

1994 - A

086724901

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES



INTERACCION INMUNOLOGICA ENTRE *Sporothrix schenckii*
Y EL YODURO DE POTASIO
REVISION BIBLIOGRAFICA DE ENERO DE 1989 A JUNIO DE 1994

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADO EN BIOLOGIA

P R E S E N T A

CATALINA MARTINEZ RUVALCABA

GUADALAJARA, JALISCO. JUNIO DE 1995

INTERACCION INMUNOLOGICA ENTRE *Sporothrix schenckii*
Y EL YODURO DE POTASIO
REVISION BIBLIOGRAFICA DE 1989 A JUNIO DE 1994

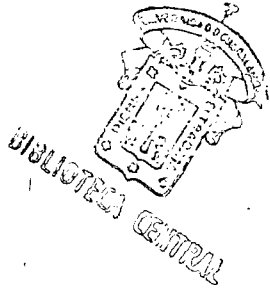
CATALINA MARTINEZ RUVALCABA
AUTOR

M. EN C. BLANCA MIRIAM DE GUADALUPE TORRES MENDOZA
DIRECTORA DE TESIS

M. EN C. EDUARDO VAZQUEZ VALLS
ASESOR DE TESIS

LUGAR DE REALIZACION:

LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA
DIVISION DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL
CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE OCCIDENTE
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



AGRADECIMIENTOS

A LA M. en C. BLANCA MIRIAM GPE. TORRES MENDOZA
Por su gran esfuerzo y dedicación que hicieron
posible la realización de este trabajo y
por todo el apoyo brindado, gracias.



AL M. en C. EDUARDO VAZQUEZ VALLS
Por la oportunidad otorgada y
la asesoría en la realización de
esta tesis.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES.

A ROSSY, JOSE LUIS y RAUL.

A TI, AMIGO.

INDICE GENERAL

INTRODUCCION.	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGIA	5
MARCO TEORICO	9
CUADROS Y FIGURAS30
DISCUSION35
CONCLUSIONES.44
SUGERENCIAS45
BIBLIOGRAFIA.46
ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA54

RESUMEN

RESUMEN

Sporothrix schenckii es el agente causal de la esporotricosis. El tratamiento empírico que se utiliza para esta enfermedad desde 1912 es el yoduro de potasio (KI), vía oral. Se han realizado diversos estudios para valorar la acción del KI sobre *S. schenckii*, hasta la fecha no se ha elucidado el mecanismo de acción de este tratamiento.

Los hallazgos indican que la respuesta inmune interacciona con el KI para que ejerza un efecto curativo, pero hasta la fecha no ha sido posible esclarecer esto. En este trabajo se revisó la bibliografía existente sobre el efecto del KI en la interacción de *S. schenckii* y la respuesta inmune, entre enero 1989 a junio de 1994. En los hallazgos científicos se encontró que es poco probable un efecto directo del KI contra la levadura; en la interacción con la respuesta inmune inespecífica, los sistemas microbicidas de halogenación no participan, la producción de intermediarios reactivos del oxígeno esta bloqueada, estos mecanismos junto con el proceso fagocítico no se recupera adecuadamente con la administración del KI. La inmunidad celular en pacientes con esporotricosis localizada es normal, existen evidencias donde se menciona que es en el sitio de lesión granulomatosa donde se encuentra una deficiencia de células T, al respecto, en estudios realizados en modelos modificados, la deficiencia de células T causa una infección severa, mientras que en los grupos con las células de la inmunidad humoral alterada, se comportaron de manera similar al normal; el nivel de anticuerpos en pacientes con esporotricosis se encuentra en niveles normales, y existen algunas evidencias de que aumentan con la administración de yodo. La transferencia de células de ratones inmunizados permitió una resistencia mayor a la enfermedad.

Por lo anterior, en los pacientes con esporotricosis localizada, los mecanismos de defensa estudiados de manera aislada, no muestran evidencias concluyentes, pero indican que son varios mecanismos probables los alterados en la esporotricosis y los cuales podrían recuperarse con el tratamiento, por lo que se sugiere estudios donde se controlen las variables y sus parámetros, que hasta la fecha se han determinado participan en la micosis, como son las concentraciones de KI. Se sugiere se profundice en los estudios de la activación e interacción de las células leucocíticas y otras, ya que si bien las células T regulan la inmunidad mediada por células, su mecanismo efector esta dado por los macrófagos activados, el cual se ha evidenciado esta alterado en la enfermedad y no se recupera con la administración con KI; además, valorar el papel del suero y la presencia de posibles factores solubles, no estudiados hasta la fecha, ya que son variables que estimulan o deprimen la respuesta inmune.

BIBLIOTECA CENTRAL

INTRODUCCION

Tradicionalmente los trabajos de tesis se hacen en función de temas de interés que tenga el tutor escogido; mismo que esta sujeto al conocimiento sobre el tema, afinidad a ciertos tópicos, acceso a laboratorios, áreas físicas, bioterio, material y reactivos; esto a originado que al paso de los años, en ocasiones, los trabajos de investigación carezcan de un diseño dirigido a resolver las preguntas, y que incluyan las variables intervinientes más probables; sin que necesariamente conlleve el tratar de dilucidar paradigmas de la ciencia que se relacionen íntimamente a cuestionamientos lógicos y coherentes que nos acerquen aún más a la explicación de una duda o problema, y por lo tanto a la praxis. Por lo anterior, en la formación profesional y científica de un biólogo, resulta trascendente que antes de enrolarse en cualquier proyecto, tenga a la mano instrumentos actualizados sobre temas específicos que le permitan definir con profundidad los diseños experimentales y el camino a seguir para contestar sus interrogantes.

Esta tesis tiene por objetivo, revisar el conocimiento científico del tratamiento de la esporotricosis, para la sustentación de futuros diseños con carácter experimental, es decir, es hacer un alto para la reflexión sobre un problema previamente estudiado y no resuelto.

La esporotricosis, es una infección micótica, subaguda o crónica, cuyo agente causal es el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii* (1,2); en México es la micosis subcutánea más frecuente (2), donde se han reportado zonas endémicas como Jalisco y Michoacán (3,4).



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esporotricosis está clínicamente caracterizada por diversas formas, como lo son: linfocutánea, cutánea fija, diseminada y pulmonar (5). La variabilidad en su presentación, así como la regresión espontánea de la enfermedad, sugiere que en la patogenia de la infección se ven involucrados los mecanismos de defensa del huésped (2), pero se desconocen muchos aspectos de la interacción huésped-parásito (5).

El tratamiento para la esporotricosis de manera empírica ha sido el Yoduro de Potasio (KI) desde 1912. Se han encaminado esfuerzos para entender su mecanismo de acción, aunque hasta la fecha no se ha esclarecido el mismo (2).

Los diversos estudios que tratan de determinar el mecanismo fungicida del KI sobre *S. schenckii*, descartan el efecto directo sobre la levadura y se han orientado a determinar su participación en la respuesta inmune del huésped, considerando diversas variables probablemente inherentes a la interacción del KI con esta respuesta, por lo que en esta tesis, se analizan los factores que en la literatura científica se han relacionado con la participación de los posibles mecanismos fungicidas .

OBJETIVO

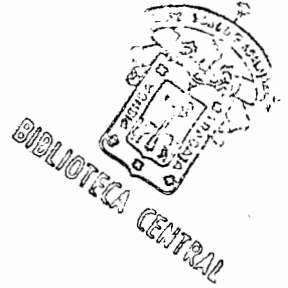
HIPOTESIS:

Nota: Este es un estudio descriptivo, por lo cual, no requiere de una hipótesis.

OBJETIVO GENERAL:

Identificar la frontera del conocimiento científico, entre el efecto del KI sobre la respuesta inmune del huésped y *Sporothrix schenckii*.

METODOLOGIA



Se utilizaron los sistema computarizados de índices del Sistema Medline de la Biblioteca del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS, para hacer una revisión de la información científica publicada sobre el tema de enero de 1989 a junio de 1994. Los encabezados que se utilizaron en la búsqueda de información fueron (figura 1):

- 1) *Sporothrix schenckii*
Sporo*
schenckii
- 2) Iod*
KI
- 3) Immun*

Las anteriores claves fueron relacionadas de manera cruzada a través del conector "and". A continuación se leyeron todos los resúmenes obtenidos en la revisión en la computadora y se seleccionaron todos aquellos que se referían a aspectos de la interacción del KI con *Sporothrix schenckii* y la respuesta inmune. También se incluyó una revisión en el Sistema Medline con las mismas palabras de encabezados y el mismo conector, de los años 1966 a 1989, la cual se leyó y sólo se seleccionaron aquellos estudios que consideramos relevantes por su significancia, trascendencia, originalidad y la

Posteriormente, se localizaron los artículos completos (llamados originales) tanto en las bibliotecas de la ciudad o fuera de ella o en su defecto se solicitaron al autor por correo. Aquellos artículos en los que no se obtuvieron los originales, al final de la referencia bibliográfica correspondiente, se agregó la palabra "resumen", para denotar que no se leyó el artículo completo, tratando de que esto último se diera en el menor número de referencias.

Una vez obtenidos los artículos originales, se leyeron y se elaboraron fichas bibliográficas de cada uno de ellos, las cuales contienen: la referencia completa, los objetivos de cada artículo, la metodología utilizada, el resumen de todos los resultados y la conclusión del estudio. Es importante mencionar que en el análisis de la información, todas las ocasiones que se requirió, se consultaron los artículos originales nuevamente.

