

# Cefotaxima más amikacina asociadas a inmunomodulación en el tratamiento de actinomicetoma resistente a tratamiento convencional

Luis J. Méndez-Tovar,\* Liliana Serrano-Jaén,\* Victor M. Almeida-Arvizu\*\*

Recepción versión modificada 17 de septiembre de 1998; aceptación 23 de septiembre de 1998

## Resumen

*El actinomicetoma es un síndrome de localización subcutánea de evolución crónica. Se presenta el caso de un paciente con micetoma abdominal causado por Nocardia brasiliensis, que había sido resistente a diferentes esquemas terapéuticos durante varios años y que, además, presentaba deficiencia en la función fagocitaria. En este caso, la curación se obtuvo con la administración de dos ciclos (con duración de 23 días cada uno); se administró cefotaxima (1g cada 8 horas) y amikacina (500 mg cada 12 horas). La inmunomodulación se llevó a cabo mediante la administración de una dosis semanal de levamisol de 300 mg, durante cuatro semanas, y la aplicación dos veces por semana de 1 ml de antígeno bacteriano a una concentración 600,000,000 de bacterias por ml durante 20 meses. Se discute la utilidad del antibiograma en estos pacientes y la importancia de la investigación de la función inmunológica en pacientes con resistencia a los tratamientos convencionales.*

**Palabras clave:** Actinomicetoma, tratamiento, cefotaxima, amikacina, inmunomodulación

## Summary

*Actinomycetoma is a chronic disease that affects subcutaneous tissue. We present a case of a patient with abdominal actinomycetoma caused by Nocardia brasiliensis resistant to different treatments over several years, who also presented phagocyte immunodeficiency. He received two cycles (23 day cycles) of cefotaxime, 1 g every 8-h, and amikacin, 500 mg every 12 hours. Immunomodulation was carried out with levamisole 300 mg per week, during 4 weeks and bacterial antigen (at a concentration of 600,000,000 bacteria per mL), twice for a week during 20 months. The importance of susceptibility testing and immunological function investigation in this type of patients is discussed*

**Key words:** Actinomycetoma, treatment, cefotaxime, amikacin, immunomodulation

\* Servicio de Dermatología y Micología Médica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, 'MSS, México D.F.

\*\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Doctor Luis J. Méndez Tovar, Unidad de Investigación Médica en Dermatología y Micología, hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores. C.P. 06720, México, D.F.

## Introducción

El micetoma es una enfermedad de evolución crónica frecuente en países de clima tropical y subtropical. En muchas ocasiones representa un reto terapéutico ya que a pesar de que las primeras descripciones clínicas datan de 1860, poco se ha avanzado en la fisiopatogenia de esta enfermedad.<sup>1</sup>

El número de esquemas terapéuticos es reducido basándose principalmente en diaminodifenil-sulfona (DDS), trimetoprim-sulfametoxazol (TM/S), amikacina<sup>2</sup> y algunos otros como tetraciclinas o la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.<sup>3</sup>

A continuación se presenta el caso clínico de un paciente con micetoma localizado en pared abdominal, causado por *Nocardia brasiliensis*, que no respondió a diferentes esquemas terapéuticos con antibióticos durante 6 años. En este caso se obtuvo la curación con un nuevo esquema de tratamiento, basado en la asociación de cefotaxima más amikacina e inmunomodulación.

## Caso clínico

Masculino de 32 años de edad, procedente de medio rural, quien se dedicaba a actividades agrícolas, con micetoma localizado en pared abdominal de dos años de evolución. En su Unidad de Medicina Familiar se establece el diagnóstico de absceso de pared abdominal y fue tratado con resección quirúrgica y antibioticoterapia no especificada.

En 1990 fue visto por primera vez en nuestro Servicio. A la exploración física presentaba dermatosis localizada a pared abdominal caracterizada por múltiples fístulas de las cuales drenaba material amarillento con granos, así como cicatrices retráctiles.

El diagnóstico de actinomicetoma se estableció por medio de examen micológico directo y cultivo presentando desarrollo de *N. brasiliensis*. La radiografía simple de abdomen no mostró afección visceral.

Se inició tratamiento con TM/S, 80/400 mg cada 12 horas, y DDS, 200mg/día, durante seis meses, sin curación de la dermatosis, por lo que se suspende la DDS y se agrega rifampicina 600mg/día durante dos años. La dermatosis, con la administración de este esquema terapéutico, cursó con periodos de exacerbación y remisión sin curación.

