

27  
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

FUNCIÓN LEUCOCITARIA  
DE POLIMORFONUCLEARES EN  
PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICÉTICO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A :  
YANINA V. FONG OLMOS

México, D. F.



1988

EXÁMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

	PAG.
I. INTRODUCCION	1
1. HIPOTESIS	4
2. OBJETIVOS	5
II. ANTECEDENTES	6
III. GENERALIDADES	11
1. ASPECTO MICOLOGICO	
A) ACTINOMICETOS	11
B) MICOSIS	12
C) MICETOMA	13
2. ASPECTO INMUNOLOGICO	
A) INFLAMACION	18
B) MARGINACION Y PAVIMENTACION	18
C) MIGRACION	19
D) QUIMIOTAXIS	19
E) FAGOCITOSIS	23
IV. METODOLOGIA	31
1. ENSAYO DE QUIMIOTAXIS	31
2. ENSAYO DE QUIMIOLUMINISCENCIA	35
3. MATERIAL	38
V. RESULTADOS	41

<b>VI. DISCUSION</b>	<b>48</b>
<b>VII. CONCLUSION</b>	<b>53</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>54</b>

## I N T R O D U C C I O N

EL MICETOMA JUNTO CON LA ESPOROTRICOSIS, SON LAS MICOSIS SUBCUTANEAS O INICIALMENTE TEGUMENTARIAS MAS FRECUENTES EN NUESTRO MEDIO, SEGUN LAS ESTADISTICAS DE VARIOS LABORATORIOS DE MICOLOGIA DE LA CIUDAD DE MEXICO.

EL MICETOMA ES UN SINDROME EN EL CUAL SE PRESENTA DEFORMACION DE LA REGION AFECTADA, CON AUMENTO DE VOLUMEN, PRODUCE FISTULAS CON UNA SECRECION PURULENTA. LOS ELEMENTOS PARASITARIOS QUE EN EL SE ENCUENTRAN SON-- FILAMENTOS DELGADOS O HIFAS SEPTADAS AGRUPADAS EN ESTRUCTURAS QUE SE CONOCEN CON EL NOMBRE DE "GRANOS". EXISTEN DOS TIPOS: GRANO NEGRO Y BLANCO EL PRIMERO ES OCASIONADO POR MICROORGANISMOS EUMICETICOS, MIENTRAS QUE-- EL ULTIMO ES PRODUCIDO TANTO POR HONGOS VERDADEROS, COMO POR ACTINOMICETOS. EL MAYOR NUMERO DE LOS CASOS DE MICETOMA REPORTADOS EN MEXICO ES ATRIBUIBLE A N. brasiliensis.

A PESAR DE QUE SON MUCHAS LAS OPORTUNIDADES DE ADQUIRIR LA ENFERMEDAD, DADO QUE LOS AGENTES CAUSALES ABUNDAN EN EL MEDIO AMBIENTE DE ALGUNAS REGIONES, NO SON FRECUENTES LOS CASOS DE MICETOMA REPORTADOS. SE--- PUEDE DECIR QUE UN GRAN NUMERO DE PERSONAS SE INFECTAN PERO NO LLEGAN A DESARROLLAR LA ENFERMEDAD, ESTO PUEDE DEBERSE A QUE GENERALMENTE SE EN--- TABLECE UNA RELACION FAVORABLE ENTRE EL HOSPEDADOR Y EL MICROORGANISMO, SIN EMBARGO, CUANDO EL HUESPED ES SUSCEPTIBLE SE MANIFIESTA LA INFECCION EN UNA INFECCION, ENTRE LAS CELULAS QUE PRIMERO ACUDEN A ESTE SITIO PARA COMBATIR A UN MICROORGANISMO INVASOR, SE ENCUENTRAN LOS LEUCOCITOS-POLIMORFONUCLEARES (PMN), ESTOS ABANDONAN LA CIRCULACION SANGUINEA, Y--- MIGRAN HACIA EL AREA INFECTADA GUIADAS POR UN ESTIMULO QUIMICO.

LOS PMN TIENEN UNA ESTRUCTURA AMIBOIDE, QUE LES PERMITE ATRAVESAR-- LAS PAREDES DE LOS VASOS Y PASAR A LOS TEJIDOS (DIAPEDESIS), A TODO EL-- PROCESO SE LE LLAMA QUIMIOTAXIS Y A LA SUBSTANCIA QUE PROVOCA EL ESTIMULO SE LE DENOMINA QUIMIOATRAYENTE; PARA QUE SE LLEVE ACABO ESTE FENO-- MENO, ES NECESARIO EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LOS ORGANOS DE LOCOMOCION-- DE LAS CELULAS. CUANDO LLEGAN LOS LEUCOCITOS AL SITIO DE LA INFECCION,-- RECONOCEN AL AGRESOR Y EN CONDICIONES PROPICIAS LO FAGOCITAN. ESTE FENO-- MENO SE FACILITA CUANDO LA PARTICULA SE ENCUENTRA OPSONIZADA. UNA VEZ--- FAGOCITADA EL SIGUIENTE PASO ES DEGRADARLA, PARA QUE SE LLEVE ACABO ESTO LA CELULA TIENE VARIAS ENZIMAS DIGESTIVAS: LA FERRODOXINA, LISOZIMA,---- PROTEASAS CATIONICAS ETC, ADEMAS SE ACTIVA UNA MIELOPEROXIDASA PRODUCTO-- RA DE ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO, COMO H2O2, 'O2, O2', OH- EXITA-- DAS ELECTRONICAMENTE. LAS CUALES AL REGRESAR A SU ESTADO BASAL EMITEN E-- NERGIA EN FORMA DE LUZ. A ESTE FENOMENO SE LE CONOCE COMO QUIMIOLUMINIS-- CENCIA, Y ES MEDIBLE COMO UN INDICE DE ACTIVIDAD FAGOCITICA POR MEDIO DE UNA CAMARA DE CENTELLEO LIQUIDO.

