.L. y Sande, M.A.: Agentes antimicrobianos. Los aminoglucósidos. En Goodman y Gilman (eds). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 7a. edición. Editorial

- Médica Panamericana, S. A., México, D. F. 1055-1059, 1986.
- 41.- Kaupinen, K.: Cutaneous reactions to drugs. *Acta Dermatoveneerológica* 52, Suppl 68, 1972.
 - 42.- Lawson, D.H. and Paice, B.J.: Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 4:2: 429-433, 1982.
 - 43.- Aberer, W.G.; Stigl, K. Wolff.: Stevens-Johnson syndrom und toxische epidermale nekrolyse nach sulfonamideinnahme. *Hautarzt* 33:484-490, 1982.
 - 44.- Welsh, L.O.; López, R.: Micetomas con diseminación pulmonar *Medicina Cutánea Ibero-latinoamericana*, 13:517-523, 1985.
 - 45.- Yogev Ram.; Greenslade, T.; Casimir, R.N.; Firlit, C. and Lewy P.: Successful treatment of *Nocardia asteroides* infection with amikacin. *J Pediatrics*, 96:4:771-773, 1980.
 - 46.- Meier, B. et al: Successful treatment of a pancreatic *N.asteroides* abscess with amikacin and surgical drainage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29:1:150-151, 1986.
 - 47.- Goldstein, F.W.; Hautefort, B.; Acar, J.F.: Amikacin containing regimens for treatment of Nocardiosis in immunocompromized patients. *Eur J Clin Microbiol* 6:198-200, 1987.
-
- 48.- Spehn, J.; Grosser, S.; Jessel, A.; Essen, J.V. und Klose, G.: Hochdosierte Cotrimoxazol therapie einer disseminierten *Nocardia brasiliensis* infection. *Disch Med Wschr.* 111:215-218, 1986.
 - 49.- Ruppert, S.T.; Reinold, H.; Jipp, P.; Schroter, G.; Egner, E. und Schaaol, K.: Erfolgreiche antibiotische behandlung einer pulmonalen infektion mit *Nocardia asteroides* (Biovarietat A 3) *D.M.W.* 113-146, 1988.
 - 50.- Mishra, S.J.; Gordon, R.E.; Barnett, D.A.: Identification of nocardia and streptomycetes of medical importance. *J Clinical Microbiology* 11:728-736, 1980.
 - 51.- Odeh, R.E.; Owen, D.B.; Bitbaum, Z.W.; Lollyd Fisher (eds) *Pocket book of statistical tables.* Marcel Decker Inc New York, 75:1977.
 - 52.- Sanford, J.P. (ed): *Guide to antimicrobial therapy.* Antimicrobial therapy Inc. West Bethesda M.D. pag 106, 1989.
 - 53.- Brownwell, G.; Goodfellow, M.; Serrano, J.A. (eds): *The Biology of the Nocardiae.* New York Academic Press 1976.

- 54.- Krogstad, D.J.; Moellering, R.C.: Combinations of antibiotics, mechanism of interaction against bacteria. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Lorian V.M.D. (ed) Baltimore, London, 1980.
- 55.- Welsh, O.; Berlanga, M.; Rodriguez, Q.M.: Susceptibilidad de 30 cepas de *Nocardia brasiliensis* (MIC) a sulfametoxazol trimetoprim y amikacina y efecto de sinergismo. *Memorias II Simposio Internacional de Micetomas*, Taxco, Guerrero. México, 1987 (en prensa 1990).
- 56.- Matz, G.J., Aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 7:(2):117-9, 1986.
- 57.- Gatell, J.M.; Ferran, F.; Araujo, V.; Bonet, M.; Soriano, E.; Irasema, J.; San Miguel, J.G.: Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemotherapy.* 9:1383-7, 1987.
- 58.- Huy, P.T.B.; Meulemans, A.; Wassef, M.; Manuel, C.; Stherkens, O. and Amiel, C.: Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two day constant infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 23:344-346, 1983.
- 59.- Humes, H.D.: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International.* 33:900-911, 1988.
- 60.- Theopold, H.M.: Comparative surface studies of ototoxic effects of various aminoglycoside antibiotics on the organ of Corti in the Guinea pig. A scanning electron microscopic study. *Acta otolaryngol.*(Stock), 84:54-64, 1977.
- 61.- Schulman, J.B. M.D.: Ototoxicidad. En Victor Goodhill (ed). *El oído, enfermedad, sordera y vértigo*. Editorial Salvat. Mallorca, Barcelona, España. 703-716, 1986.
- 62.- Bennet, W.M.; Elliot, C.W.; Houghton, D.C.; Gilbert, D.N.; Defehr, J.; McCarron, D.A.: Reduction of experimental gentamicin nephrotoxicity in rats by dietary calcium loading. *Antimicrob Agents Chemother.* 22: 508-512, 1982.
- 63.- Humes, H.D.; Sastrasinh, M.; Weinberg, J.M.: Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicine nephrotoxicity. *J. Clin. Invest.* 73:174-179, 1984.
- 64.- Bennet, W.M.; Hartnett, M.N.; Gilbert, D.; Houghton, D.C.; Porter, G.A.: Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151: 736-738, 1976.

