

Actinomicetoma por *Nocardia* sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina

Adán Fuentes,^a Roberto Arenas,^{a*} Miguel Reyes,^b Ramón F. Fernández^b y Rogelio Zacarías^b

^aDepartamento de Dermatología y ^bServicio de Medicina Interna,
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 31 de octubre de 2005

Aceptado: 4 de noviembre de 2005

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento estándar del actinomicetoma es dapsona con trimetoprim/sulfametoxazol. En casos seleccionados amikacina, estreptomycin, kanamicina, amoxicilina/ácido clavulánico o fosfomicina. El imipenem ha mostrado tener actividad in vitro e in vivo contra algunos actinomicetos; tiene un efecto sinérgico combinado con amikacina.

Objetivos: Comunicar la respuesta al tratamiento con imipenem solo o combinado con amikacina en micetomas por *Nocardia* sp graves o multirresistentes.

Material y métodos: Presentamos cinco pacientes con actinomicetoma que habían recibido múltiples tratamientos. Se hospitalizaron tres semanas para recibir imipenem (500 mg cada ocho horas) intravenoso por vía periférica por 21 días. En dos casos se combinó con amikacina.

Resultados: Tres pacientes fueron hombres y dos mujeres. En tres casos la localización fue en el dorso, uno de ellos con afección ósea y pulmonar; en un caso hubo afección de la pared abdominal y en otro en la región cervical posterior. La evolución promedio fue de 7.4 años. En dos casos se logró curación clínica y bacteriológica a un año de seguimiento. En el paciente con afección pulmonar también hubo mejoría radiográfica. En el resto de los casos se logró cierre de la mayoría de las fístulas y una disminución importante de la inflamación, aunque hubo presencia de granos con cultivo negativo. Ningún tratamiento provocó efectos colaterales.

Conclusiones: El imipenem es un antibiótico de amplio espectro y consideramos que es una buena alternativa para tratar actinomicetomas graves, resistentes al tratamiento habitual o con complicaciones viscerales.

Palabras clave:

Micetoma, imipenem, actinomicetos,
multirresistentes, *Nocardia*

SUMMARY

Introduction: Dapsone with trimethoprim-sulfamethoxazol is currently the standard treatment for actinomycetoma. In select cases, amikacin, streptomycin, kanamycin, amoxicillin/clavulanic acid or phosphomycin may be also added. Imipenem has shown to be effective both in vitro and in vivo against some actinomycetes. Amikacin with Imipenem has a synergistic effect.

Objectives: To report our preliminary findings using imipenem alone or with amikacin for severe or multi-resistant mycetomas due to *Nocardia* sp.

Material and Methods: We present 5 cases of chronic mycetoma infection previously treated with anti-bacterial multidrug regimens. All patients were hospitalized and treated with imipenem 500 mg IV, three times a day for three weeks. Three patients received in addition amikacin.

Results: We included 3 male and 2 female patients. The average length of disease duration was 7.4 years. In 3 cases mycetoma was located on the back; one of them involved the rib and the lung. One case was localized in the abdominal wall, and another one involved the posterior side of the cervical region. Two patients achieved clinical and bacteriological cure one year after treatment with Imipenem, and the remaining three displayed clinical improvement, even though grains were observed, cultures where negative. None of the 5 patients studied showed clinical evidence of adverse reactions to Imipenem.

Conclusions: Imipenem is a strong antibiotic and constitutes an important treatment alternative for severe or multi-resistant mycetoma especially for cases with bone and visceral involvement.

Key words:

Mycetoma, multi-resistant, imipenem,
actinomycetes, *Nocardia*

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr Roberto Arenas, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Tlalpan No. 4800, Col. Toriello Guerra, 14000 México D.F. Tel/Fax 56657791. Correo electrónico: rarenas98@hotmail.com

Introducción

El micetoma es un síndrome infeccioso de piel y tejidos blandos que puede ser producido por hongos (eumicetoma) o por actinomicetos (actinomicetoma).¹ Este último es el más frecuente en México: 98% de los casos y de éstos, el 70% se deben a *Nocardia brasiliensis*.¹ El tratamiento habitual consiste en la combinación de dapsona (DDS) con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y en casos con compromiso óseo o visceral, estreptomina, kanamicina, amoxicilina/clavulanato (AMX/CLV),² fosfomicina o amikacina (AMK). Esta última ha mostrado tener las mejores tasas de respuesta.^{3,4}

El imipenem (IPM) ha mostrado tener actividad *in vitro* contra algunas cepas de *Nocardia sp.* y ha sido utilizado con éxito en el manejo de pacientes con nocardiosis (no-micetoma) (cerebral, pulmonar y cutánea),⁵⁻⁹ e incluso en un caso con micetoma actinomicético.¹⁰ El objetivo de esta comunicación es presentar los resultados del uso de imipenem, solo o combinado con amikacina en cinco pacientes con micetomas resistentes al manejo convencional o con complicaciones viscerales.