LA ACCION BENEFICA DE LAS CELULAS FAGOCITICAS POLIMORFONUCLEARES--- (PMN), MACROFAGOS (MF) Y MONOCITOS (MN), DERIVA DE SUS ADECUADAS FUNCIO-- NES FAGOCITICA Y BACTERICIDA; FENOMENOS PARA LOS CUALES SON COMPONENTES-- MUY IMPORTANTES, LA GENERACION DE METABOLITOS BACTERICIDAS, LOS NIVELES-- Y ACTIVIDADES DE DIVERSAS ENZIMAS HIDROLITICAS.

EXISTEN DIVERSOS ESTUDIOS ('9.17.22.27.31.40'), QUE ESTABLECEN--- QUE EN LOS CASOS DE INFECCIONES POR Coccidioides immitis, Candida albi-- cans, H. capsulatum, C. neoformans, Rhizopus oryzae, Aspergillus fumiga-- tus, ETC. EXISTE PARTICIPACION DE LOS PMN EN LA INFECCION. EN LOS CASOS

DE MICETOMA ACTINOMICETICO NO SE HA DEMOSTRADO LA INFLUENCIA DE ESTOS, --  
PERO SE PUEDE PENSAR QUE SI SE LLEGA A PRESENTAR LA ENFERMEDAD, EXISTE--  
UNA FALLA EN LOS PMN EN LA PRIMERA ETAPA DE LA INFECCION EN ESTOS PA ---  
CIENTES.

DE ACUERDO A LO DICHO ANTERIORMENTE, SE PLANTEAN LAS SIGUIENTES ---  
PREGUNTAS: ¿LOS PMN DE LOS PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO, RES---  
PONDEN CON LA MISMA CAPACIDAD COMO LO REALIZAN PARA VARIOS HONGOS? ---  
¿EXISTE UN DEFECTO EN ESTAS CELULAS, YA SEA DE TIPO CUANTITATIVO O CUA--  
LITATIVO INTRINSECO, QUE TENGA REPERCUSIONES EN LA FAGOCITOSIS?

EL DESARROLLO DE ESTA TESIS, ESTA DEDICADA A CONTRIBUIR AL CONOCI--  
MIENTO DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA CELULAR ANTE INVASIONES MICOTICAS Y--  
ESPECIFICAMENTE, SOBRE EL PAPEL QUE JUEGAN LOS LEUCOCITOS POLIMORFONU---  
CLEARES.

## **HIPOTESIS**

1. LA CAPACIDAD MIGRATORIA DE LOS PMN EN PACIENTES CON MICETOMA POSIBLE-  
MENTE ESTE INCREMENTADA Y POR LO TANTO SE PUEDE CONSIDERAR COMO UNA--  
RESPUESTA DE DEFENSA.
2. EL PROCESO FAGOCITICO DE LOS PMN SE ENCUENTRA ALTERADO, DEBIDO A UN  
DEFECTO INTRINSECO DE LAS CELULAS PMN O BIEN PORQUE EL ACTINOMICETO--  
O SUS PRODUCTOS EJERCEN UN EFECTO INHIBIDOR O CITOPATOGENICO SOBRE---  
LOS PMN.

## **OBJETIVO GENERAL**

ESTIMAR LA RELACION FUNCIONAL DE LA FAGOCITOSIS Y LA MIGRACION DE LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES (PMN), EN PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1) MEDIR EL DESPLAZAMIENTO DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES PARA ESTIMAR SU CAPACIDAD MIGRATORIA Y TRATAR DE DETECTAR ALGUNA ALTERACION.
- 2) INVESTIGAR SI EN EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA, EXISTE ALGUNA SUBSTANCIA QUE AFECTE LA QUIMIOTAXIS DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES.
- 3) EVALUAR SI EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO, TIENE PROPIEDADES QUIMIOTACTICAS POR EL MISMO.
- 4) CUANTIFICAR LA ACTIVIDAD FAGOCITICA DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES.

## ANTECEDENTES

EL MICETOMA ES UNA ENFERMEDAD MICOTICA QUE SE CONOCE DESDE TIEMPOS-MUY REMOTOS. SE LE DISTINGUE TAMBIEN CON OTROS NOMBRES ENTRE LOS QUE SE-ENCUENTRAN: SLEPATHAN, PIE FUNGOSO DE LA INDIA, AMAYCAL, KIRUDEO, KINNA-GRAH (HABITACION DE GUSANOS), GOUTLOU MANDI (PIE DE HUEVOS DE LA INDIA)-Y TABAOUTH (GUSANITO). (3-45-55)

LA PRIMERA DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD FUE HECHA EN 1842 POR GILL, EN MADURA, INDIA, QUIEN LE ASIGNO EL NOMBRE DE TUMOR DEL PIE; ESTE ESTU-DIO FUE CONFIRMADO EN 1846 POR COLEBROOK EL CUAL LE DIO EL NOMBRE DE PIE DE MADURA. (1-30-55)

POSTERIORMENTE VAN DYCK CARTER EN 1860, DESCUBRIO LOS "GRANOS" ----PRESENTES EN EL PUS, SUBSECUENTEMENTE SE SUPO QUE ES DONDE SE ENCUENTRA-LA FORMA PARASITARIA DE LA ENFERMEDAD DE NATURALEZA MICOTICA Y LE ASIGNO EL NOMBRE DE "MICETOMA" (TUMOR DE HONGOS). (1-30-55)