Dada la falta de respuesta terapéutica, en el periodo comprendido entre abril de 1993 a octubre del mismo año, recibe tratamiento con amikacina 15mg/kg/día, y TM/S, 80/400mg c/12h, administrándole un total de seis ciclos, cada uno de ellos de 21 días. Se logró la inactividad del micetoma y se dejó, como medicamento de sostén, TM/S 80/400mg cada 12h. Entre cada ciclo de tratamiento con amikacina se le realizaron estudios de audiometría y pruebas de función renal pre y postratamiento.

Catorce meses después presenta reactivación de proceso infeccioso; se inicia tratamiento con tetraciclinas a dosis de 500mg c/6h durante dos meses, con empeoramiento del micetoma, motivo por el cual se administran dos ciclos más de amikacina más TM/S, en esta ocasión sin buena respuesta.

Ante la falla de los diversos esquemas terapéuticos, la cepa de *N. brasiliensis* fue enviada al Instituto Pasteur de París para un estudio de sensibilidad y se le encontró únicamente sensible a: imipenem, cefotaxima, ceftriaxona, tobramicina, amikacina, gentamicina, ácido clavulánico y amoxicilina.

Basándose en este antibiograma y a lo publicado por el doctor Amado Saul,<sup>3</sup> en septiembre de 1995 se administra tratamiento con amoxicilina más ácido clavulánico a dosis de 500 mg cada 8 horas durante tres meses con empeoramiento.

En enero de 1996 acude por exacerbación de su dermatosis. A la exploración física en hemiabdomen izquierdo se observa inflamación y aumento de volumen, a la palpación presenta una masa dolorosa indurada de aproximadamente 20 cm de longitud por 5 cm de ancho y fístulas que drenan pus y granos. En región inguinal derecha se palpa adenomegalia de 1 cm de diámetro (Figura 1).

Debido a la exacerbación de la dermatosis y basándose en el antibiograma, se decide hospitalizar al paciente para recibir tratamiento con cefotaxima (1 g cada 8 horas) y amikacina (500 mg cada 12 horas). Se solicitó valoración al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia para valorar estado de inmunidad celular y humoral en donde se aplican pruebas in vivo con: candidina, toxoide tetánico y PPD, cuya lectura se realizó a las 24, 48 y 72 horas, siendo el resultado de todas ellas negativo.

Se realizó índice fagocitario con la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) en donde se obtuvo un índice A/R bajo (1.6), en comparación con el índice normal que es de 2 a 4.

A los ocho días de iniciado el tratamiento con antibióticos se observa mejoría y se nota disminución de eritema e induración abdominal, sin salida de material purulento o granos. Diez días después se inicia la inmunomodulación con levamisol, a dosis de 300 mg cada semana durante cuatro semanas. Se inició inmunoterapia con antígeno bacteriano (cepa de *Staphylococcus A* monovalente, administrándose dos veces por semana, 1 ml de antígeno bacteriano a una concentración de 600,000,000 bacterias por ml (400,000,000 *Staphylococcus aureus* y 200,000,000 *S. albus*) por vía subcutánea.

La antibioticoterapia fue mantenida durante 23 días con mejoría de la dermatosis en un 80% por lo que el paciente fue dado de alta (Figura 2). Quince días después es hospitalizado para administrar el mismo tratamiento debido a que la zona de induración abdominal no había desaparecido completamente. Un mes después del segundo ciclo el paciente es valorado y se encontró a la exploración física, únicamente una zona de induración mínima (aproximadamente 4 cm), misma que desapareció por completo dos meses después (Figura 3).

El paciente está sin tratamiento antimicrobiano desde hace 24 meses y desde entonces cursa asintomático y sin datos de actividad clínica (Figura 4). El antígeno bacteriano se le administró durante 20 meses. En la actualidad las pruebas de fagocitosis se encuentran dentro de límites normales (Cuadro I).



Figura 2. El paciente presenta franca mejoría después de 23 días de tratamiento.



Figura 3. Cicatrices residuales, fistulas cerradas, ausencia de inflamación dos meses después de iniciado el tratamiento.



Figura 1. Se aprecia aumento de volumen con datos de inflamación y fistulas de reciente formación.



Figura 4. Estado actual del paciente después de 24 meses sin tratamiento.

Cuadro I. Correlación del índice fagocitario por NBT con inmunomodulación y evolución clínica del actinomicetoma.