- 65.- Brinker, K.R.; Bulger, R.F.; Dobyan, D.C.; Stacey, T.R.; Southern, P.M.; Henrich, W.L.; Cronin, R.E.: Effect of potassium depletion on gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Clin Med.* 98: 292-296,1981.
- 66.- Rankin, L.J.; Krous, H.; Fryer, A.W.; Whang, R.: Enhancement of gentamicin nephrotoxicity by magnesium depletion in the rat. *Miner Electrolyte Metab* 10: 199-203, 1984.
- 67.- Mondorf, A.W.; Brier, J.; Handus, J.; Scherberich, J.E.; Machendrodt, G.; Shah, P.; Stille, W.; Schieppe, M.: Effect of aminoglycoside on proximal tubular membranes of the human. *Kidney. Eur J. Clin Pharmacol.* 13:133-142,1978.
- 68.- Cronin, R.E.; Newman, J.A.: Protective effect of thyroxine but not parathyroidectomy on gentamicin nephrotoxicity. *Am J Physiol.* 248:332, 1985.
- 69.- Remington, J.S.MD (ed).: Update and advances on intravenous therapy with trimethoprim sulfamethoxazole. *Rev.Infec.Dis.* 9:2:153-239,1987.

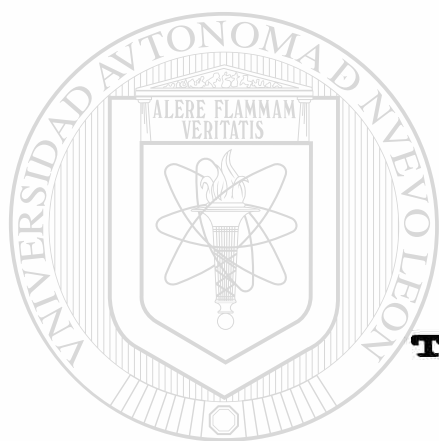


UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



T A B L A S

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA No. 1

**ETIOLOGIA DE LOS MICETOMAS ACTINOMICOSICOS
TRATADOS CON AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL**

Agente causal	No. pacientes	%
N. brasiliensis	23	88.5
A. madurae	2	7.7
N. asteroides	1	3.8

TABLA No. 2

EVALUACION CLINICA DE LOS PACIENTES CON MICETOMA
ACTINOMICOSICO POST-TRATAMIENTO CON AMIKACINA
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Paciente No.	Sexo	Agente causal	No. de ciclos	Estado Actual
1	M	N.brasiliensis	1	Remisión
2	M	N.brasiliensis	2	Remisión
3	M	N.brasiliensis	1	Remisión
4	F	N.brasiliensis	2	Remisión
5	F	A.maduræ	2	Remisión
6	M	N.brasiliensis	2	Remisión
7	M	N.brasiliensis	2	Remisión
8	F	N.brasiliensis	1	Remisión
9	F	N.brasiliensis	1	Remisión
10	M	N.brasiliensis	1	Remisión
11 *	M	N.brasiliensis	2	Remisión
12	F	N.brasiliensis	1	Remisión
13	M	N.brasiliensis	2	Remisión

TABLA No. 2 (Cont.)