CICERO EN 1900, REPORTO EL PRIMER CASO DE MICETOMA EN MEXICO, EN UN CAMPESINO DEL ESTADO DE MORELOS. OCARANZA EN 1911 ESTUDIO ALGUNOS CASOS-EN EL ESTADO DE SONORA. (33)

EN ESTADOS UNIDOS BOYD Y CRUTCHFIELD EN 1921, ESTUDIARON EN VARIOS-CASOS AL AGENTE CAUSAL DEL MICETOMA, QUE IDENTIFICARON COMO UN ACTINOMI-CETO Y LO DENOMINARON Actinomyces mexicanus. EN 1942 GONZALEZ OCHOA---CONFIRMO QUE EN LA MAYORIA DE LOS CASOS QUE ESTUDIO EN MEXICO, ENCONTRO-AL ACTINOMICETO DESCRITO POR LOS AUTORES NORTEAMERICANOS, EL MISMO AUTOR ESTABLECIO LA IDENTIDAD DE ESTE ACTINOMICETO CON Actinomyces brasiliens  
is (LINDENBERG, 1909), DE ACUERDO CON LAS CLASIFICACIONES MAS RECIENTES

TES SE DEBE DENOMINAR Nocardia brasiliensis (WAKSMAN Y HENRICI, 1909).

«1»

EXISTEN POCOS ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE LA INMUNOLOGÍA DE LOS MICE--  
TOMAS, LA MAYORIA SE REFIERE A LA BUSQUEDA DE UNA REACCION PARA DIAGNOS--  
TICO O A CONOCER EL PATRON ANTIGENICO DE NOCARDIA, ENTRE ESTOS ESTUDIOS--  
SE PUEDEN MENCIONAR LOS SIGUIENTES.

EN 1913 CLAYPOLE TRATO DE APLICAR LA PRUEBA DE FIJACION DEL COMPLE--  
MENTO PARA ESTABLECER LA RELACION ENTRE Nocardia, Streptomyces Y My--  
cobacterium tuberculosis. ESTA PRUEBA TAMBIEN FUE UTILIZADA POR NELSON--  
HENRICI EN 1922, EN DONDE PROVARON EL SUERO DE CONEJOS INMUNIZADOS CON--  
A. bovis Y A. madurae. LOS RESULTADOS NO FUERON ESPECIFICOS.

LUDWING Y HUTCHINSON, REALIZARON DIFERENTES METODOS DE INMUNIZACION  
Y DE PREPARACION DE ANTIGENOS PARA PRUEBAS DE AGLUTINACION Y PRECIPITA--  
CION CON N. asteroides Y A. madurae, UTILIZARON ULTRASONIDO PARA LA--  
DESINTEGRACION DE LOS FILAMENTOS MICELIALES Y OBTENER LOS ANTIGENOS, DE--  
MOSTRARON LA EXISTENCIA DE ANTICUERPOS PRECIPITANTES Y AGLUTINANTES PA--  
RA LA INMUNIZACION DE CONEJOS DE 2 A 5 MESES. «2»

GONZALEZ OCHOA Y VAZQUEZ HOYOS EN 1953, DESARROLLARON PRUEBAS DE--  
PRECIPITACION. GONZALEZ OCHOA. Y BARANDA, EN EL MISMO AÑO DESCRIBIERON--  
UNA PRUEBA CUTANEA PARA EL DIAGNOSTICO DE MICETOMA POR Nocardia bra--  
siensis, PROBARON TRES TIPOS DE ANTIGENO; LA CUBIERTA CEREAL DE LOS OR--  
NISMOS, UN POLISACARIDO QUE ESTA EN ESTA MISMA FRACCION Y UN POLISACARI--  
DO PURIFICADO, QUE INICIALMENTE SE CONSIDERO ESPECIFICO, «3» PERO QUE  
AHORA SE SABE QUE NO LO ES.

POSTERIORMENTE SAUL «4», INVESTIGO LA INMUNIDAD CELULAR EN DIEZ--  
CASOS DE MICETOMA ACTINOMICETICO; REALIZO ESTUDIOS COMO LA SENSIBILIZA--

CION AL DINITRO FLUORO BENCENO, PRUEBAS CUTANEAS A DIVERSOS ANTIGENOS, -- Y LA DETERMINACION DE LA CAPACIDAD FAGOCITICA; AUN CUANDO EL NUMERO DE-- PACIENTES CON MICETOMA FUE PEQUERO, SAUL CONCLUYO QUE NO EXISTIO DETE-- RIORO EN LA INMUNIDAD CELULAR, TANTO EN LOS OCHO PACIENTES QUE RESPON-- DIERON AL TRATAMIENTO, COMO LOS DOS QUE SE RESISTIERON A EL. INDICO QUE-- A PESAR DE QUE HUBO MUCHAS RESPUESTAS POSITIVAS A LOS ANTIGENOS USADOS,-- ESTO NO ES DE IMPORTANCIA, DEBIDO A QUE ESAS MISMAS RESPUESTAS SE OBTU-- VIERON EN EL GRUPO CONTROL.

SAUL EN 1971, POSTULO QUE LA RESPUESTA POSITIVA OBTENIDA POR ALGU-- NOS AUTORES A ANTIGENOS DE N. brasiliensis APOYA LA EXISTENCIA DE UNA-- CAPACIDAD ANTIGENICA MINIMA DE ESTE AGENTE Y NO NECESARIAMENTE UN TRAS-- TORNO EN LA INMUNIDAD CELULAR. «47»

EXISTEN VARIOS REPORTES RELACIONADOS CON LA FUNCION ENDOCITICA DE-- LOS FAGOCITOS EN DIFERENTES TIPOS DE HONGOS, ENTRE ELLOS SE PUEDEN CI-- TAR LOS SIGUIENTES.