	R	A	A-R	AIR	ACTIVIDAD DE LA DERMATOSIS
Valores normales	0.046 - 0.089	0.149 - 0.240	0.084 - 0.182	2 - 4	
Pretratamiento	0.018	0.112	0.020	1.6	+++
1 mes de tx	0.048	0.200	0.120	2.1	+
8 meses de tx	0.060	0.200	0.198	2.8	-
12 meses de tx	0.080	0.220	0.178	2.8	-
18 meses de tx	0.080	0.220	0.180	3.2	-

R= células en reposo; A= células activadas; A - R= índice de células activadas y células en reposo; A'R= relación de células en reposo contra activadas.

## Discusión

A pesar de que la primera descripción del micetoma data de hace más de 100 años, en algunos casos la terapéutica no es satisfactoria. Generalmente 80% ó 90% de los pacientes con actinomicetoma causado por *N. brasiliensis* responden adecuadamente al tratamiento convencional con DDS, TM/S, amikacina sola o combinada.<sup>4</sup>

La poca respuesta al esquema terapéutico de amikacina más TM/S en este paciente, probablemente se debió a la resistencia de la cepa aislada a las sulfas; sin embargo, se obtuvo la curación cuando la amikacina se asoció a otro medicamento al que también era sensible el agente.

El presente caso no respondió a diferentes esquemas de tratamiento para el actinomicetoma después de varios años entre los que se incluyen: TM/S en combinación con DDS y con amikacina, rifampicina, tetraciclina y a la asociación de ácido clavulánico y amoxicilina. Este hecho revestía cierta gravedad dado que el micetoma de localización abdominal puede ocasionar una afección visceral,<sup>5</sup> por lo tanto la curación en estos pacientes requiere de efectividad y rapidez. Se desconoce la razón de la falta de respuesta clínica a la asociación de amoxicilina más ácido clavulánico. Aunque en las pruebas *in vitro* se reportó que la cepa aislada era sensible.

Casos como el aquí estudiado ponen de relieve la importancia de realizar antibiograma a todas las cepas aisladas de pacientes con esta patología ya que fue basándose en los resultados obtenidos en un estudio *in vitro* que se decidió ensayar un tratamiento diferente utilizando cefotaxima.<sup>6</sup> Se eligió este medicamento entre los reportados como "sensibles" debido a que es uno de los que se encuentra

dentro del cuadro básico de la institución y que por diversas publicaciones se sabe que ocasiona pocos efectos adversos.<sup>7</sup>

La cefotaxima es un antibiótico del grupo de las cefalosporinas semisintéticas de 3ª generación con acción bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular; presenta actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas y hasta la fecha no se había utilizado este medicamento en el tratamiento del actinomicetoma.<sup>8</sup>

Hasta el momento no se ha determinado con precisión la importancia de la respuesta inmune para la adquisición del micetoma ni en la evolución del mismo.<sup>9</sup> Basándose en la pobre respuesta al tratamiento se investigó si existía alguna deficiencia inmunológica inespecífica de tipo celular, misma que fue documentada con los resultados de índice fagocitario *in vitro* y las pruebas de respuesta celular *in vivo* que fueron inferiores a los valores normales mientras no hubo mejoría y que alcanzaron valores normales posteriores a la curación que se han mantenido 24 meses después del tratamiento.

La fagocitosis es un mecanismo de defensa crítico en ambos tipos de defensa (inespecífica y específica). En el presente caso se empleó la prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT), que es un estudio específico que valora el estallido respiratorio y la reducción del porcentaje de células empleadas en la prueba de función de fagocitosis.<sup>10,11</sup> Probablemente en el caso del micetoma, debido a la vía de entrada, a la localización y al tipo de reacción tisular que se origina en esta patología, la respuesta fagocitaria resulte aún más importante para lograr la erradicación del agente patógeno. La curación de la infección en este paciente se atribuye al uso combinado de cefotaxima y

amikacina. Probablemente no se han presentado recidivas debido a la corrección del defecto fagocitario.

El levamisol es un medicamento del que se desconoce el mecanismo exacto de acción; sin embargo, existen pruebas de que actúa a través de los microtúbulos del macrófago. Entre los principales efectos de este medicamento tenemos: un incremento en la producción de linfocinas, actividad sinérgica con mitógenos de linfocitos T, aumento en la quimiotaxis, y aumento de actividad fagocítica de polimorfonucleares y mononucleares, así como incremento en las reacciones de hipersensibilidad retardada.<sup>12</sup> En diferentes padecimientos se han empleado dosis entre 200 a 400 mg, en este paciente se utilizó una dosis semanal de 300 mg.