Paciente No.	Sexo	Agente causal	No. de ciclos	Estado Actual
14	M	N.brasiliensis	3	Remisión
15	M	N.brasiliensis	2	Remisión
16	M	N.brasiliensis	2	Remisión
17	M	N.asteroides	3	Remisión
18	F	N.asteroides	1	Remisión
19	M	N.brasiliensis	1	Remisión
20	F	N.brasiliensis	3	Remisión
21	F	N.brasiliensis	1	Remisión
22	M	N.brasiliensis	2	Remisión
23 **	M	N.brasiliensis	4	Remisión
24	F	A.maduræ	3	Remisión
25	M	N.brasiliensis	1	Remisión
26	M	N.brasiliensis	1	Remisión

* Paciente fallecido seis meses post-tratamiento, por causas independientes a su micetoma y terapéutica.

** Recidiva post tercer ciclo.

TABLA No. 3

**CICLOS DE TRATAMIENTO DE AMIKACINA-TRIMETOPRIM
-SULFAMETOXAZOL, NECESARIOS PARA LA REMISION
DE LOS MICETOMAS**

No. de Pacientes (26)	No. de Ciclos	Estado clínico actual	%
12	1	Remisión	46.1
9	2	Remisión	34.6
5 *	3	Remisión	19.3

* Un paciente tuvo recaída dos meses post-tercer ciclo

TABLA No. 4

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS MICETOMAS ANTES DEL
TRATAMIENTO CON AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

No. pacientes (26)	Duración	%
3	Menor a un año	11.5
9	1 a 5 años	34.6
9	6 a 10 años	34.6
2	11 a 15 años	7.7
3	16 a 20 años	11.5

TABLA No. 5

EVOLUCION POST-TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON
MICETOMA TRATADOS CON AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
Y SU ESTADO ACTUAL.

No. de pacientes	Tiempo de seguimiento post-tratamiento	Estado actual
2 *	6 meses - 1 año	Remisión
9 **	1 año - 2 años	Remisión
0	2 años - 3 años	-----
5	3 años - 4 años	Remisión
8	4 años - 5 años	Remisión
1	5 años - 6 años	Remisión
1	6 años - 7 años	Remisión

* Un paciente falleció por causa no relacionada al padecimiento y su tratamiento.

** Un paciente presentó recaída 2 meses después del 3er ciclo, actualmente asintomático post-4o. ciclo.

TABLA No. 6

**RESUMEN DE CAMBIOS RADIOLOGICOS DE LOS PACIENTES CON
MICETOMAS, DESPUES DEL TRATAMIENTO CON
AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL**

Paciente No.	Agente Causal	Area afectada	Estado actual
2	N.brasiliensis	Metatarso derecho	Regresión ósea
5	A.maduræ	" "	" "
16	N.brasiliensis	" "	" "

DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA No. 7

**EFFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO CON AMIKACINA
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL EN PACIENTES CON MICETOMA**

Efecto desarrollado	No. de Pacientes (26)	%
Tinnitus	3	11.5
Náusea	3	11.5
Vómito	2	7.6
Mareo	2	7.6
Cefalea	1	3.8
Gastritis	1	3.8

TABLA No. 8

**HALLAZGOS AUDITIVOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO CON
AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
EN PACIENTES CON MICETOMA**

Efectos colaterales paraclínicos	No. de pacientes evaluados: (26)
Hipoacusia neurosensorial izquierda leve	1
Hipoacusia neurosensorial derecha leve	1
Hipoacusia neurosensorial derecha moderada	1
Hipoacusia neurosensorial bilateral leve	4