ROJAS-ESPINOSA Y COL., TIENEN EVIDENCIAS DE QUE LA MAYORIA DE LOS-- PACIENTES CON LEPROMATOSA ACTIVA, TIENEN UN FACTOR QUE DEPRIME LA-- CAPACIDAD DE LOS PMN PARA ADHERIRSE A SUPERFICIES DE PLASTICO. «48»

ESPINOSA Y COL., REALIZARON UN ESTUDIO SOBRE LA FUNCION ENDOCITICA-- DE LOS FAGOCITOS CIRCULANTES PROVENIENTES DE PACIENTES CON LEPRO-- MATOSA, Y REVELO UNA DEFICIENCIA EN LA CAPACIDAD PARA INTERIORIZAR UN-- INOCULO DE M. lepraemurium, DE ESTO SE CONCLUYO QUE: A) LOS FAGOCITOS-- POLIMORFONUCLEARES Y MONOCITOS DE LOS PACIENTES, FAGOCITABAN BACILOS CON MENOR FRECUENCIA QUE LOS FAGOCITOS DE PERSONAS SANAS, B) EL SUERO DE LOS PACIENTES CONTIENE POR LO MENOS ALGUN FACTOR QUE INTERFIERE CON LA CAPA--

CIDAD ENDOCITICA DE LAS CELULAS NORMALES DISMINUYENDO SU EFICIENCIA Y, --  
C) EL FACTOR O LOS FACTORES PRESENTES EN EL SUERO DE LOS PACIENTES SE---  
UNEN DE MANERA ESTABLE A LA SUPERFICIE CELULAR, YA QUE INCUVADAS CON SU-  
SUERO NORMAL, CONTINUARON CON EL BAJO GRADO DE ENDOCITOSIS. (44) LA NA-  
TURALEZA DE ESTOS NO SE HA DILUCIDADO, PERO PUEDEN ESTAR INVOLUCRADOS---  
LOS COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES, LAS SUBSTANCIAS DERIVADAS DEL BACILO-  
DE LA LEPRO, EL MATERIAL LIBERADO POR LA DESTRUCCION DEL TEJIDO PROPIO Y  
AUN LAS ALTAS CONCENTRACIONES DE GAMA GLOBULINAS. (45)

GOIHMAN-YAHR etal., EN 1980, INDICARON QUE EXISTE UN DEFECTO SIG--  
NIFICATIVO EN LOS LEUCOCITOS PMN, DE PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICO--  
SIS in vitro EN SU CAPACIDAD DIGESTIVA DE FAGOCITOSIS CONTRA P. bra--  
siliensis. HUBO TAMBIEN UNA CORRELACION INVERSA ENTRE CEPA PATOGENA Y--  
SU SUSCEPTIBILIDAD DE DIGESTION IN VITRO POR PMN. (46)

GOIHMAN-YAHR etal., EN 1980, SUGIRIERON QUE PARTICULARMENTE EN EN-  
FERMEDADES GRANULOMATOSAS, LOS PMN SON ANORMALES EN ALGUNAS ETAPAS DE SU  
METABOLISMO. (47)

ORTIZ, L. etal., MUESTRAN QUE AUNQUE NO HAY SINTOMAS PARTICULARES-  
EN LOS PACIENTES CON MICETOMA, ES POSIBLE QUE LA ENFERMEDAD SE ESTABLEZ-  
CA POR ESTADOS ENDOCRINOS O INMUNOLOGICOS. (48)

LA PRIMERA OBSERVACION DEL FENOMENO DE QUIMIOTAXIS, FUE REPORTADA--  
POR LEBER EN 1888. (49) MAS TARDE MC. CUTCHEON etal 1934, REALIZARON  
UN ENSAYO PARA OBSERVAR ESTE PROCESO EN UN PORTAOBJETO; SUBSECUENTEMENTE  
HARRIS EN 1953 Y KETCHEL etal EN 1955 UTILIZARON ESTE PROCEDIMIENTO.--  
BOYDEN EN 1962 UTILIZO UNA MEMBRANA MICROPORO, MIENTRAS QUE NELSON etal  
EN 1975, Y, JOHN Y SIEBER EN 1976 EMPLEARON AGAROSA PARA TAL PROPOSITO.

(51)

MAS ADELANTE MC. RIPLEY Y SBARRA, DESCRIBIERON UN SISTEMA ANTIBAC-  
TERIAL MPO-H2O2-HALURO EN PMN. ESTE SISTEMA RESULTO SER EFECTIVO in vi-  
tro CONTRA ALGUNOS HONGOS PATOGENOS. (14)

LEHRER, REPORTO QUE LA ENZIMA MIELOPEROXIDASA (MPO) HUMANA PURIFICA-  
DA, FUE LETAL PARA VARIAS ESPECIES DE CANDIDA EN PRESENCIA DE H2O2 CON--  
KI, NACl O KBr. (14)

LA ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DEL H2O2, FUE REPORTADA TAMBIEN POR DIA---  
MOND etal QUIENES ENCONTRARON QUE EL H2O2 10<sup>-4</sup>M DESTRUYO 46% DE OR--  
GANISMOS, EN ALICUOTAS PEQUEÑAS EN LA CEPA DE Cryptococcus neoformans-  
EN 30 MINUTOS. (14)

CUNNINGHAM etal EN 1979, SUGIRIERON QUE LOS PMN DE HUMANOS NORMA-  
LES SON CAPACES DE FAGOCITAR Y DESTRUIR CELULAS EN FASE LEVADURIFORME DE  
Sporothrix schenckii. ELLOS OBSERVARON QUE EL SISTEMA MPO-H2O2-YODURO--  
PUEDE SER IMPORTANTE PARA LA RESISTENCIA DEL HUESPED A LA DISEMINACION--  
DE LA ESPOROTRICOSIS. (14)