Se analizó la información de la siguiente manera (figura 2):

Se agrupó la información de acuerdo a las siguientes variables y parámetros:

VARIABLES

PARAMETROS

Inmunidad:

- a) Inespecífica
- b) Específica Celular
- c) Específica Humoral

Yoduro de potasio:

- a) Concentraciones
- b) Dosificación
- c) Vías de administración
- d) Modelos utilizados
- e) Metodología
- f) Efectos

Sporothrix schenckii: a) Virulencia, Patogenicidad e Infectividad.

b) Variabilidad de la Presentación.

De los parámetros mencionados se definieron límites de:

- a) Hallazgos existentes y adecuados
- b) Hallazgos existentes e inadecuados
- c) No realizados.

El término "adecuado" se refirió a aquellos estudios o grupos de estudios que por su alcance, significancia o importancia, permitieron definir parámetros de la interacción de las tres variables.

III. Se redactó el informe final para presentación y se elaboró una discusión de las evidencias que existen hasta la fecha, considerando como variable independiente la utilización del KI y como dependientes la respuesta inmune y el papel de *S. schenckii*.

**MARCO
TEORICO**

La esporotricosis, es una infección micótica que va de subaguda a crónica; de los tejidos cutáneos, subcutáneos y linfáticos. Es una enfermedad cosmopolita, que en países no desarrollados su incidencia es mayor, ya que está relacionada con pacientes desnutridos o inmunodeprimidos (2,5). *Sporothrix schenckii* se ha encontrado de manera saprófita sobre madera de minas, túneles y en la forma natural se encuentra asociado a plantas, árboles y tierra (1,2,6). El hongo ha sido aislado de suelos, restos vegetales y otros (2,7,8); frecuentemente se ha encontrado en estaciones lluviosas y calientes o frías y secas (2); puede crecer a temperatura de 15°C en una atmósfera húmeda mayor al 90% (2,6), como en el caso de minas (6). El hongo afecta con más frecuencia a campesinos, jardineros, floristas, carpinteros (1,2) y ocasionalmente a trabajadores de laboratorio (9), por lo que se considera una enfermedad ocupacional. En general, la infección se adquiere por inoculación traumática a nivel cutáneo en la forma micelial, la cual es infecciosa para el hombre (1,2), rara vez es extracutánea o sistémica, afectando pulmones, huesos o articulaciones (2).

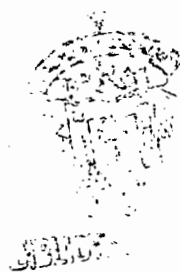
Se ha sugerido, a nivel experimental en ratones, la importancia de los alimentos como vehículo para introducir el hongo por el tracto gastrointestinal del huésped, aunque no se ha determinado el mecanismo (10).

El período de incubación post-inoculo es de 7 días a 3 meses. La forma fija se presenta de un 20 a 30% de los pacientes, se localiza en el sitio del inoculo y se caracteriza por la infiltración de una placa semilunar eritematosa, verrugosa o ulcerada. La forma linfangítica es la más frecuente, se presenta en un 70 a 75%, el chancro de inoculación es un nódulo indoloro de coloración púrpura que sufre necrosis central, pudiendo ulcerarse, durando semanas o meses, el cual persiste o cicatriza al mismo tiempo que aparecen lesiones nodulares o gomas eritematosos que siguen el trayecto de los vasos linfáticos. Cualquier forma clínica localizada puede curar espontáneamente o persistir durante meses o años, pudiendo ser punto de partida para las lesiones diseminadas y en algunos casos ser resistente al tratamiento (2). En pacientes con evolución linfangítica es raro que la infección se disemine por vía sanguínea a otras partes del organismo (1). La esporotricosis diseminada es relativamente rara y se ha reportado en pacientes con deficiencia inmune como SIDA (11).

S. schenckii crece en la forma micelial en agar dextrosa Sabouraud de 20°C a 25°C, en la forma levaduriforme en agar sangre y cerebro corazón de 35°C a 37°C (2). Se ha sugerido que la temperatura de crecimiento del hongo interviene en el desarrollo clínico, Kwon Chung reportó que los aislados

provenientes de formas cutáneas fijas (n=8) y linfocutánea y extracutánea (n=26) crecen a 35°C y 35°C-37°C respectivamente (12); Albornoz y cols. no encontraron tal diferencia en las formas fijas (n=20), ya que obtuvieron crecimiento en ambas temperaturas (13). Recientemente y con una muestra mayor (n=90) Dixon y cols., encontraron en aislados ambientales y de formas clínicas localizadas, que los primeros se desarrollan mejor a 35°C (98%), y de los clínicos el 100% lo hizo a 37°C, mientras que sólo el 42% lo hicieron a 35°C (14). También Dixon y cols. encontraron virulentas a todas aquellas cepas que crecen a 37°C (15).

S. schenckii en cultivo micológico, desarrolla colonias de 3 a 5 días, las cuales al principio son pequeñas, blancas y carecen de micelio algodonoso aéreo, posteriormente adquiere un aspecto húmedo, rugoso y membranoso, variando en el color de crema a verde. El examen microscópico muestra hifas delgadas de 1-2 μm , ramificadas y septadas, portadoras de conidios los cuales están dispuestos en los extremos, dando la imagen de "Duraznos en Floración". En su reproducción sexual los conidios se caracterizan por ser piriformes, ovoides o esféricos, adquiriendo forma redondeada y pared gruesa en cultivos viejos (2,16).



El período de germinación de conidios de *S. schenckii* es de 12 h, a 25°C *in vitro* (17), donde los iones Calcio (Ca⁺⁺) participan en el proceso de germinación (18).

Los elementos micóticos de *S. schenckii* en tejidos humanos rara vez son evidentes, pudiendo aparecer de tres maneras diferentes como son: elementos naviculares que miden de 3-5 μm , cuerpos asteroides que engloban la espora de material eosinofílico e hifas septadas (19). Los cuerpos asteroides son característicos de cortes histológicos, ya que se observan en la mayoría de los pacientes infectados, aunque no son específicos de *S. schenckii*; estos no son bien entendidos y al parecer se forman de la interacción con elementos de la respuesta inmune, constituyendo la levadura de un cuerpo central basófilo, rodeado de extensiones radiales eosinofílicas de 10 μm (2). Se ha propuesto que los rayos están formados por complejos antígeno-anticuerpo, complemento y componentes tisulares (1,20); mientras que de la cápsula, existen evidencias opuestas, algunos autores piensan que es un artefacto del proceso de la fijación de los tejidos en formol, localizado alrededor de la espora (20), otros sostienen que se constituye de mucopolisacáridos y de un complejo de proteínas-mucopolisacáridos (21).

PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA:

Se ha observado que algunos factores influyen en el desarrollo de las infecciones micóticas, como son la variabilidad genética, su adherencia a los tejidos del huésped, toxinas, enzimas (22), factores ambientales, temperatura de incubación, el CO₂, potencial redox y factores nutricionales entre otros (23); además de la participación que puedan tener éstos, en el caso específico de *S. schenckii*, se conoce que el micelio es la forma infectante y la levadura el agente patogénico, este dimorfismo permite la adaptación en la interacción huésped-parásito e induce las diferentes formas clínicas (24,25).

Algunos autores reportan que la patogénesis de cepas aisladas de la naturaleza es baja, sugiriéndose que se incrementa después de varios pasajes a través de animales, se ha profundizado en este aspecto, y apoyado que *S. schenckii* tiene una virulencia definida la cual es característica de la especie, ya que cuando se aíslan cepas que muestran características micológicas típicas de *S. schenckii*, son patogénicas para el hombre, sin necesidad de pasajes previos en animales (8). Los estudios de tipificación del ADN de los aislados del medio ambiente relacionados con los aislados clínicos ofrecen una oportunidad para estudiar la filogenia de *Sporothrix spp* y quizá pueda ayudar a determinar como y por qué ciertas líneas de hongos logran ser virulentas (26).

DIAGNOSTICO

En el diagnóstico de la esporotricosis, el cultivo de lesiones es un método adecuado, utilizándose la microscopia de cortes histológicos, los cuales se tiñen con ácido peryódico de Schiff y tinción de plata, observándose levaduras esféricas, fusiformes, alargadas o en forma de cigarro; otro método es utilizar anticuerpos fluorescentes específicos contra *S. schenckii* (5).

Las pruebas serológicas con utilización de anticuerpos son útiles al inicio de la infección (27,28), encontrando anticuerpos contra *S. schenckii* en suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes (29). Las reacciones de hipersensibilidad retardada (DTH) son positivas en personas con esporotricosis, aunque también se ha encontrado positiva en individuos sanos de regiones endémicas en los que su presencia se ha asociado a infecciones no severas (30).

Estudios recientes han empleado técnicas de Biología Molecular para diferenciar cepas y especies por tipificación del ADN a partir de aislados clínicos y ambientales; y como herramienta en la investigación de problemas epidemiológicos de infecciones micóticas, los que pueden ser difícil de resolver por técnicas tradicionales (26).