Figura 1. Radiografía antero-posterior de tórax de paciente 2. Se observa asimetría de los campos pulmonares con disminución del derecho, radiopacidad apical con engrosamiento pleural y aumento de la densidad de tejidos blandos

Cuadro I. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Caso	1	2	3	4	5
Sexo	M	F	M	M	F
Edad	23	29	37	63	38
Ocupación	Chofer	Campesina	Campesino	Campesino	Hogar
Residencia	León, Gto.	Teloloapan, Gro.	Huautla, Hgo.	Los Mochis, Sin.	Abasolo, Gto.
Topografía	Región dorsal derecha	Hemitórax izquierdo con afección costal y ápice pulmonar	Región dorsal izquierda	Abdomen con afección peritoneal	Cervical posterior y dorsal superior
Evolución (años)	15	3	10	3	6
Tx previo	TMP/SMX, AMX/CLV, MINO, Qx	TMP/SMX	TMP/SMX, DDS	DDS, AMK, TMP/SMX	TMP/SMX, AMK, PENI
ED y biopsia	Grano Nocardia	Grano Nocardia	Grano Nocardia	Grano Nocardia	Grano Nocardia
Cultivo	<i>Nocardia sp</i>	<i>Nocardia sp</i>	<i>N. brasiliensis</i>	<i>N. brasiliensis</i>	<i>Nocardia sp</i>
Esquema	IPM 2 ciclos	IPM-AMK 1 ciclo	IPM-AMK 2 ciclos	IPM 2 ciclos	IPM1 ciclo

M= Masculino
AMK = Amikacina
MINO = Minociclina
ED = Examen directo

F = Femenino
DDS = Dapsona
PENI = Penicilina
Tx = Tratamiento

AMX/CLV = Amoxicilina-clavulanato
IPM = Imipenem
TMP/SMX = Trimetoprim-sulfametoxazol
Qx: Cirugía

Informe de los casos

Las características clínicas, demográficas y la procedencia de cada caso se muestran en el cuadro I. Antes de recibir el tratamiento y para evaluar la función renal, a todos se les realizó examen directo, cultivo y biopsia de piel, así como citometría hemática y química sanguínea con examen general de orina. En los casos en los que estos resultados sugirieran alteración de la función renal como anemia, elevación de azoados, hipercalcemia o cilindros granulosos en el examen de la orina, se realizó además depuración renal de creatinina en orina de 24 horas. Así mismo, la audiometría sólo se realizó en los pacientes que manifestaron síntomas auditivos. A todos se les agregó AMK, excepto a aquellos que la habían recibido previamente, o que tuvieran evidencia de disfunción renal. Todos completaron el esquema de IPM 500 mg vía intravenosa cada 8 horas durante 21 días. Quienes recibieron AMK (pacientes 1, 2, 3), completaron 21 días a dosis de 500 mg/día, vía intravenosa. A los pacientes con afección visceral o en riesgo de ella (casos 2, 4, 5) se les realizó tomografía computada para evaluar la profundidad de la lesión. El paciente 2 tuvo afección del ápice pulmonar y plano óseo (Figuras 1 y 2). El paciente 4 tenía compromiso del peritoneo. El paciente 5 no tuvo alteración de tejido óseo ni del canal medular.



Figura 2. TAC de tórax de paciente 2. El corte a nivel de espinas escapulares muestra engrosamiento de piel y tejidos subyacentes; el parénquima pulmonar tiene aumento en la densidad y disminución de tamaño

Seguimiento

Todos los pacientes fueron observados cuando menos durante 12 meses. Los casos 1 y 5 (Figuras 3 a 6), tratados con IMP, sólo presentaron cicatrización de todas las fístulas, y el examen directo como el cultivo fueron negativos al final del tratamiento y un año después. El enfermo 2 presentó cierre de la mayoría de las fístulas, importante disminución de la inflamación y mejoría radiográfica. Este caso todavía presen-

ta algunas fístulas, las que continúan drenando granos de *Nocardia sp* (Figuras 7 y 8). Después de un año el paciente 3 mostró todavía datos de actividad de la enfermedad por lo que fue hospitalizado para un segundo ciclo (IPM/AMK), con mejoría clínica muy importante. En el caso 4 también se observó disminución importante de la inflamación y dolor al final del primer ciclo. Debido al margen de residencia el control se realiza previa telefonía y al momento de escribir este trabajo terminó el segundo ciclo de tratamiento y presentó mejoría clínica muy importante.