## GENERALIDADES

### ASPECTO MICROLOGICO

#### ACTINOMICETOS

DIVERSOS AUTORES (4, 28, 27, 43, 48) ESTAN DE ACUERDO EN CONSIDERAR-- QUE LOS ACTINOMICETOS SON BACTERIAS FILAMENTOSAS RAMIFICADAS, QUE AL --- CULTIVARSE TOMAN EL ASPECTO DE COLONIAS SIMILARES A LA DE LOS HONGOS. --- SON MICROORGANISMOS GRAM +, ALGUNOS DE LOS GENEROS SON ACIDORRESISTENTES SU DISTRIBUCION EN LA NATURALEZA ES MUY AMPLIA, SE LES ENCUENTRA PRIMOR-- DIALMENTE EN EL SUELO Y EN MENOR FRECUENCIA EN CAVIDADES NATURALES DEL-- HOMBRE Y DE MUCHOS ANIMALES.

LAS CARACTERISTICAS BIOLOGICAS FUNDAMENTALES QUE PERMITEN LA CLASI-- FICACION DE LOS ACTINOMICETOS ENTRE LAS BACTERIAS SON LAS SIGUIENTES.

A) MICROORGANISMOS PROCARIOTICOS; B) EL DIAMETRO DE SUS FILAMENTOS ES DE UNA MICRA O MENOS, SON MAS PEQUEROS QUE LAS LEVADURAS Y MAS ESTRECHOS--- QUE LAS EXTRACTURAS FILAMENTOSAS (HIFAS) DE MUCHOS HONGOS. LOS FILAMEN-- TOS DE LOS ACTINOMICETOS SON MAS FRAGILES, SE FRAGMENTAN Y ORIGINAN FOR-- MAS FACILARES Y COCOIDES, CON LAS DIMENSIONES TIPICAS DE LAS BACTERIAS;- C) SUS PAREDES CELULARES CONTIENEN ACIDO MURAMICO Y ACIDO DIAMINOPIMELI-- CO (LISINA EN ALGUNAS ESPECIES), CARACTERISTICOS DE LA PARED BACTERIANA, HAN PERDIDO LA QUITINA Y GLUCANOS, CARACTERISTICOS DE LA PARED CELULAR-- DE LOS HONGOS; D) SU CRECIMIENTO SE INHIBE CON PENICILINA, TETRACICLINA, SULFAMIDAS Y OTROS MEDICAMENTOS ANTIBACTERIANOS, LOS CUALES SON INEFI-- CIENTES ANTE LOS HONGOS; E) NO SON SENSIBLES A ANTIBIOTICOS POLIENICOS-- QUE POSEEN INTENSA ACCION FUNGICIDA Y FUNGISTATICA; F) LAS FORMAS MOVI--

LES POSEEN FLAGELOS SIMPLES DE TIPO BACTERIANO; G) EXISTEN FORMAS ANAEROBIAS Y QUIMIOAUTOTROFAS. (37)

## M I C O S I S

LOS TRES TIPOS DE ENFERMEDADES FUNGICAS DE MAYOR IMPORTANCIA TANTO EN HUMANOS COMO EN ANIMALES SON LAS LLAMADAS MICOSIS, ALERGENICAS Y LAS-TOXICOSIS.

LAS MICOSIS, SON ENFERMEDADES RESULTANTES DE LA INVASION DE LOS TEJIDOS-POR HONGOS. AINSWORTH EN 1952, SUGIRIO QUE MUCHAS MICOSIS SON ENFERMEDADES ACCIDENTALES.

LAS ALERGENICAS, SON ENFERMEDADES RESULTANTES DEL DESARROLLO DE HIPERSENSIBILIDAD A ANTIGENOS FUNGICOS.

LAS TOXICOSIS, SE DIVIDEN EN MICOTOXICOSIS Y MICETISMOS; LOS PRIMEROS-RESULTAN DE LA INGESTION DE METABOLITOS FUNGICOS FORMADOS EN LOS ALIMENTOS Y LOS SEGUNDOS POR LA INGESTION DE HONGOS MACROSCOPICOS (ZETAS). (38)

### CLASIFICACION DE LAS MICOSIS

LAS MICOSIS SE DIVIDEN EN CUATRO GRUPOS, QUE SE DIFERENCIAN ENTRE-SI SEGUN LOS TEJIDOS EN QUE SE LOCALIZA LA INFECCION.

- 1) MICOSIS SUPERFICIALES O EXCLUSIVAMENTE TEGUMENTARIAS QUE AFECTAN LA EPIDERMIS, CABELLO O UÑAS.
- 2) MICOSIS SUBCUTANEAS O INICIALMENTE TEGUMENTARIAS QUE DANAN PIEL-TEJIDO SUBCUTANEO, FASCIAS Y HUESOS.
- 3) MICOSIS GENERALIZADAS, PROFUNDAS O SECUNDARIAMENTE TEGUMENTARIAS QUE AFECTAN FUNDAMENTALMENTE ORGANOS INTERNOS INVADIENDO DISTINTOS TEJIDOS.
- 4) MICOSIS POR OPORTUNISTAS, CAUSADA POR MICROORGANISMOS NORMALMEN-

TE NO PATOGENOS QUE REQUIEREN DE UN FACTOR PREDISPONENTE PARA---  
ACTUAR. PUEDEN SER SUPERFICIALES, SUBCUTANEAS O PROFUNDAS. (38)