MODELOS ANIMALES

El modelo de esporotricosis más común al hombre es el gato, ya que desarrolla un estado clínico de infección similar al del hombre (31); se ha estudiado el papel de otros huéspedes animales para el estudio de la micosis en el laboratorio encontrando que: en monos la infección involucra el sistema linfático completo siendo incapaz de expresar la forma localizada (32), el conejo es resistente al microorganismo (33) y el perro presenta variabilidad de la enfermedad (31). Otros modelos utilizados con frecuencia en la literatura científica son el hamster de Siria (34) y el gerbil de Mongolia, donde se ha logrado inducir tanto la esporotricosis subcutánea linfática localizada, así como la infección sistémica diseminada (35); y el ratón, donde la virulencia de la levadura permite evaluar los aislados clínicos y ambientales (15).

TRATAMIENTO

La esporotricosis ha sido tratada con KI de manera empírica desde 1912, la administración es por vía oral en solución saturada y con dosis progresivas, administrando de 3 a 6 g al día, dividido en tres dosis hasta que desaparece la intolerancia. Para evitar recurrencias de la enfermedad, el tratamiento debe mantenerse durante 1 a 2 meses después de que hallan desaparecido las lesiones (2,36). Se han

encaminado esfuerzos dirigidos a demostrar la forma como actúa este tratamiento en la esporotricosis y hasta la fecha se desconoce (2). En pacientes inmunodeficientes se presenta la forma diseminada pero el KI no es efectivo (11).

YODURO DE POTASIO:

El KI ha tenido diversos usos terapéuticos (37), entre ellos, fue utilizado en algunas enfermedades granulomatosas sin tener evidencias precisas sobre su eficacia, actualmente en la mayoría de estos padecimientos no se utiliza (38,39). En la esporotricosis, sigue siendo el tratamiento de elección para las formas clínicas localizadas, aunque su mecanismo de acción se desconoce (2).

Inicialmente se postuló un efecto directo del tratamiento sobre el hongo, encontrando que el yodo (I) inhibe por completo su germinación a 5 $\mu\text{g/ml}$ (0.04 μM) (40); aunque en su forma de KI, que es la presentación química como se administra en este padecimiento, se ha reportado crecimiento de la levadura *in vitro* con concentraciones de 100 μM (41) y elevadas de 600 mM (10%) (42).

El incremento de I sérico total que ocurre cuando se ingiere KI, es casi totalmente canalizado a un aumento en el yoduro sérico libre (I⁻) (42); siendo el rango de concentración plasmática normal de 0.02 μM a 6 μM

(37,42,43); la de I que esta unido a proteína es de $6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ (44) (Cuadro I). En el estudio reportado por Rex y Bennett, en voluntarios sanos con una basal de KI de $0.02 \mu\text{M}$, la cual al tomar $600 \text{ mg/día v.o. de KI}$, se eleva 4000 veces alcanzando concentraciones alrededor de $80 \mu\text{M}$. Utilizando la técnica de activación de neutrones para medir estas concentraciones, se encontró un promedio de $1.56 \pm 0.74 \mu\text{M}$ en 4 voluntarios sanos que después de 7 días de ingesta de 1 g/día de KI , se elevó 213 veces, alcanzando un nivel sérico de $333 \pm 17.3 \mu\text{M}$ (42). Lo anterior muestra que *in vivo* las concentraciones plasmáticas alcanzadas del tratamiento de I⁻ no destruyen a la forma patogénica.

Acerca del efecto del KI sobre diversas células, se ha reportado en organismos unicelulares donde la concentración utilizada de 400 mM por 1 h solubiliza y desnuda el glicocálix de amibas (45); las células tumorales de linfoma murino L5178Y a esas mismas concentraciones, muestran un aumento en las prolongaciones citoplasmáticas (46). En linfocitos de sangre periférica de individuos normales en cultivos de 6 días, estimulados con KI en un rango de concentración entre 10^{-3} mM a 10 mM , se obtuvo una viabilidad alrededor del 95% (43).

RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED A *Sporothrix schenckii* Y SU INTERACCIÓN CON EL KI

Basados en las diferentes formas clínicas que produce *S. schenckii*, así como en la regresión espontánea de la enfermedad, se muestra una diversidad de respuesta del huésped, que evidencia que en la patogénesis de la enfermedad, la interacción de las defensas del huésped con el hongo es determinante, razón por la cual se han realizado estudios científicos referentes a ésta relación, para definir aquellos procesos que participan en forma eficiente en la actividad fungicida y aquellos que muestran incapacidad para limitar o eliminar la infección. Por esta interacción con el huésped y el dimorfismo del hongo, se han dirigido los esfuerzos a evidenciar la participación del KI con elementos de la respuesta inmune.

RESPUESTA INMUNE INESPECIFICA:

Si el I⁻ intraleucocítico esta presente en un rango de 26-56% de la concentración del medio de incubación (47), es posible que estos yoduros puedan participar en dos sistemas microbicidas de la fagocitosis; el primero, sistema donde la mieloperoxidasa (MPO) y el H₂O₂ combinados con un haluro, que puede ser el I⁻ que es el de mayor actividad sobre una base molar, es el mecanismo microbicida de halogenación propio de los fagocitos normales; en este sistema el KI puede tener efectos sobre varios hongos como *Candida albicans* (1-10 μM) (42) y en el caso de *S. schenckii*, Cunningham K y

cols. encontraron una inhibición de la germinación del 100% al exponer la levadura directamente *in vitro* con este sistema de $MPO+H_2O_2+I^-$, la concentración de I^- utilizada fue de 100 μM ; concentraciones diferentes de I^- no se han estudiado (41). El otro mecanismo microbicida que se pensó que podría participar, es a través de $Fe_2-H_2O_2-I^-$, el papel exacto de este sistema es discutido y ha mostrado ser efectivo contra otros hongos (48) y al ser utilizado directamente con *Sporothrix schenckii* a concentraciones del I^- de 10 μM por 1 h, el 100% de la levaduras mueren, sin embargo al exponer a PMN a I^- no aumentó la actividad fungicida, a pesar de que se elevó 10 veces la concentración (100 μM) (42).

Los sistemas microbicidas estudiados en polimorfonucleares (PMN) de humanos (49) y en PMN y macrófagos de gerbiles, ambos con esporotricosis (35), ya sea tratados o no con KI, mostraron una disminución en la actividad de MPO con respecto a sus controles sanos, que en el caso de PMN fue una diferencia significativa. Por lo que a pesar de los hallazgos de Cunningham y cols (41), los fagocitos no tienen la capacidad para procesar el I libre ni de incorporarlo al sistema microbicida, debido a su deficiencia en MPO inducida por la micosis misma (50) (Cuadro II).

En lo referente al proceso fagocítico microbicida, se ha sugerido, como en otras enfermedades micóticas, que los PMN son la principal línea de defensa del huésped contra la infección por *S. schenckii* (51); en un estado temprano de la esporotricosis, los tejidos muestran infiltración celular predominantemente de PMN; en un estado tardío presenta una zona supurativa central infiltrada de éstos (54), y en la periferia una zona de células linfoides y plasmáticas.

Histopatológicamente, las lesiones de piel inducidas experimentalmente en ratón sano mostraron características similares al humano (53). Por otra parte, en el ratón normal la fragmentación del hongo inició entre las primeras 12 y 24 h; mientras que en el ratón desnudo fue rara con una acumulación de abundantes PMN, los autores comentan que los PMN carecen de actividad en el ratón desnudo, lo que sugiere un daño a ese nivel (55).

Se ha sugerido que el proceso microbicida de la fagocitosis sea el primer mecanismo de defensa contra el hongo; las evidencias al respecto, han encontrado que en el granuloma por esporotricosis, los neutrófilos y macrófagos a la ingestión de blastosporas forman vacuolas, incrementando su tamaño, estos fagocitos que a la vez son ingeridos por otros macrófagos o PMN, que después de 3 a 4 meses muestran

viabilidad y ultraestructura celular, son incapaces de destruir al microorganismo (56). Lo anterior también se apoya con los estudios *in vitro* de PMN de pacientes con esporotricosis, que revelan que éstos no destruyen al hongo y la fagocitosis disminuye (49). Es importante mencionar que en personas sanas los PMN si son capaces de fagocitar y destruir a *S. schenckii* (41,49).

La temperatura se ha utilizado como paliativo en el tratamiento de la esporotricosis, por lo que se sugirió que quizá actuaba a nivel de fagocitosis, aunque se ha demostrado *in vitro* en individuos sanos, que la fagocitosis de levaduras de *S. schenckii* por PMN no se observa incrementada al elevar éste parámetro a 40°C, aunque si disminuye significativamente la tasa de germinación, concluyendo que las levaduras fagocitadas por PMN son más sensibles a la hipertermia (57).

Los principales componentes de la pared celular de *S. schenckii* incluyen el péptido-ramnomanosa (58,59,60) entre otros glicopolisacáridos (59), los cuales se encuentran también presentes en el líquido extracelular, tanto en la fase micelial como levaduriforme (61). Los antígenos de mananas, ramnosa y galactosa, han evidenciado un papel inhibitorio del proceso fagocítico, aunque se desconoce el mecanismo. El pretratamiento de macrófagos con azúcares simples, inhibe la unión y la ingestión de levaduras de *S. schenckii*, pero no afecta la de partículas de látex o de

eritrocitos de carnero, lo que sugiere que los macrófagos peritoneales de ratón presentan receptores a estos antígenos (59), que por otro lado, estos últimos, son utilizados para valorar reacciones cutáneas de hipersensibilidad y reactividad serológica (58,59,62).