Figura 3. Paciente 1 antes de tratamiento con imipenem

Discusión

La mayoría de los casos de micetoma causados por *Nocardia sp.* responden al tratamiento de dapsona combinado con TMP/SMX, por lo que se considera el tratamiento de elección en casos de micetomas actinomicéticos en México.¹ Pese a que las primeras descripciones del micetoma datan de más de 100 años, los avances en el conocimiento de la etiopatogenia son limitados, por lo que los esquemas de tratamiento alternativos disponibles son pocos e incluyen combinaciones de hasta tres medicamentos. El éxito terapéutico depende de la identificación del agente etiológico (actinomicetos u hongos), de la elección adecuada del tratamiento, y de la sensi-

bilidad del germen al mismo. Los actinomicetomas de poca agresividad y extensión responden bien al tratamiento con DDS-TMP/SMX. En los casos resistentes a este esquema se utiliza amikacina sola o combinada;^{3,4} otras alternativas son amoxicilina-clavulanato,² cefotaxima con amikacina e inmunomodulación con levamisol y derivados de antígenos bacterianos.^{11,12}



Figura 4. Paciente 1, un año después del segundo ciclo de imipenem

En la literatura mundial sólo encontramos el informe de un paciente con micetoma craneofacial por *Streptomyces somaliensis* tratado con imipenem (IPM),¹⁰ En este caso el diagnóstico al inicio fue de tuberculosis cutánea tratada con rifampicina, isoniazida y pirazinamida. El diagnóstico de micetoma se realizó histológicamente recibiendo tratamiento por ocho meses a base de TMP/SMX con DDS sin resultados. Se inició tratamiento con IMP (1500 mg/día) más AMK (15 mg/kg/día) por tres meses y AMK con ampicilina por tres meses adicionales con mejoría al cabo de un año.

En diferentes comunicaciones se ha informado el uso de Imipenem en casos de nocardiosis, entidad que si bien es causada por los mismos actinomicetos, tiene un comportamiento clínico completamente distinto.⁵⁻⁹ De acuerdo con esta experiencia, se decidió iniciar el tratamiento en el paciente 1 de

nuestra serie, y después de observar los magníficos resultados, se optó utilizarlo en otros casos graves o resistentes.¹³

El imipenem es un bactericida β -lactámico de la familia de los carbapenemes producido por *Streptomyces cattleya*, impide la síntesis de la pared celular bacteriana al inhibir a la enzima transpeptidasa. Su espectro antibacteriano incluye tanto microorganismos gram-positivos como gram-negativos: *Staphylococcus*, *Streptococcus* hemolítico de los grupos A, B, C, y G; *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Campylobacter* y *Yersinia*. Muchas cepas de *Nocardia asteroides* son inhibidas a CMI <1 mg/dl.¹⁴ Generalmente es bien tolerado,¹⁵ aunque por vía intravenosa puede causar flebitis mínima e hipersensibilidad inmediata,¹⁶ incluyendo reacción cruzada con penicilina. En 2 a 4% de los pacientes se ha observado elevación de las aminotransferasas hepáticas. No se han comunicado interacciones medicamentosas.

Pueden presentarse crisis convulsivas como una manifestación más seria de toxicidad al medicamento en pacientes con problemas neurológicos concomitantes, y en quienes no se han realizado los ajustes de las dosis necesarias en pacientes con función renal disminuida. Su indicación principal es en infecciones óseas y de tejidos blandos, gineco-obstétricas por organismos multirresistentes, infecciones uri-



Figura 5. Paciente 5 antes del tratamiento con imipenem

narias complicadas y endocarditis por *Staphylococcus*. En estudios *in vitro* y en modelos animales ha mostrado actividad contra *N. asteroides*.¹⁷ La dosis recomendada de imipenem es de 500 mg IV cada 6-8 h y debe ajustarse en caso de que la función renal esté alterada.



Figura 6. Paciente 5 después de un ciclo con imipenem

En tres de nuestros pacientes se usó IPM solo y en dos de ellos se logró la curación clínica y bacteriológica, con uno y dos ciclos respectivamente; a un año de seguimiento no hay evidencia de reactivación. En el otro paciente, como había actividad de la enfermedad un año después del tratamiento, recibió un nuevo ciclo, que incrementó la mejoría clínica.

Está documentado que la adición de AMK a ceftriaxona, IPM y sparflaxacina ofrece un efecto sinérgico *in vitro* contra especies de *Nocardia*.¹⁸ Sin embargo en México, Welsh y col., comunicaron recientemente que para cepas de *N. brasiliensis* no hubo buena respuesta *in vitro* para AMK-IPM¹⁹ y consideran que estas diferentes sensibilidades entre las cepas de *N. brasiliensis* pueden obedecer a la zona geográfica de donde proceden los enfermos. De nuestros casos, dos recibieron IMP-AMK: un paciente (con afección visceral) sólo recibió un ciclo y se perdió su seguimiento, el segundo recibió dos ciclos y presentó mejoría clínica.