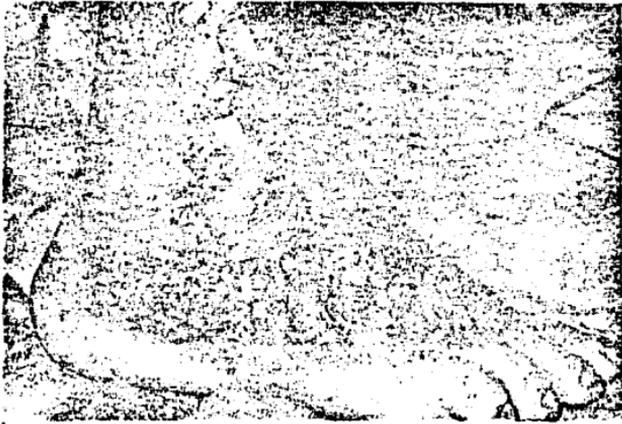
#### M I C E T O M A

EL MICETOMA MAS QUE UNA ENFERMEDAD ES UN SINDROME ANATOMOCLINICO,--  
CON AUMENTO DE VOLUMEN, DEFORMACION DE LA REGION, Y NUMEROSAS FISTULAS--  
CON EXUDADO FILANTE, SEROPURULENTO (A VECES GRUMOSO Y ESPESO). EN EL E--  
XUDADO SE ENCUENTRAN LAS FORMAS PARASITARIAS DENTRO DE LOS LLAMADOS ----  
"GRANOS", ESTOS SON PRODUCIDOS POR ACTINOMICETOS AEROBIOS GRAM +, A DI--  
FERENCIA DE LA ACTINOMICOSIS PRODUCIDA POR ANAEROBIOS, Y LOS HONGOS VER--  
DADEROS O EUMICETOS. (5. 6. 10. 15. 20. 22. 37-39. 42. 43. 50. 57)

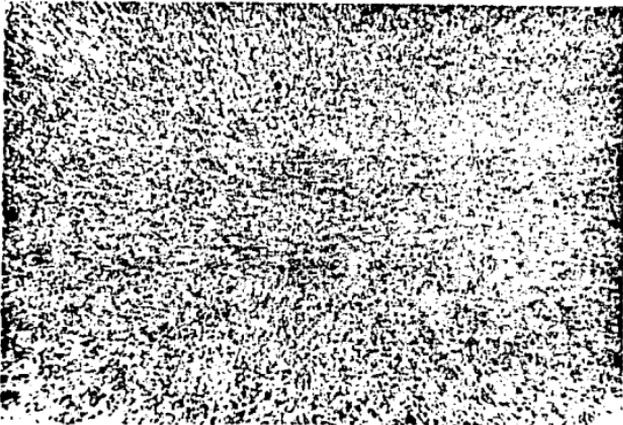
EL MICETOMA ES ENDEMICO DE LAS REGIONES TROPICALES Y SUBTROPICALS,  
VECINAS AL TROPICO DE CANCER EN DONDE LA PRECIPITACION PLUVIAL ES DE MO--  
DERADA A INTENSA. EN AFRICA, LA REGION COMPRENDIDA ENTRE SENEGAL Y SOMA--  
LIA ES LA ZONA ENDEMICA MAS IMPORTANTE DEL MUNDO. LA INDIA ES OTRA ZONA--  
ENDEMICA DE IMPORTANCIA, ASI COMO LAS REGIONES TROPICALES Y SUBTROPICA--  
LES DE AMERICA, COMO LA REGION CENTRAL DE MEXICO. (1. 15. 18. 20. 35. 42. 43)

VARIOS INVESTIGADORES ESTAN DE ACUERDO EN CONSIDERAR QUE EN MEXICO,  
EL AGENTE RESPONSABLE DEL MICETOMA EN MAS DEL 90% DE LOS CASOS ES No---  
cardia brasiliensis, CORRESPONDIENDO UN 8% APROXIMADAMENTE A LOS MICE--  
TOMAS CAUSADOS POR OTROS ACTINOMICETOS COMO SON Actinomadurae radurae,--  
Actinomadurae pelletieri, Nocardia asteroides, Nocardia caviae Y Strep  
tomyces somaliensis. (1. 8. 11. 16. 27. 28. 32. 33. 35. 42. 43. 50. 55)

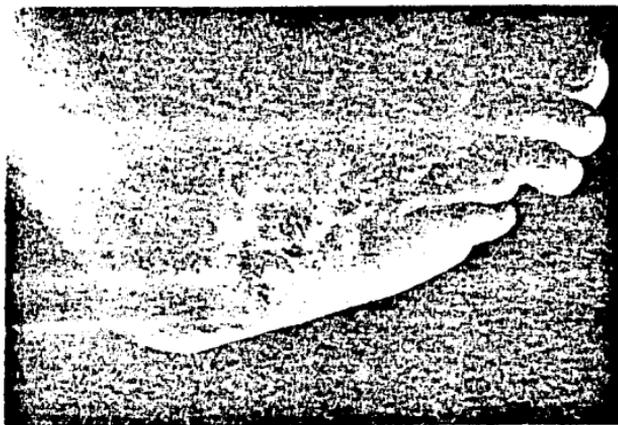
LAS PRINCIPALES FUNTES DE INFECCION SON EL SUELO, LA MADERA Y LAS--  
ESPINAS, POR LO QUE ATRAVES DE ELLOS PUEDE PENETRAR EL AGENTE CAUSAL POR  
CONTIGUIDAD HACIA LOS TEJIDOS. (5. 37. 38. 50)



MICETOMA PRODUCIDO POR Nocardia brasiliensis



GRANO PRODUCIDO POR Nocardia brasiliensis.