Los PMN de individuos sanos in vitro, al ponerse en contacto con el sobrenadante de cultivo de *S. schenckii*, el cual contiene componentes antigénicos, son capaces de liberar radicales libres como una respuesta microbicida, como lo son el radical hidroxilo, el anión superóxido y el singlete de oxígeno (52). El singlete de oxígeno fue valorado por quimioluminiscencia (QL), un método utilizado para medir radicales libres producidos por estímulos antigénicos en el proceso microbicida oxidante de PMN. En ratones inmunizados con *S. schenckii*, al estimular la QL con la levadura in vitro, se presentó una reducción severa de la intensidad, que se recupera con la administración oral de KI, aunque no alcanzó los valores de intensidad del grupo control de PMN normales sin tratamiento ni inmunización previa. Cabe mencionar que los PMN estimulados con un antígeno extraño, con o sin KI, mostraron cambios similares a los reportados con *S. schenckii* pero con una producción mayor en la QL (63).

En la generación de intermediarios reactivos del oxígeno como radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y el singlete

de oxígeno, los PMN estimulados con zimosan, una opsonina, muestran que el KI los suprime significativamente a dosis de 10 μM a 1 mM, pero no tuvo efecto sobre el anión superóxido (cuadro III); mostrando esto una interferencia del KI con la producción de estos intermediarios reactivos del oxígeno, lo cual confiere protección tisular auto-oxidativa en el proceso inflamatorio (64), se desconoce el efecto preciso en los pacientes con esporotricosis. Para proporcionar más evidencias de cual mecanismo microbicida actuaba, en PMN de voluntarios sanos tanto *in vivo* (administración de KI 1g/día por 7 días) como *in vitro* (adición 100 μM), se probaron diversos bloqueadores, aquellos dirigidos a la MPO (azida de sodio), no afectaron el proceso; pero los dirigidos a radicales libres (manitol para OH^- , catalasa para H_2O_2 , y dismutasa de superóxido para el superóxido), inhibieron la respuesta, mostrando que el mecanismo microbicida oxidativo es importante; no existen diferencias significativas al respecto, con los resultados previos a la terapia (42).

En la esporotricosis experimental de gerbiles tratados y no tratados con KI, se eleva la reducción del colorante Nitroazul de Tetrazolium (NAT) por PMN; la tinción reacciona con el anión superóxido; un producto del metabolismo del oxígeno de los fagocitos el cual se reduce a formazan, mostrando que parte del metabolismo oxidativo puede estar

dañado, esta elevación se espera cuando existe un proceso infeccioso activo (35,50).

En otros procesos de la respuesta inmune inespecífica, se ha reportado que en PMN de pacientes con esporotricosis, mostraron un incremento en la actividad quimiotáctica a la esporotricina, pero no a otros derivados bacterianos no específicos. Además se ha reportado que el sistema de complemento puede ser activado por *S. schenckii* para producir actividad quimiotáctica (52).

En voluntarios sanos, la quimiotaxis de los PMN estimulados por lipopolisacárido, disminuye significativamente después de la administración con KI (15 mg/Kg/día) por tres días (65).

En pacientes con esporotricosis los niveles del factor C3 del complemento se encuentran normales (66), aunque en individuos sanos expuestos a *S. schenckii* la vía alterna del complemento es activada (67); resta valorar su papel real en las defensas del huésped.

INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

La inmunidad mediada por células es importante en el mecanismo de defensa contra las infecciones micóticas (68).

Los hongos pueden inducir respuesta antigénica específica la cual puede ser expresada tanto en forma positiva por la inmunidad mediada por células o anticuerpos, como negativamente en un fenómeno supresivo (69). En el caso específico de la esporotricosis localizada, la hipersensibilidad retardada (DTH) tipo IV es positiva a los antígenos de *S. schenckii* (30,70) y la transformación blastoide es normal cuando se estimula con fitohemaglutinina (66); aunque esta última, en la forma sistémica de la enfermedad se reduce entre la cuarta y sexta semana posteriores al desafío, así como disminuye la hipersensibilidad retardada hacia antígenos heterólogos (71).

Aunque la mayoría de los pacientes con infección localizada, muestran positiva la respuesta a hipersensibilidad retardada con esporotricina (5), en la forma clínica fija, no linfangítica, existe el reporte de un caso, el cual fue negativo al desafío con esporotricina y posterior al tratamiento con KI presentó una respuesta positiva. Esta alteración peculiar, es quizá debida a una alteración de la inmunidad celular, como se demuestra en la

disminución de la subpoblación de linfocitos T de sangre periférica de este paciente (54).

Se ha reportado que en ratones atímicos (nu/nu) o irradiados, se incrementa la susceptibilidad a la diseminación de esporotricosis (53) y que el transplante de timo les confiere una mayor resistencia a la infección (72). En ratones con la inmunidad modificada, el desarrollo de la lesión cutánea por esporotricosis fue en irradiados (inmunidad celular y humoral disminuida), lenta hasta el día 12 donde tuvo un aceleramiento, y en el nu/nu (inmunidad celular deficiente) fue más pequeña; en estos dos grupos, se observó una gran cantidad de levaduras presentes a nivel tisular y un menor número de neutrófilos; pero en los pretratados con ciclofosfamida (inmunidad humoral más afectada que la celular) los hallazgos fueron similares a los normales; lo anterior muestra que la inmunidad mediada por células juega un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped, pero que la inmunidad humoral puede también actuar y ser eficiente (53).

En los últimos años ha aumentado la prevalencia de micosis debido al incremento de pacientes inmunodeprimidos, por causa como SIDA, neoplasias y trasplantes (73). Estos pacientes son probables candidatos a desarrollar micosis oportunistas (74). En pacientes con SIDA, los cuales presentan una disminución en los niveles de linfocitos CD4⁺,

se presenta la esporotricosis en la forma diseminada (11). Lo anterior sugiere la importancia de las células T en el mecanismo de defensa de las infecciones al huésped.

En gerbiles, se ha mostrado que a los 21 días de una infección localizada en el cojinete plantar, presentan en el infiltrado dérmico de la lesión, una disminución mayor de linfocitos T que de B (n=1), al comparar con los porcentajes sanguíneos de controles sanos (n=5); el autor concluye que sí la inmunidad celular es un importante mecanismo de defensa, pero que también existe una participación de la inmunidad humoral (54). Debe mencionarse que en este estudio, la muestra fue pequeña y requiere más evidencias, pero sugiere que los linfocitos T son importantes en el mecanismo de defensa contra la esporotricosis, ya que su disminución en la lesión localizada, permiten la presencia de la enfermedad y quizá la inmunidad humoral evita su diseminación.

La transferencia de células esplénicas en gerbiles con esporotricosis mostró una disminución de la fagocitosis pero la actividad microbicida se elevó, con una pérdida de la hipersensibilidad retardada al dinitrofluoro-benceno y una elevación en la formación de placas de hemólisis, logrando que la infección sistémica inducida, se limite a localizada (75).

Lo anterior concuerda con los hallazgos encontrados por Shiraishi y cols., que transfirieron células esplénicas de ratones inmunizados in vivo con *S. schenckii*, lo que permitió adquirir resistencia a la infección, a diferencia de la transferencia de las mismas células pero de ratones no inmunizados (76).

El macrófago es la célula efectora de la inmunidad celular, por lo que se evaluó la activación de macrófagos con picibanil (OK-432), que permitió una mayor resistencia a la infección por vía endovenosa en ratones BALB/c y al contrario, el pretratamiento con carreginina, un inhibidor de macrófagos, daña la resistencia. Este hongo fue destruido intracelularmente por macrófagos peritoneales ya sea tratados con picibanil o inmunizados, pero no por los normales. Estos estudios sugieren que los macrófagos activados, quizás mediados por células T, juegan un papel importante en la resistencia contra *S. schenckii* en el ratón (76).

El papel directo del suero sobre la levadura, es ineficaz para destruir el hongo, pero al combinar con los PMN permitió evidenciar un 50% de fagocitosis, con un 80% de levaduras muertas (41).

En los cambios en la inmunidad humoral, la producción de anticuerpos en pacientes con esporotricosis se encuentra en niveles normales (66). Se ha demostrado que el KI puede

aumentar la producción de anticuerpos; en estudios in vitro con leucocitos de sangre periférica se expusieron a concentraciones de 10^{-3} a 10 mM de KI mostrando una elevación de los anticuerpos IgG (44), además se han presentado evidencias en la síntesis de anticuerpos antitiroideos en individuos predispuestos (77).

En individuos sanos el exceso de KI puede inducir un bloqueo transitorio en la síntesis de hormona tiroidea, pero si la glándula tiene algún desorden, puede producirse hipertirodismo o hipotirodismo; la administración excesiva de yodo a hamster y ratas produce tiroiditis linfocítica (77). Por lo anterior, se ha pensado la posibilidad de la interacción de las hormonas tiroideas en el desarrollo de la esporotricosis, encontrándose en pacientes sin tratamiento, dentro de los límites normales tanto la T₃ como la T₄ (66).