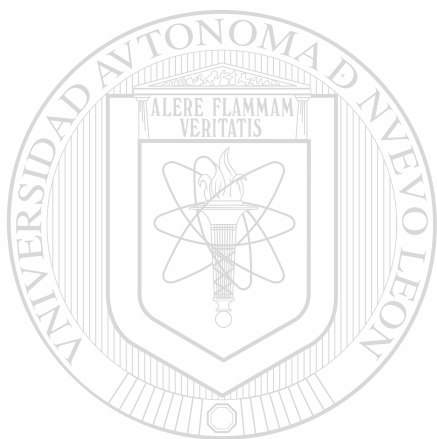
TABLA No. 9

**EFFECTOS COLATERALES DE LA FUNCIÓN RENAL SECUNDARIOS AL
TRATAMIENTO CON AMIKACINA-TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
EN PACIENTES CON MICETOMA**

Sexo	Edad	Ciclos de tratamiento	Depuración de creatinina en ml / min		Manejo Terapéutico	Estado Actual
			*D.T.	*F.		
F	30	1	62.6	84.1	No se modificó la dosis de amikacina	Asinto- mática
M	73	3	38.6	91.3	Reajuste de dosis a 250 mgs cada 12 horas	Asinto- mático

* D.T.= Durante el tratamiento

* F. = Final del tratamiento

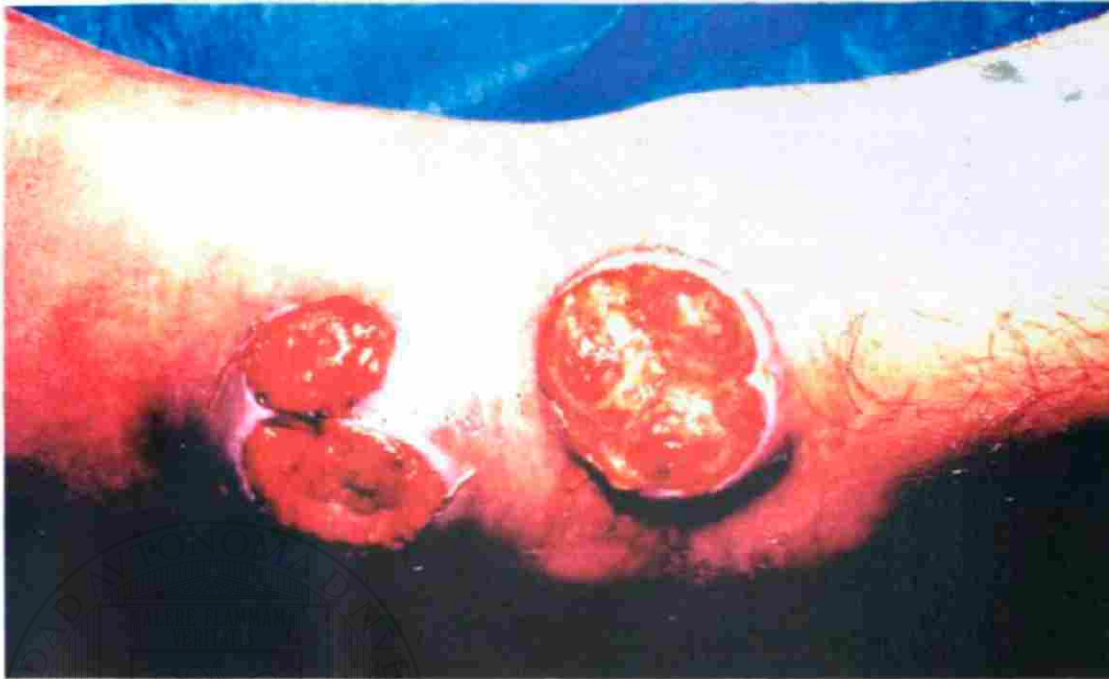


FIGURAS
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



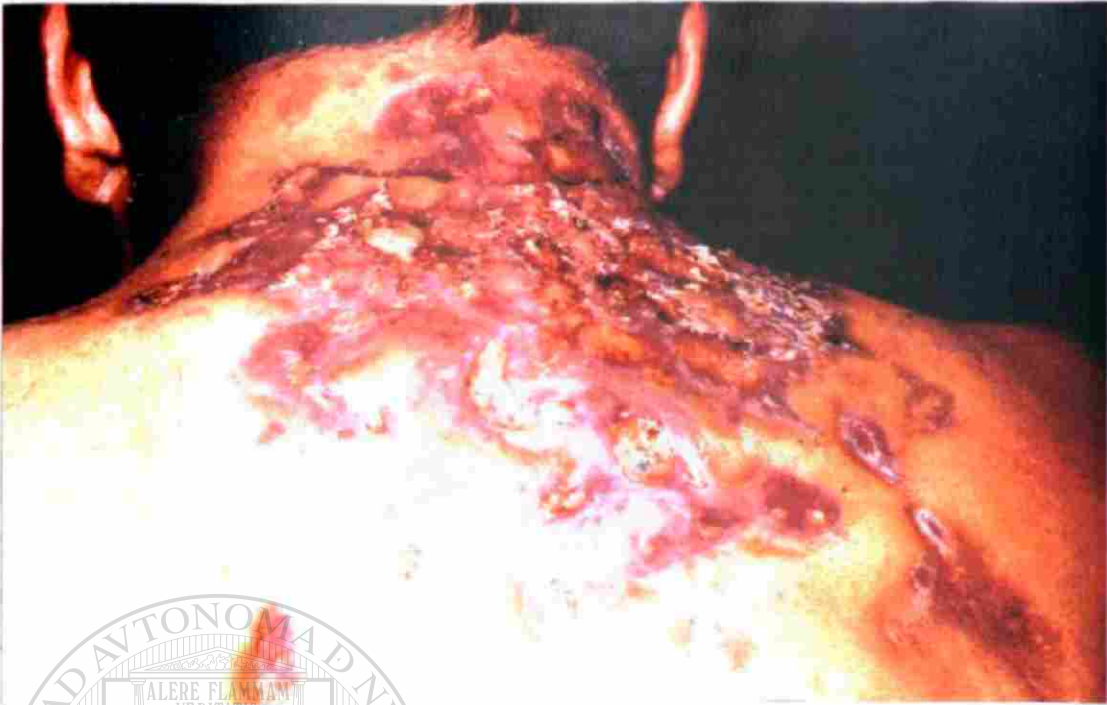
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