En conclusión la experiencia con el uso de imipenem para el tratamiento de micetoma es aún insuficiente. Sin embargo, podemos asegurar que en estos cinco casos la mejoría clínica ha sido evidente. En dos casos se logró curación bacteriológica y en los otros un beneficio que no se había obtenido con la multiterapia previa. No obstante, queda por definir cuál es el mejor esquema de tratamiento y la duración óptima del mismo. También es necesario precisar si el tratamiento es suficiente con un solo medicamento o si es mejor la asociación, dada la evidencia del efecto sinérgico observado en estudios experimentales, así como la mejor respuesta en los casos en que combinamos la terapéutica. Por otra parte no se ha definido si el tratamiento es mejor en ciclos o de manera continua.



Figura 7. Paciente 4 después del primer ciclo de imipenem

Es alentadora la aparente baja frecuencia de efectos colaterales, y la ausencia de los mismos en nuestra serie. Ningún paciente mostró evidencia clínica o de laboratorio de falla renal, ni refirió síntomas auditivos durante ni después del tratamiento. Por otra parte, se deben tener en mente los derivados relativamente nuevos de carbapenem, como el ertapenem; éstos podrían permitir un manejo ambulatorio de los pacientes, ya que pueden ser administrados una vez al día

por vía intramuscular y representan una alternativa más en las opciones del tratamiento del actinomicetoma. Otros de uso oral, como el linezolid, han demostrado ser eficaces *in vitro* contra actinomicetos, aunque su costo es elevado.²⁰



Figura 8. Paciente 4 después del segundo ciclo de imipenem

Referencias

1. **Arenas R.** *Micología Médica Ilustrada.* Interamericana-McGraw-Hill. 2ª. Edición, México. 2003:113-117.
2. **Gómez A, Saúl A, Bonifaz A.** Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of actinomicetoma. *Int J Dermatol* 1993;32:218-220.
3. **Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J.** Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycetoma. *J Am Acad Dermatol* 17:443-448.
4. **Welsh O.** Treatment of actinomycetoma. *Arch Med Res* 1993;24:413-415.
5. **Yoneyama T, Yamakani I, Mine S.** Nocardial brain abscess: surgery and postoperative antibiotic therapy. *No Shinkei Gek.* 2004;32:457-462.
6. **Ogg G, Lynn WA, Peters M.** Cerebral Nocardia abscesses in a patient with AIDS: correlation of magnetic resonance and white cell scanning images with neuropathological findings. *J Infect* 1997;35:311-313.
7. **Hui CH, Au VW, Rowland K.** Pulmonary nocardiosis revisited: experience of 35 patients at diagnosis. *Respir Med* 2003;97:709-717.
8. **Narushima M, Susuki H, Kasai T.** Pulmonary nocardiosis in a patient treated with corticosteroid therapy. *Respirology* 2002;7:87-89.
9. **Folgaresi M, Ferdani G, Coppini M.** Primary cutaneous nocardiosis. *Eur J Dermatol* 1998;8:430-431
10. **Baril L, Boiron P, Manceron V.** Refractory craniofacial actinomycetoma due to *Streptomyces somaliensis* that required salvage therapy with amikacin and imipenem. *Clin Infect Dis* 1999;29:460-461.
11. **Méndez-Tovar L, Serrano-Jean L, Almeida-Arvizu VN, et al.** Cefotaxima más amikacina asociadas a inmunomodulación en el tratamiento de Actinomicetoma resistente a tratamiento convencional. *Gac Med Mex* 1999;135: 517-521.
12. **Wortman PD.** Treatment of a *Nocardia brasiliensis* mycetoma with sulfamethoxazole and trimethoprim, amikacin, and amoxicillin and clavulanate. *Arch Dermatol* 1993;129:564-567.
13. **Fernández RF, Arenas R, Reyes M, Zacarías R.** Micetoma dorsal por *Nocardia brasiliensis*. Comunicación de un caso curado con Imipenem y amikacina. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:178-181.
14. **Dubreuil L, Devos J, Romond C.** In vitro activity of Imipenem against gram-positive anaerobic bacteria. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987;7:39-43.
15. **Calandra GB, Ricci FM, Wong C, et al.** Safety and tolerance comparison of Imipenem-cilastatin to cephalotin and cefazolin. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 (Suppl D):125-131.
16. **Sadon A, Gildea BN, Rohr AS, et al.** Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-215.
17. **Gombert ME, Aulicino TM, Dubouchet L, et al.** Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:270-273.
18. **Kanemitsu K, Kunishima K, Saga T.** Efficacy of amikacin combinations for nocardiosis. *Tohoku J. Exp. Med* 2003;201:157-163.
19. **Gomez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, et al.** In vitro and in vivo activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:832-837.
20. **Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al.** Clinical experience with Linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:313.