**CUADROS
Y
FIGURAS**

CUADRO I
EFFECTO FUNGICIDA DEL YODO CONTRA *S. schenckii*

EFFECTO D:	CELULAS	(I) ó (KI)	FUNGICIDA	REF.
CONTROL	PMN		POSITIVA	41 .
YODO	PMN	0.04 μ M	POSITIVA (100%)	40 .
YODURO	PMN	100 μ M-600mM	CRECIMIENTO	41, 42
YODURO	PMN	100 μ M	BAJA (27%)	41 .
YODURO+H2O2	PMN	100 μ M	BAJA (38%)	41 .
YODURO+MPO	PMN	100 μ M	NEGATIVA	41 .
YODURO+H2O2+MPO	PMN	100 μ M	POSITIVA (100%)	41 .
YODURO+H2O2+Fe ⁺⁺	PMN	10 μ M	EFICIENTE	42 .
YODURO+H2O2+Fe ⁺⁺	PMN+MQ	10 μ M	NO INCREMENTO	42 .

Concentración plasmática de: yodo 6X10E-4 μ M; yoduro 0.02 a 6 μ M.

CUADRO II
FAGOCITOSIS , MPO Y NAT EN PMN DE *HUMANOS Y
****GERBILES.**
CON ESPOROTRICOSIS Y TRATADOS CON KI.

GRUPO	FAGOCITOSIS* p<0.01	INDICE FUNGICIDA* P<0.02	MPO** p<0.001	NAT** p<0.001 ^a	REF.
SIN ESPOROTRICOSIS	BASAL	BASAL	BASAL	BASAL	35 49
CON ESPOROTRICOSIS	DISMINUIDO	DISMINUIDO	DISMINUIDO	AUMENTO	49 60
CON ESPOROTRICOSIS + KI	ND	ND	DISMINUIDO	AUMENTO	50 .

ND = no determinado

^a Observaciones tanto en PMN como en MQ.

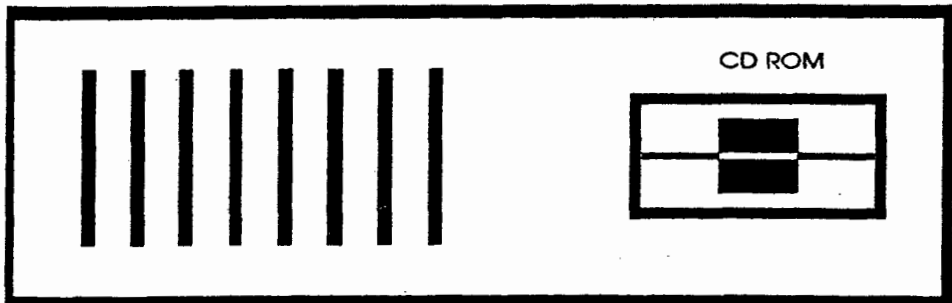
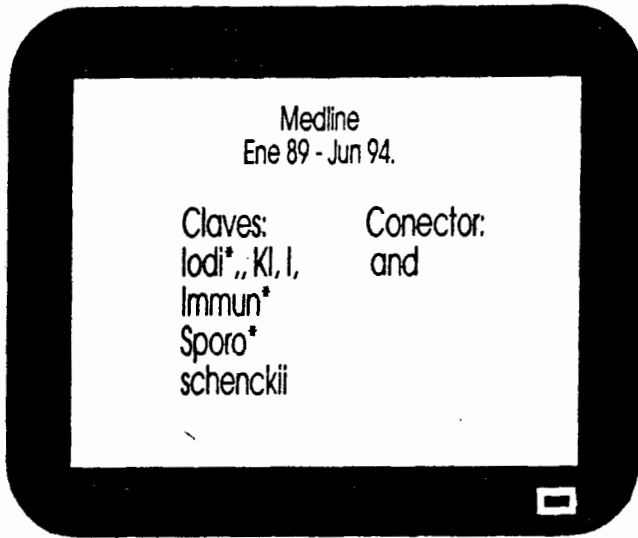
CUADRO III PRODUCCION DE INTERMEDIARIOS REACTIVOS DEL OXIGENO (ROI) POR PMN.

Estimulo: Levaduras*, sobrenadante de cultivo de *S. schenckii*** o zimosan***.

MODELO	ANION SUPEROXIDO	RADICAL HIDROXILO	SINGLETE DE OXIGENO (QL)	PEROXIDO DE HIDROGENO	REF.
HUMANO SANO**	AUMENTO	AUMENTO	AUMENTO	ND	52 .
RATONES INMUN*	ND	ND	DISMINUCION	ND	63 .
RATONES INMUN + KI*	ND	ND	RECUPERA. INCOMPLETA	ND	63 .
HUMANO SANO + KI***	NORMAL	DISMINUCIÓN	DISMINUCIÓN	DISMINUCIÓN	64 .

ND= No determinado

Figura No. 1³³
METODOLOGIA



OBTENCION DE INFORMACION



Figura No. 2

ANALISIS

VARIABLES:

1. INMUNIDAD

2. YODURO DE
POTASIO3. *S. schenckii*

PARAMETROS:

- a) Inespecífica
- b) Específica celular
- c) Específica humoral

- a) Concentraciones
- b) Dosificación
- c) Vías de admón.
- d) Modelos utilizados
- e) Metodología
- f) Efectos.

- a) Virulencia,
patogenicidad e
infectividad.
- b) Variabilidad.

DISCUSSION

La acción del KI en la esporotricosis hasta la fecha no se ha descubierto, a pesar de las diversas investigaciones que existen al respecto; se han propuesto algunos posibles mecanismos que podrían actuar solos o combinados, sin dejar a un lado, la gama de interacciones fisiológicas donde puede influir el tratamiento.

Los procesos microbicidas de la fagocitosis de individuos sanos contra el hongo muestran una respuesta eficiente (41); las alteraciones se observan en los individuos con esporotricosis (49,56), el tratamiento con KI *in vitro* e *in vivo*, no induce una recuperación de la actividad microbicida de las células fagocíticas (42,50).

En primer lugar, si existe un efecto directo sobre la levadura a través de la conversión de I^- a I (42), éste último tendría la capacidad de alterar la pared de la levadura (41), las concentraciones reportadas de I plasmático (37,44), minimizan esta hipótesis, aunque cabe la posibilidad, de que si el KI fuera convertido a I por alguna vía, podría lesionar a la levadura *in vivo* (42).

Si su acción no es directa, la variabilidad de la respuesta clínica del huésped, que incluye la presencia de curaciones espontáneas y la evidencia de infección sistémica en casos de deficiencia inmune celular, sugiere la

participación de la inmunidad celular en el mecanismo fungicida (2).

Se conoce que el proceso fagocítico de individuos con esporotricosis, a través de sus sistemas microbicidas, es incapaz de destruir al hongo (49), quizá el I^- participe en los proceso de halogenación con $MPO+H_2O_2+I^-$ o en el complejo $Fe_2+H_2O_2+I^-$, desafortunadamente las evidencias actuales indican que con la administración de KI, no aumenta la MPO (50), y no se lleva a cabo un efecto fungicida más eficiente a través de estos sistema (42).

Si los sistemas microbicidas de halogenación, hasta la fecha han mostrado su falta de participación en la respuesta contra la esporotricosis, ya sea en presencia o ausencia del KI, es posible que a través de otro mecanismo inespecífico se lleve a cabo. Los estudios del proceso microbicida a nivel de intermediarios reactivos del oxígeno, muestran un bloqueo importante de estos (42), el cual, al parecer no es donde actúa el KI en la esporotricosis, al menos de manera directa.

Los hallazgos conocidos en los mecanismos microbicidas, muestran que en los pacientes con esporotricosis localizada, se induce, en este proceso inespecífico, una deficiencia inmune selectiva hacia *S. schenckii*, que no se observa contra otros estímulos (61), y donde el KI, en pacientes con

esporotricosis, no tiene el mismo efecto estimulante de algunos procesos de la respuesta inmune (63,64).

Se ha reportado que muchas especies de hongos los cuales causan infección sistémica, son patógenos que permiten concebir, que la inmunidad mediada por células tiene un papel importante en los mecanismos de defensa contra tales infecciones (78). En pacientes con esporotricosis localizada, la inmunidad celular no se encuentra deficiente lo que nos sugiere que no es la única respuesta contra el hongo (30,66), o que quizá desconocemos parámetros específicos de la inmunidad celular, que si bien no alteran su respuesta general a otros mitógenos, pueden tener algún proceso dañado; o mostrar una deficiencia a nivel local, como lo sugieren Hachisuka y Sasai, al comparar las concentraciones de linfocitos T y B a nivel tisular de la lesión y plasmático (54).

La respuesta humoral es normal en pacientes con esporotricosis (66), faltando evidencias sobre su participación exacta contra el hongo, la cual al parecer es ineficiente, porque la micosis se expresa; quizá su participación sólo ayuda a limitar parcialmente la infección y sugiere que están presentes otros procesos en la infección.

Lo anterior, también se apoya con los estudios de transferencia pasiva de células de gerbiles y ratones con esporotricosis (75,76), que contrario a otras micosis (79), sugiere la inducción de una disminución de la inmunidad mediada por células a dinitrofluoro-benceno y el aumento de la resistencia a la enfermedad, lo cual evidencia que la inmunidad celular es importante, pero no es suficiente; y que quizás la transferencia sérica, que hasta la fecha no se ha estudiado, permita evidenciar su papel en la respuesta contra el hongo. Estudios con KI y su influencia sobre la inmunidad específica tanto celular como humoral en el paciente con esporotricosis localizada, no se conocen hasta la fecha, lo que es importante determinar, porque quizá su conocimiento dé la pauta de su mecanismo de acción.