1a: Micetoma de región tibiotalariana antes del Tratamiento con amikacina-trimetoprim- sulfametoxazol.



1b: Micetoma después de un ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



2a: Micetoma torácico antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



2b: Evolución clínica al terminar el primer ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



2c: Paciente asintomático después del segundo ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



3a y 3b: Paciente con micetoma causado por *A. madurae* con afección ósea. Aspecto clínico antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



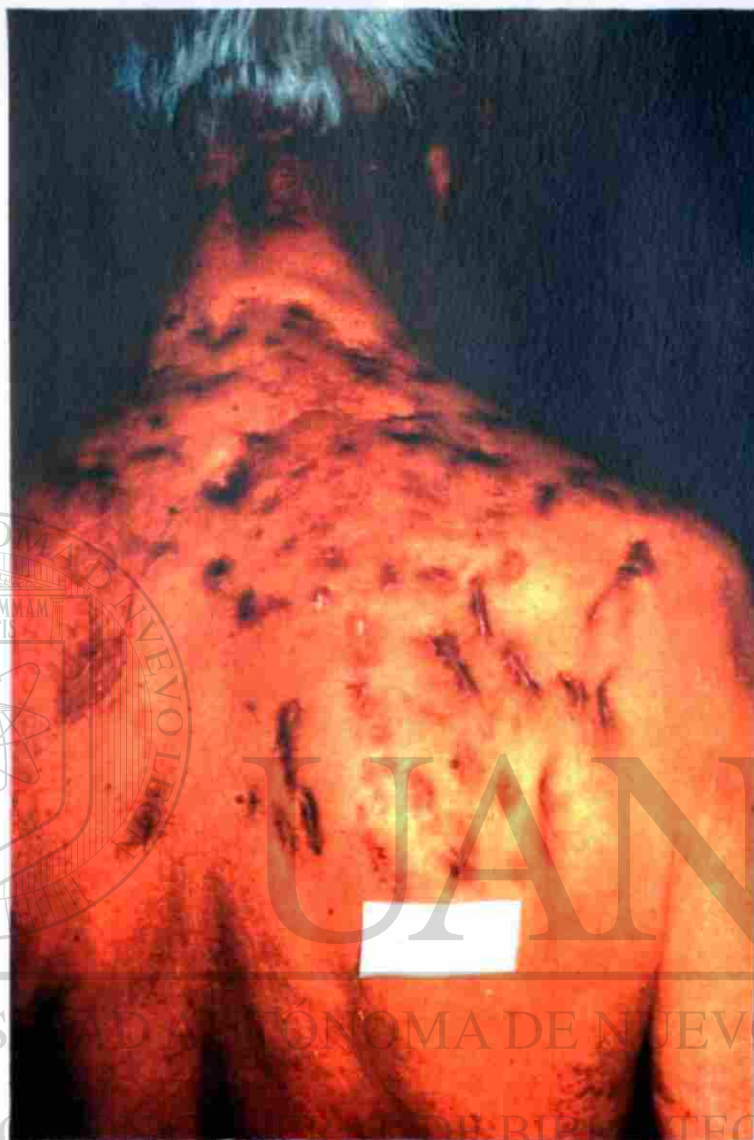
3c y 3d: Evolución clínica del micetoma después del segundo ciclo de amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