El antígeno de *Staphylococcus* spp empleado es monovalente y está compuesto principalmente de polisacáridos bacterianos. Se administra durante un año o más, ya que no genera células de memoria por ser independiente del timo. Entre los efectos que produce se encuentra aumento de IgG e IgA, de manera directa aumenta la citotoxicidad mediada por anticuerpos y en forma indirecta la citotoxicidad mediada por células; también se ha documentado aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa.<sup>13</sup>

La asociación del levamisol con el antígeno bacteriano tiene un efecto sinérgico ya demostrado anteriormente y corroborado en el presente caso, donde esta combinación permitió obtener una buena respuesta inmunológica documentada por los índices fagocitarios y una excelente respuesta celular, que hasta el momento actual se mantienen dentro de la normalidad.<sup>14</sup>

La evaluación clínica de la respuesta terapéutica en el actinomicetoma puede tomar entre tres a seis meses, tiempo suficiente para que, en caso de resistencia a los medicamentos elegidos, algunos pacientes puedan cursar con daños irreversibles. Por lo tanto, es conveniente que en todos los casos de micetoma se practique estudio de sensibilidad a antibióticos, aunque no siempre la respuesta *in vitro* es la misma que *in vivo* ya que influyen otros factores como son: absorción deficiente a nivel intestinal, unión a proteínas séricas, y también a deficiencias intrínsecas del paciente como en este caso deficiencia en la fagocitosis.

Es necesario investigar la respuesta inmunológica en aquellos pacientes que reciben el tratamiento adecuado y de los cuales no se obtiene la curación. La combinación de estos estudios permite prescribir un tratamiento integral y lograr la curación como en el presente caso.

## Referencias

1. **Mahgoub EIS, Murray IG.** *Mycetoma*. William Heinemann Medical Books Ltd. Londres, 1973.
2. **Welsh O.** Treatment of actinomycetoma. *Arch Med Res* 1993;24:413-415.
3. **Gómez A, Saúl A, Bonifaz A.** Amoxicilin and clavulanic acid in the treatment of actinomycetoma. *Int J Dermatol*. 1993;32:218-220.
4. **Macotela E.** Los micetomas. en: Simposio Syntex "Desarrollo y estado actual de la micología en México", PP 41-53, México, 1980.
5. **Fahal AH, Suliman SH, Gadir AFA, El Hag IA, El Amin FI, Gumma SA y Mahgoub ES.** Abdominal wall mycetoma: an unusual presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:78-80.
6. **Boiron P, Provost F.** In vitro susceptibility testing of *Nocardia* spp and its taxonomic implication. *J Antimicrob Chemoter* 1988;22:623-629.
7. **Erickson JR, Claibone WD.** Antimicrobianos en: Manual de Terapéutica médica. De. Masson-Little-Brown S.A. Barcelona, España. 9ª Ed 1996. PP 335-350.
8. **Todd PA-Brugden RN.** Cefotaxime: and update off its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1990;40:608-651.
9. **Hay RJ, Mahgoub ES, Leon G, Al-Sogair S y Welsh O.** Mycetoma. *J Med Vet Mycol* 1992;30 supl 1:41-49.
10. **Abbas AK, Lichtman AH, Pover JS.** "Cells and tissues of the immune system" en Cellular and molecular immunology. Editorial W.B. Saunders Company 2ª Ed. Philadelphia, PP 14-30, USA 1994.
11. **Baehner RL, Bocker LA, Davis J.** Biochemical basis of nitroblue tetrazolium reduction in normal human and chronic granulomatous disease polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1976;48:309-313.
12. **Stevenson H, Green Y, Hamilton H.** Levamisole. Know effects on the immune system, clinic results and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:2052-2065.
13. **Cisneros N, Martínez. CS.** In vitro effect of complete *Staphylococcus aureus* extract on chemotaxis of polymorphonuclear cells in children with bronchial asthma and chronic relapsing upper airways infections. *Rev Alerg Mex* 1997;44(6): 163-168.
14. **Mayr A, Buttner M.** Comparative studies of the immunostimulating (paramunitizing) effectiveness of BCG, levamisole, *Corynebacterium parvum* and preparations of pox virus in various *in vivo* and *in vitro* test. *Int J Immunopharmac* 1986;33(5):321-339.