Los macrófagos activados quizá aumentan la resistencia a la enfermedad (76), por ser esta la célula efectora de eliminación microbiana, mediada por los linfocitos T, a través de citocinas, entre la que destaca el Interferón gama, (78) este último sería importante valorar su papel en pacientes con esporotricosis.

Por otro lado, si sabemos que los componentes antigénicos de la pared de *S. schenckii* como mananas, se ha reportado que en otros hongos dimórficos puede tener

una actividad moduladora, la cual puede expresarse como positiva o negativa (80,81,82); además de otros factores que puede intervenir como: la temperatura óptima para que la forma patogénica se desarrolle (74); requerimientos de crecimiento como Ca^{++} (18); así como si la melanina, que es un pigmento presente, el cual, quizá también se relacione con su virulencia (15) entre otros; sería posible que *S. schenckii* a través de sus antígenos u otros factores pueda inducir o ejercer un efecto supresivo en el huésped, el cual es mayor en pacientes con inmunodeficiencia (11). Sería oportuno establecer estudios que permitan diferenciar el efecto exacto del papel modulador de los diferentes antígenos (61,83,84), como se ha observado en otras micosis, así como de los factores que participan en su patogenicidad.

Se ha encontrado que el complejo péptido-ramnomanosa, antígeno de la pared celular de *S. schenckii* puede opsonizarse con concanavalina A (58,59), podría decirse que a través de esta lectina unida se pudiera suprimir la respuesta inmune. Se menciona lo anterior, ya que existen evidencias no relacionadas con esporotricosis reportadas en 1981 por Aune y Pierce los cuales encontraron el factor soluble supresor de la respuesta inmune (SIRS) producto de linfocitos T activados por concanavalina; el SIRS puede ser convertido por macrófagos o peróxido de hidrógeno a factor supresor de macrófagos (MqSF), el cual suprime la respuesta de

anticuerpos, la síntesis de DNA en células T y B y la división celular de algunas líneas tumorales, este factor puede ser bloqueado a través del KI en concentraciones de 2 mM (85,86,87,88,89), que si bien son altas, quizá se puedan alcanzar a nivel plasmático, y si realmente existe un factor supresor, estos niveles de KI permitir una actividad fungicida. Sin embargo, en este padecimiento, a la fecha, no existen evidencias directas relacionadas con factores supresores.

En relación al papel que juega la tiroides en la esporotricosis, si bien no se han evidenciado alteraciones en hormonas tiroideas (66), con la administración de KI en el padecimiento se desconoce su intervención; los estudios no relacionados con esporotricosis, apoyan la interacción entre el KI y la respuesta inmune, que claro puede tener diversos efectos, entre ellos alteraciones en la tiroides en personas susceptibles (43,77).

Algunas sugerencias se mencionan a continuación con el objetivo de dirigir y estructurar diseños para determinar dónde actúa el KI:

Debe establecerse la diferencia entre los estudios donde se utilizan individuos inmunizados o los que desarrollan el padecimiento, en el primer caso, se demuestra la competencia del individuo contra el hongo, en el

segundo se presenta un defecto en alguno(s) de los procesos de la respuesta inmune del individuo sin inmunizar y donde el KI tiene efecto; en los diseños de estudio al respecto, deberán considerarse también que es lo que se espera inducir, ya que el defecto de la inmunidad y la cura con KI se muestra con la micosis localizada presente.

-Considerar los estímulos a utilizar para la respuesta inmune; los distintos a *S. schenckii*, carecen de efectos similares al comportamiento en la esporotricosis (63).

- Es conveniente analizar el modelo animal a utilizar en los estudios sobre esporotricosis, y apoyar su analogía con el humano (15,31,32,33,34,35,53,55).

- El efecto antimicótico de los macrófagos quizá se lleva a cabo por la activación de macrófagos mediada por citocinas como IFN gama (78); existiendo diferencias entre los diferentes hongos, pues mientras que algunos son independientes de la liberación de radicales libres, otros son dependientes de los mismos, aunque esa dependencia no ha sido bien determinada (78). Los efectos de macrófagos activados dependen del hongo blanco que se trate y de las especies de macrófagos (42). Por lo que un punto importante, es considerar las líneas celulares específicas de la respuesta inmune, el papel que juegan y

las citocinas que liberan ante el estímulo micótico y no ante otros distintos a *S. schenckii*.

- Se sugiere profundizar y tomar en cuenta los factores relacionados con la patogénesis y su interacción con el hongo, lo que induce una respuesta inmune no eficiente, aunque se desconoce a que nivel, para que a partir de estos, estudiar el posible papel del KI. Entre esos factores se incluyen la actividad de antígenos de la pared del hongo, el papel de las mananas; condiciones ambientales como la temperatura, nutricionales y genéticos entre otros.

- Evitar estudios con tamaños de muestras no representativos de la población como el caso de la referencia 54.

- Por último, los parámetros utilizados por la literatura científica no siempre son homogéneos, se deberá decidir en base a determinaciones previas; ejemplo de esto, es la interrogante actual sobre las concentraciones plasmáticas terapéuticas de KI a utilizarse a nivel experimental, las cuales se ha demostrado pueden elevarse entre 213 a 4000 veces (42), pero no se ha llegado a evidenciar un límite máximo; a pesar de las dificultades y de las diferencias de concentraciones que se encuentran en los sujetos con esporotricosis localizada. El valorar las respuestas a diferentes concentraciones de KI *in vivo* e *in vitro* permitiría determinar mejor cual es la concentración en la

que se debe buscar la acción del KI; que quizá no es una dosis única, como lo demuestra su terapéutica utilizada en este padecimiento, que es una concentración ascendente y constante, sin llegar a concentración para inducir yodismo. El conocimiento de un esquema aproximado de concentraciones terapéuticas a utilizar, así como su posible efecto sobre las células de la respuesta inmune, son necesarias para ayudar a elucidar la acción del KI contra *Sporothrix schenckii*, tanto *in vitro* como *in vivo*.

CONCLUSIONES

1.- Es poco probable un efecto directo del KI contra el *S. schenckii*.

2.- Es evidente que la respuesta inmune en la esporotricosis localizada sea:

a) Ineficiente en la fagocitosis a pesar de la administración de KI, quizá por un bloqueo de su mecanismo oxidativo.

b). En la inmunidad mediada por células y la humoral específicas aunque participan en la respuesta inmune contra el hongo, son incapaces de autolimitar la infección y el KI participa para mejorarla; por lo que se sugiere que son otros factores, no determinados, los principales mecanismos donde actúa el KI contra la levadura.

3.- El KI participa a través de la respuesta inmune por la interacción de diversos mecanismos, que quizá incluyen factores séricos.

SUGERENCIAS

- 1) Establecer un modelo *in vitro* de la infección.

- 2). Identificar el papel del suero y valorar la presencia de citocinas en la esporotricosis.

- 3). Estudiar la posible presencia de factores solubles que influyan en la patogenia de la enfermedad.

- 4). Determinar el efecto de las diferentes concentraciones del KI sobre las diferentes líneas celulares de la respuesta inmune y ampliar el rango de concentraciones manejadas de KI en los estudios *in vitro*.

BIBLIOGRAFIA



1. Conant N.F., Smith D.T., Baker R.D. y Callaway J.L.: Esporotricosis. En: Micología. 3a Ed. Interamericana México 1971:323-355.
2. Arenas R.: Esporotricosis. En: Micología Médica Ilustrada. Ed. Interamericana Mc Graw-Hill México 1993:145-151.
3. Saúl A.: Micosis. En: Lecciones de Dermatología. 13a Ed. Méndez Editores México 1993:210-215.
4. Bonifaz A.: Esporotricosis. En: Micología médica Ed. Méndez Cervantes México 1991:167-186.
5. Mitchell T.G.: Subcutaneous Mycoses. En: Joklik W.K., Willet H.P. y Amos D.B. Zinsser Microbiology. 18a Ed. Appleton-Century-Crofts Norwalk, Connecticut. (eds.) 1984:1161-1165.
6. Findlay G.H.: The epidemiology of sporotrichosis in the Transvaal. Sabouraudia 1970 7:231-236.
7. Conti-Diaz I.A.: Sporotrichosis in Uruguay: epidemiologic and clinical aspects. Mycoses 1980:312-321.
8. Mackinnon J.E., Conti-Diaz I.A., Gezuele E., Civila E., y Da Luz S.: Isolation of *Sporothrix schenckii* from nature and considerations on its pathogenicity and ecology. Sabouraudia 1970 7:38-45.
9. Cooper C.R., Dixon D.M., y Salkin I.F.: Laboratory-acquired sporotrichosis. J Med Vet Mycol 1992 30:169-171.
10. Kazanas N.: Foodborne *Sporothrix schenckii*: Infectivity for mice by intraperitoneal and intragastric inoculation with conidia. Mycopathologia 1986 95:3-16.
11. Heller H.M. y Fuhrer J.: Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. AIDS 1991 5:1243-1246.
12. Kwon-Chung K.J.: Comparison of Isolates of *Sporothrix schenckii* obtained from fixed cutaneous lesions with isolates from other types of lesions. J Infect Dis 1979 139:424-431.
13. Albornoz M.B., Mendoza M., y de Torres E.D.: Growth temperatures of isolates of *Sporothrix schenckii* from disseminated and fixed cutaneous lesions of sporotrichosis. Mycopathologia 1986 95:81-83.