3e y 3f: Aspecto radiológico del micetoma antes y después del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



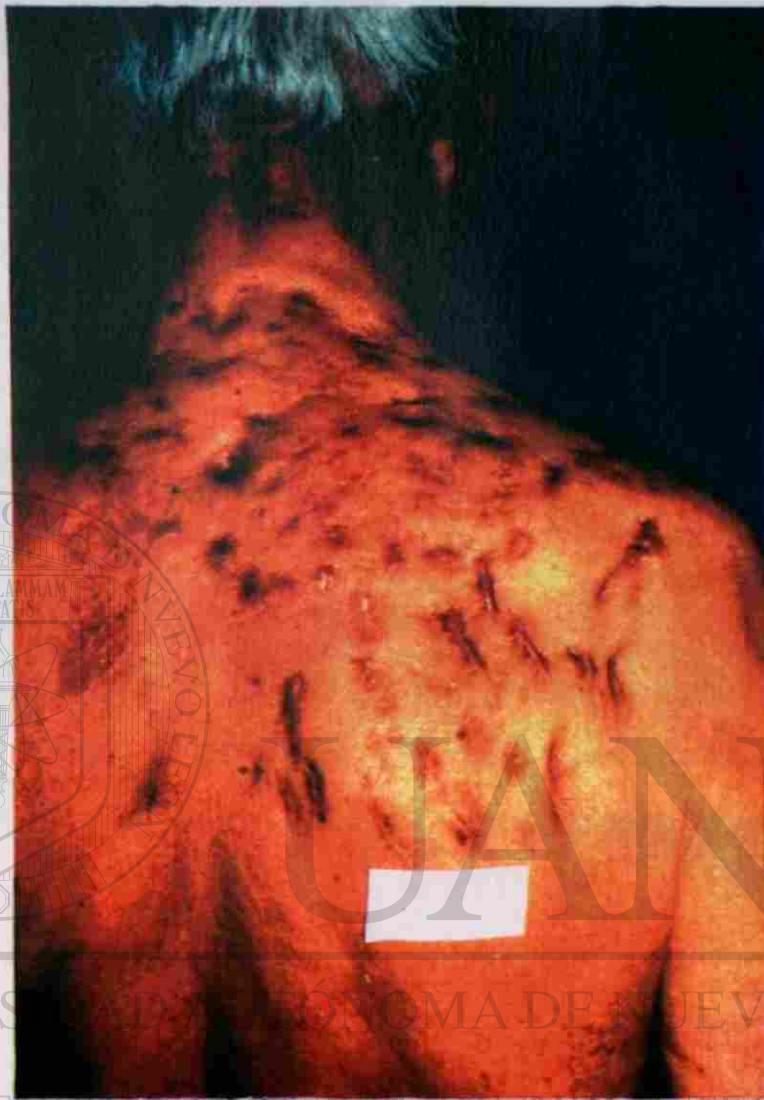
4a y 4b: Micetoma torácico antes y después del segundo ciclo de tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