MICETOMA PRODUCIDO POR Actinomadurae madurae

AUNQUE LOS AGENTES CAUSALES SON VARIADOS Y ABUNDANTES EN LA NATURALEZA, LOS CASOS DE MICETOMAS QUE SE REPORTAN SON RAROS. ESTO PUEDE DEBERSE A VARIOS FACTORES QUE INFLUYEN PARA QUE SE INSTALE LA ENFERMEDAD. ENTRE LOS MAS IMPORTANTES TENEMOS: LA OCUPACION, EL SEXO Y LA EDAD. SIN EMBARGO ES MUY IMPORTANTE CONSIDERAR TAMBIEN LAS CONDICIONES GEOGRAFICAS DE LA REGION, LA DENSIDAD DE POBLACION ESPECIALMENTE DE TIPO RURAL, LA SUSCEPTIBILIDAD DEL HUESPED, LA PATOGENICIDAD DEL HONGO, LOS FACTORES GENETICOS Y EL DESARROLLO ECONOMICO, SOCIAL Y CULTURAL DE LAS REGIONES. POR EJEMPLO, EN LOS CAMPESINOS DE MORELOS SE PRESENTA EN EL DORSO POR CARGAR HACES DE CAÑA Y EN LOS PIES POR LA FALTA DE CALZADO. (1. 8. 22. 28. 30.)

EN CUANTO AL SEXO, ESTA ENFERMEDAD SE PRESENTA PRINCIPALMENTE EN EL HOMBRE, POSIBLEMENTE PORQUE CON SUS LABORES ESTA MAS EXPUESTO AL CONTAGIO, O BIEN, PORQUE ACUDEN CON MAYOR FRECUENCIA A CONSULTA. SIN EMBARGO; NO SON ARGUMENTOS SUFICIENTES PARA EXPLICAR LO OCURRIDO. REY HA REPORTADO QUE EN REGIONES AFRICANAS, LA MUJER SE EXPONE TANTO COMO EL HOMBRE AL MEDIO AMBIENTE Y ACUDE A CONSULTA CON LA MISMA FRECUENCIA QUE ESTE Y SIN EMBARGO PREDOMINA LA ENFERMEDAD EN EL SEXO MASCULINO, POR LO CUAL, AUNQUE NO ESTA BIEN ESCLARECIDO, SE CONSIDERA QUE PUEDE INTERVENIR UN FACTOR HORMONAL O DE RESISTENCIA, PRESENTE EN LA MUJER Y AUSENTE EN EL HOMBRE. DURANTE EL EMBARAZO ESTE FACTOR DISMINUYE, POR LO QUE EL MICETOMAS SE EXACERBA, AUNQUE VUELVE APARECER UNO O DOS MESES DESPUES DEL PARTO. (1. 22. 28. 43. 48.)

CON RESPECTO A LA EDAD, SE HA OBSERVADO QUE SE PRESENTA ESCASAMENTE EN LA NIEZ, CON UNA INSIDENCIA DE SOLO 5% ANTES DE LOS 15 AÑOS; MIEN---

TRAS QUE EN LOS JOVENES DE 16 A 30 AÑOS ALCANZA UN 40%; EN LOS ADULTOS--  
DE 31 A 45 AÑOS UN 35% Y UN 20% EN INDIVIDUOS CON MAS DE 45 AÑOS.

LA RESISTENCIA DEL HUESPED DEPENDE DE SU CAPACIDAD INMUNOLOGICA.---  
HAY POCOS ESTUDIOS SOBRE EL MECANISMO DE RESISTENCIA DEL HUESPED A LOS--  
ORGANISMOS PRODUCTORES DEL MICETOMA, ASI MISMO, SON ESCASOS LOS REPORTES  
SOBRE EL MECANISMO DE INDUCCION DEL MICETOMA, POR LO QUE AUN NO EXISTE--  
UN BUEN MODELO EXPERIMENTAL. (•)

EL PADECIMIENTO SE GENERA POR ALGUN TRAUMATISMO. LA PENETRACION DEL  
AGENTE ES POR CONTIGUEDAD HACIA EL TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO; SE CARAC--  
TERIZA POR PRESENTAR LESIONES INDOLENTES, COMENZANDO CON UN NODULO O PA--  
PULA, UNA FISTULA Y UNA PEQUEÑA DEFORMIDAD DE LA REGION; PUEDE ATRAVERZAR  
LA APONEUROSIS, LLEGAR A MUSCULO, PERIOSTIO Y HUESO. LOS ACTINOMICETOS--  
TIENEN GRAN PODER OSTEOLITICO, DESTRUYEN HUESOS CORTOS, COMO LOS DE LA--  
MANO. EL PIE Y LAS VERTEBRAS. SE PRODUCE ENTONCES PERIOSTITIS Y CAVIDA--  
DES LLAMADAS GEODOS (DIFERENTES SEGUN LA ESPECIE). PUEDEN LLEGAR HASTA--  
PULMON POR VIA HEMATOGENA O POR CONTIGUEDAD A PARTIR DE MICETOMA TORA--  
CICO. (1. 2. 18. 22. 27-29. 43, 45. 50. 55)

DE ACUERDO A VARIOS INVESTIGADORES (1. 25. 43. 57) LA LOCALIZACION--  
DEL MICETOMA PREDOMINA EN MIEMBROS INFERIORES, ESPECIALMENTE EN LA RE---  
GION PODALICA, EN UN PORCENTAJE INFERIOR ESTA EL MICETOMA EN LOS MIEM---  
BROS SUPERIORES Y RARAMENTE SE ENCUENTRA EN EL TRONCO Y CUELLO.

RESPECTO A LA MORFOLOGIA, EXISTE UNA GRAN VARIEDAD DE MICETOMAS----  
DISTINTOS POR SU TAMAÑO, FORMA, EXTENSION, GRADO DE AVANCE HACIA PLANOS--  
PROFUNDOS, OSEOS Y ARTICULACIONES, TIENEN UN ASPECTO CLINICO CARACTERIS--  
TICO.