14. Dixon D.M., Salkin I.F., Duncan R.A., Hurd N.J., Haines J.H., Kemna M.E. y Coles F.B.: Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest US epidemic of sporotrichosis. J Clin Microbiol 1991 29:1106-1113.
15. Dixon D.M., Duncan R.A. y Hurd N.J.: Use of a mouse model to evaluate clinical and environmental isolates of *Sporothrix spp.* from the largest U.S. Epidemic of sporotrichosis. J Clin Microbiol 1992 30:951-954.
16. Koneman E. y Robert G.D.: Micología Practica de Laboratorio. 2da Eds. Panamericana México 1987:136, 145-147.
17. Ayala S., y Rodríguez del Valle N.: Molecular and cellular events during germination of conidia of *Sporothrix schenckii*. Mycopathologia 1988 101:113-120.
18. Rivera-Rodríguez N. y Rodríguez del Valle: Effects of calcium ions on the germination of *Sporothrix schenckii* conidia. J Med Vet Mycol 1992 30:185-195.
19. Lopes J.O., Alves S.H., Benevenga J.P. y Regio O.R.: Filamentous forms of *Sporothrix schenckii* in material from human lesions. J Med Vet Mycol 1992 30:403-406.
20. Lurie H.I. y Still J.S.: The "Capsule" of *Sporotrichum schenckii* and the evolution of the asteroide body a light and electron microscopic study. Sabouraudia 1970 7:64-70.
21. Garrison R.G. y Mirikitani F.K.: Electron cytochemical demonstration of the capsule of yeast-Like *Sporothrix schenckii* Sabouraudia 1983 21:167-170.
22. Ogawa H., Nozawa Y., Rojanavanich V., Tsuboi R., Yoshiike T., Banno Y., Takahashi M., Nombela C., Herreros E., Garcia-Saez M.I., Santos A.I. y Sanchez M.: Fungal enzymes in the pathogenesis of fungal infections. J Med Vet Mycol 1992 30 Supp 1,189-196.
23. Vanden-Bossche H., Kobayashi G.S., Edman J.C., Keath E.J., Maresca B. y Soll D.R.: Molecular determinants of fungal dimorphism. J Med Vet Mycol 1992 30 Sup 1:73-76.
24. Findlay G.H., Vismar H.F. y Dreyer L.: Studies on Sporotrichosis. Mycopathologia 1984 87:85-93.
25. Findlay G.H. y Vismar H.F.: Studies in sporotrichosis: Fungal morphogenesis and pathogenicity in differing environments. Mycopathologia 1986 96:115-122.

26. Cooper Ch.R., Breslin B.J., Dixon D.M. y Salkin I.F.: DNA Typing of isolates associated with the 1988 Sporotrichosis epidemic. *J Clin Microbiol* 1992 30:1631-1635.
27. Kaufman L. y Reiss E.: Serodiagnosis of fungal diseases. En: Lennete Eh, Balows A, Hausler WJ y Shadomy HJ: *Manual of Clinical Microbiology*. 4ta Eds American Society for Microbiology Washington, DC. 1985:940.
28. Rippon J.W.: *Medical mycology*. En: *Micología Médica*. 3a Ed. Saunders, Philadelphia 1992:251.
29. Scott E.N., Kaufman L., Brown A.C. y Muchmore H.G.: Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. *New Eng J Med* 1987 317:935-940.
30. Plouffe J.f., Silva J., Fekety R., Reinhalter E. y Browne R.: Cell-mediated immune response in sporotrichosis. *J Infect Dis* 1979 139:152-155.
31. Barbee W.C., Ewert A. y Macdonald E.: Animal model of human diseases sporotrichosis. *Amer J Pathol* 1977 86:281-284.
32. Benham R.W., Kesten B: Sporotrichosis: Its transmission to plants and animals. *J Infect Dis* 1932 50:437-458.
33. Braude A.I., McConnell J., Douglas H.: Fever from pathogenic fungi. *J Clin Invest* 1960 39:1266-1276.
34. Charoenvitt Y. y Taylor R.L.: Experimental sporotrichosis in syrian hamsters. *Infect Immun* 1979 23:366-372.
35. Ramos-Zepeda R. y González-Mendoza A.: Metabolic activity of phagocytes in experimental sporotrichosis. *Mycopathologia* 1986 93:109-112.
36. Bailey T.C. y Powderly W.G.: Tratamiento de las enfermedades infecciosas. En: Woodley M. y Whelan A.: *Manual de terapéutica médica*. 8ava Eds. Masson-Salvat México 1993:348.
37. Noguera-Zelaya A.: Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994 117:483-495.
38. McGovern J.P.: Therapy of acute attacks of asthma in infants and children. *J.A.M.A.* 1959 169:88/20-91/23.

39. Haynes R.C.: Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: Goodman A.G., Ral T.W., Nies A.S. y Taylor P.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Sava Eds Panamericana México (eds) 1990:1334-1339.
40. Hiruma M. y Kagawa S.: Ultrastructure of *Sporothrix schenckii* treated with iodine-potassium iodide solution. *Mycopathologia* 1987 97:121-127.
41. Cunningham K.M., Bulmer G.S. y Rhoades E.R.: Phagocytosis and intracellular fate of *Sporothrix schenckii*. *J Infect Dis* 1979 140:815-817.
42. Rex J.H. y Bennett J.E.: Administration of potassium iodide to normal volunteers does not increase killing of *Sporothrix schenckii* by their neutrophils or monocytes. *J Med Vet Mycol* 1990 28:185-189.
43. Weetman A.P., McGregor A.M., Campbell H., Lazarus J.H., Ibbertson H.K. y Hall R.: Iodide enhances IgG synthesis by human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Acta Endocrinol* 1983 103:210-215.
44. Guyton A.C.: Hormonas tiroideas. En: Tratado de fisiología Médica 5ta Eds Interamericana México 1977:999-1012.
45. Treviño-García Manzo N., Castañeda M., Magdaleno H.M. y Feria-Velasco A.: Eritrofagia y leucofagia por trofozoítos de *E. histolytica* con cubierta exterior y sin ella. Estudio con microscopio electrónico y citoquímica de alta resolución. *Arch Invest Med Suppl* 1 1973: 5:49-56.
46. López de la Rosa L.M.: Antígenos tumorales. Tesis de Licenciatura México D.F. sept. 1975 Fac. Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1975:60.
47. Siegel B.S. y Sachs B.A.: *In vitro* leukocyte up take of ¹²⁵I labeled iodide, thyroxine and triiodothyronine, and its relation to thyroid function. *J Clin Endocrinol* 1964 78:511-524.
48. Levitz S.M. y Diamond R.D.: Killing of *Aspergillus fumigatus* spores and *Candida albicans* yeast phase by the iron-hydrogen peroxide-iodide cytotoxic system: Comparison with the myeloperoxidase hydrogen peroxide-halide system. *Infect Immun* 1984 43:1100-102.

49. González-Mendoza A., Meléndez-Ruiz C.E. y Ramos-Zepeda R.: Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes against yeast cells of *Sporothrix schenckii* in patients with sporotrichosis. Proc. 5th Internat. Conf. on Mycoses Sc. 1980 Pub. 396 PHO, 308-311.
50. Ramos-Zepeda R., Ramos-Zepeda R., Ramos-Damian M.E., González-Rico B.M. y Gonzalez-Mendoza A.: Estudio de la actividad fagocítica de los leucocitos de gerbiles con esporotricosis experimental tratados con ioduro de potasio. Med. Cut. I.L.A. 1990 18:278-281.
51. Schaffner A., Davis C.E., Schaffner T., Markert M., Douglas H. y Braude A.I.: In vitro Susceptibility of Fungi to Killing by Neutrophil Granulocytes Discriminates between Primary Pathogenicity and Opportunism. J Clin Invest 1986 78:511-523.
52. Yoshioka A., Miyachi Y., Imamura S. y Niwa Y.: The effect of the supernatants obtained from *Sporothrix schenckii* and *Candida albicans* culture on the generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes. Mycopathologia 1987 100:43-48.
53. Hachisuka H. y Sasai Y.: Development of experimental sporotrichosis in normal and modified animals. Mycopathologia 1981 76:79-82.
54. Hachisuka H. y Sasai Y.: Subpopulation of lymphocytes in the infiltrate of experimental sporotrichosis. Mycopathologia 1980 71:167-169.
55. Lei P.C., Yoshiike T., Yaguchi H. y Ogawa H.: Histopathological studies of *Sporothrix schenckii* inoculated mice. Possible functions of polymorphonuclear leukocytes in normal and immunocompromised (congenitally athymic nude) mice. Mycopathologia 1993 122:89-93.
56. Hiruma M., Yamaji K., Shimizu T., Ohata H. y Kukita A.: Ultrastructural study of tissue reaction of mice against *Sporothrix schenckii* infection. Arch Dermatol Res 1988 280 Suppl 894-900.
57. Hiruma M. y Kagawa S.: Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. Mycopathologia 1986 95:93-100.
58. Benchimol M., de Souza W. y Travassos L.R.: Distribution of anionic groups at the cell surface of different *Sporothrix schenckii* cell types. Infect Immun 1979 24:912-919.