4c: Paciente permanece asintomático tres años después del tercer ciclo de tratamiento.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

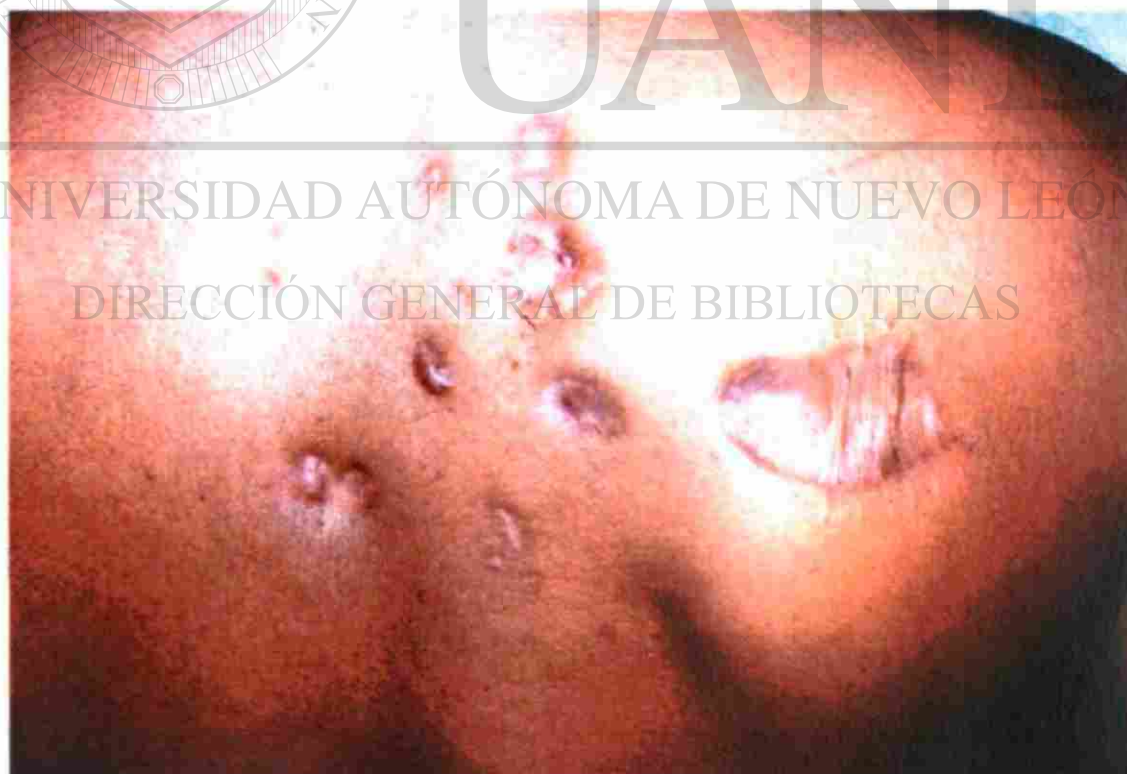
DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS

4c: Paciente permanece asintomático tres años después del tercer ciclo de tratamiento.

El mismo paciente asintomático al terminar el tercer ciclo de tratamiento



5a: Paciente con micetoma torácico causado por *N. brasiliensis* antes del tratamiento con amikacina-trimetoprim-sulfametoxazol.



5b: El mismo paciente asintomático al terminar el tercer ciclo de tratamiento.



5c: Pequeña recaída dos meses después del tercer ciclo de tratamiento.

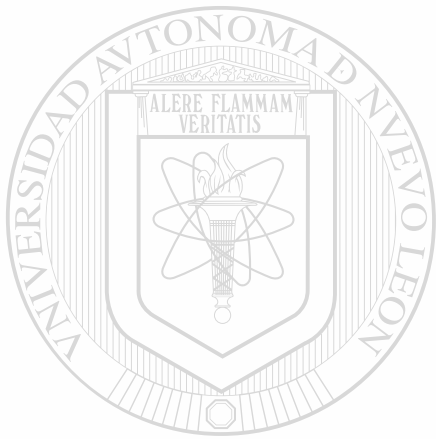


UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