59. Oda L.M., Kubelka C.F., Alviano C.S. y Travassos L.R.: Ingestion of yeast forms of *Sporothrix schenckii* by mouse peritoneal macrophages. *Infect Immun* 1983 39:497-504.
60. Shimonaka H., Noguchi T., Kawai K., Hasegawa I., Nozawa Y. y to Y.: Immunochemical studies on the human pathogen *Sporothrix schenckii*: Effects of chemical and enzymatic modification of the antigenic compounds upon immediate: and delayed reactions. *Infect Immun* 1975 11:1187-1194.
61. Castillo M.C., Tapia F.J. y Arciniegas E.: Ultrastructural localization of specific surface antigens in the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*. *J Med Vet Mycol* 1990 28:91-94.
62. Takata M. y Ishizaki H.: Correlations among culture times, sugar composition and biological activities of *Sporothrix schenckii* antigens. *Mycopathologia* 1983 84:31-39.
63. Shimizu T., Hiruma M., Akiyama M., Kukita A. y Tsuru S.: Effect of immunization and potassium iodide on polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence in experimental murine sporotrichosis. *Mycoses* 1989 32:443-447.
64. Miyachi Y. y Niwa Y.: Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates. *J Dermatol* 1982 107:209-214.
65. Honma k., Saga K., Onodera H. y Takahashi M.: Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. *Acta Derm Venereol Stock* 1990 70:247-249.
66. Meléndez-Ruiz C.E., González-Mendoza A., Sotomayor J.M., Ruiz-Godoy V.M. y Ramos-Zepeda R.: Perfil inmunológico del paciente con esporotricosis linfocutánea. *Mycopathologia* 1983 83:169-173.
67. Scott E.N., Muchmore H.G. y Fine D.P.: Activation of the alternative complement pathway by *Sporothrix schenckii*. *Infect Immun* 1986 51:6-9.
68. Kagaya K., Watanabe K., Fukazawa Y., Suzuki S., Kobayashi M., Okawa Y., Suzuki M., Takahashi H., Brummer E., Kurita N., Miyaji M. y Stevens D.A.: Biochemical mechanisms of intracellular killing of fungi. *J Med Vet Mycol* 1992 Suppl 1 30:179-187.

69. Domer J.E., Murphy J.W., Deepe G.S. y Franco M.: Immunomodulation in the mycoses. *J Med Vet Mycol* 1992 Suppl 1 30:157-166.
70. González-Ochoa A. y Soto-Figueroa E.: Polisacáridos del *Sporothrix schenckii*. *Revista del Inst Salub Enf Trop* 1947 8:143-152.
71. Carlos I.Z., Sgarbi D.B., Angluster J., Alviano C.S. y Silva C.L.: Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. *Mycopathologia* 1992 117:139-144.
72. Dickerson C.L., Taylor R.L. y Drutz D.J.: Susceptibility of congenitally athymic (Nude) mice to sporotrichosis. *Infect Immun* 1983 40:417-420.
73. Kappe R., Levitz S.M., Cassone A. y Washburn R.G.: Mechanism of host defence against fungal infection. *J Med Vet Mycol* 1992 Suppl 1 30:167-177.
74. Frontling R.A. y Shadomy H.J.: An overview of macrophage-fungal interactions. *Mycopathologia* 1986 93:77-93.
75. Orozco-Barocio A.: Inmunotransferencia y respuesta inmune en esporotricosis experimental. Tesis de Maestría en Biología Celular, Universidad de Guadalajara. 1990:21-31.
76. Shiraishi A., Nakagaki K. y Arai T.: Role of cell-mediated immunity in the resistance to experimental sporotrichosis in mice. *Mycopathologia* 1986 120:15-21. "Resumen".
77. Wilson R., McKillop J.H. y Thompson J.A.: The effect of pre-operative potassium iodide therapy on antibody production. *Acta Endocrinol* 1990 123:431-534.
78. Abbas A.K., Lichtman A.H. y Pober J.S.: Effector cells of cell-mediated immunity. En: *Cellular and Molecular Immunology*. W.B. Saunders, Philadelphia 1991:244-258.
79. Pearsall N.N., Adams B.L. y Bunni R.: Immunologic responses to *Candida albicans*. III. Effects of passive transfer of lymphoid cells or serum on murine candidiasis. *J Immunol* 1978 120:1176-1180.
80. Adams D.O.: Macrophage activation. En: Roit IM, y Delves J (eds.) *Encyclopedia of Immunology*. Academic Press London 1992:1020-1026.

81. Domer J.E., Garner R.E. y Befidi-Mengue R.N.: Mannan as an antigen in cell-mediated immunity (CMI) assays and as a modulator of mannan-specific CMI. *Infect Immun* 1989 57:693-700.
82. Garner R.E., Childress A.M., Human L.G. y Domer J.E.: Characterization of *Candida albicans* mannan-induced, mannan-specific delayed hypersensitivity suppressor cells. *Infect Immun* 1990 58:2613-2620.
83. Nelson R.D., Herron M.J., McCormack R.T. y Gehrz R.C.: Two mechanisms of inhibition of human lymphocyte proliferation by soluble yeast mannan polysaccharide. *Infect Immun* 1984 43:1041-1046.
84. Travassos I.R., Mendonca-Previato L. y Gorin P.A.J.: Heterogeneity of the rhamnomannans from one strain of the human pathogen *Sporothrix schenckii* determined by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Infect Immun* 1978 19:1107-1109.
85. Aune T.M. y Pierce C.W.: Identification and initial characterization of a nonspecific suppressor factor produced by soluble immune response suppressor treated macrophages. *J Immunol* 1981 127:1828-1833.
86. Aune T.M. y Pierce C.W.: Conversion of soluble immune response suppressor to macrophage-derived suppressor factor by peroxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 78:5099-5103.
87. Aune T.M. y Pierce C.W.: Activation of a suppressor T cell pathway by interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 79:3808-3812.
88. Aune T.M., Webb D.R. y Pierce C.W.: Purification and initial characterization of the lymphocyte soluble immune response suppressor. *J Immunol* 1983 131:2848-2852.
89. Miller L.E., Ludke H.R., Peacock J.E. y Tomar R.H.: Soluble immune response suppressors. En: *Manual of Laboratory Immunology*. 2a Eds. Lea & Febiger Philadelphia 1991:155-158.

ABREVIATURAS

Y

NOMENCLATURA

ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA

DNA	= ácido desoxirribonucleico
°C	= grados centígrados
g	= gramos
g/d	= gramos por día
Fe ⁺⁺	= hierro
h	= hora
IgG	= inmunoglobulina G
Kg	= kilogramo
MPO	= mieloperoxidasa
mg	= miligramos
µm	= micrometro
µM	= micromolar
mM	= milimolar
NAT	= nitro azul de tetrazolium
H ₂ O ₂	= peróxido de hidrógeno
PMN	= polimorfonucleares
QL	= quimioluminiscencia
SIRS	= Factor soluble supresor de la respuesta inmune
MqSF	= Factor supresor de macrófagos
n	= tamaño de muestra
v.o.	= vía oral
I	= yodo
I ⁻	= yoduro
KI	= yoduro de potasio



Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas y Ambientales
Biología

1483/94

C. CATALINA MARTINEZ RUVALCABA
P R E S E N T E . -

Manifestamos a usted, que con esta fecha ha sido aprobado el tema de tesis "INTERACCION INMUNOLOGICA ENTRE EL Sporothrix schenckii Y EL YODURO DE POTADIO; REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS ULTIMOS 5 AÑOS" para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado como Director de dicha tesis la M. en C. Blanca Miriam Gpe. Torres Mendoza.

C.U.C.B.A.



DIV. DE CS.
BIOLOGICAS Y
AMBIENTALES

A T E N T A M E N T E
"PIENSA Y TRABAJA"
Las Agujas Zapopan, Jal. 05 de Diciembre de 1994

EL DIRECTOR

DR. FERNANDO ALFARO BUSTAMANTE

EL SECRETARIO

BICL. GUILLERMO BARBA CALVILLO

c.c.p.- La M.C. Blanca Miriam Gpe. Torres Mendoza, Director de Tesis.-pte.
c.c.p.- El expediente del alumno

C.DR. en C. FERNANDO ALFARO BUSTAMANTE.
DIRECTOR DE LA DIVISION DE
CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES
DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
P R E S E N T E.

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo revisado el trabajo de tesis que realizó la pasante CATALINA MARTINEZ RUVALCABA código 086724901 con el título INTERACCIÓN INMUNOLÓGICA ENTRE *Sporothrix schenckii* Y EL KI. Revisión bibliográfica de Enero de 1989 a Junio de 1994. Consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y en su caso programación de fecha de exámenes de tesis y profesional respectivos.

Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva dar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jal. 13 de Marzo de 1995.

EL DIRECTOR DE TESIS


M en C BLANCA MIRIAM DE GUADALUPE TORRES MENDOZA

EL ASESOR


M en C EDUARDO VAZQUEZ VALLS

SINODALES

1. QFB ADOLFO CARDENAS ORTEGA
2. M en C EDUARDO VAZQUEZ VALLS
3. M en C ARTURO OROZCO BAROCIO