PARA EL DIAGNOSTICO DEL MICETOMA, SE REALIZAN VARIOS PASOS CON EL--

FIN DE EVITAR CUALQUIER ERROR EN SU IDENTIFICACION, YA QUE SE PUEDE CONFUNDIR CON ENFERMEDADES TALES COMO FURUNCULOSIS, OSTEOMIELITIS, ESPOROTRICOSIS, CICATRICES QUELOIDES, TUBERCULOSIS, ETC. LOS PASOS FUNDAMENTALES O-RUTINARIOS A SEGUIR EN EL LABORATORIO SON LOS SIGUIENTES: ESTUDIO DERMATOLOGICO, ESTUDIO MEDICO GENERAL, EXAMEN DIRECTO, CULTIVO Y PRUEBAS BIOQUIMICAS DEL AGENTE ETIOLOGICO, ESTUDIO HISTOPATOLOGICO, ESTUDIO RADIOLOGICO, BIOMETRIA HEMATICA, QUIMICA SANGUINEA Y EXAMEN GENERAL DE ORINA. (1.3.10.15.20.22.25.30)

#### GRANO ACTINOMICETICO

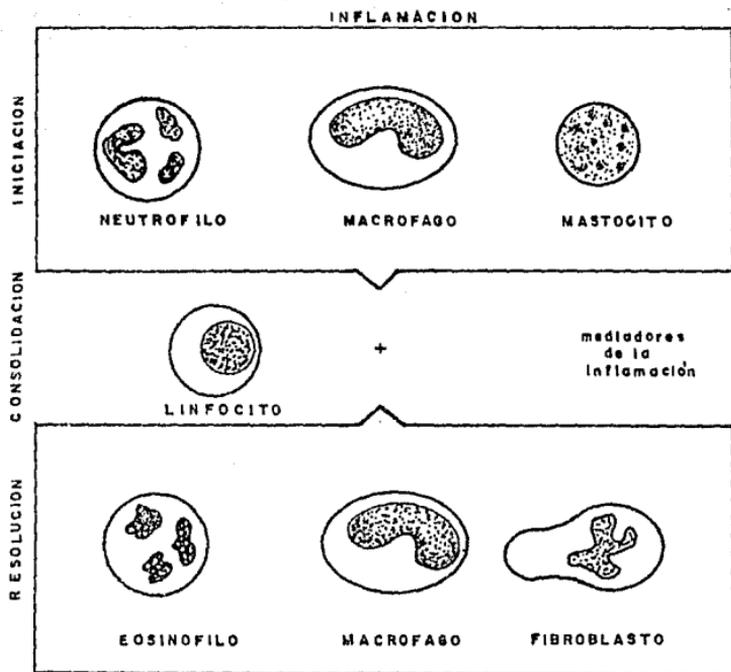
LA FORMA PARASITARIA DEL MICETOMA SE ENCUENTRA EN EL LLAMADO "GRANO"; ESTA ASOCIADO CON UN INFILTRADO GRANULOMATOSO CRONICO Y NUMEROSOS MICROABCESOS, EN DONDE SE LES PUEDE ENCONTRAR JUNTO CON CELULAS GIGANTES RODEADOS DE PUS, UN NUMERO VARIABLE DE MACROFAGOS, LINFOCITOS Y LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES (PMN). LOS ABCESOS, TIENDEN A RAMIFICARSE PRODUCIENDO FISTULAS EN LA PIEL, LAS CUALES DRENAN DE MANERA CRONICA.

(1.10.15.22.25.27.30.41-43)

EL GRANO DE Nocardia brasiliensis PRESENTA DOS ZONAS, UNA CENTRAL CONSTITUIDA POR UNA MADEJA DE FILAMENTOS SIN CEMENTO INTERSTICIAL Y UNA PERIFERICA FORMADA POR FILAMENTOS MODIFICADOS, RODEADOS DE MATERIAL ELECTRODENSO, EN DIFERENTES ESTADIOS FAGOCITADOS POR PMN. LA REACCION INFLAMATORIA QUE RODEA AL GRANO ES LA DE UN GRANULOMA DE CUERPO EXTRAÑO, EN DONDE SE PUEDEN PRODUCIR LAS CLAVAS QUE SE ENCUENTRAN EN CONTACTO CON LOS PMN. (41) SE CREE QUE LA PRODUCCION DE GRANULOS CON O SIN CLAVAS VARIA DE UNA CEPA A OTRA, ES INDEPENDIENTE DE LA PATOGENICIDAD Y ES FUNDAMENTALMENTE ORIGINADO POR EL GRANO. (1.25.27)

#### FLORA MICROBIANA ASOCIADA AL GRANO

LAS BACTERIAS QUE SE ASOCIAN AL MICETOMA VARIAN SEGUN LOS AGENTES-- CAUSALES DE ESTOS. EL TIEMPO DE EVOLUCION, DESCUIDO Y TRATAMIENTOS DE-- FECTUOSOS. ESTAS INFECCIONES CRONICAS SEGURAMENTE MODIFICAN LAS CONDI-- CIONES LOCALES DE LA INFECCION MICOTICA. ES DIFICIL ENCONTRAR UN CASO DE MICETOMA QUE TENIENDO LESIONES GRANULOMATOSAS ABIERTAS Y FISTULIZADAS,-- NO TENGA COMPLICACION CON OTROS MICROORGANISMOS, ESTO ORIGINA A LA VEZ-- EN GRAN PARTE EL MAL ESTADO GENERAL DEL PACIENTE (PALIDEZ, ADELGAZAMIENTO, ANEMIA). LOS GERMENES QUE PUEDEN ESTAR ASOCIADOS SON, POR EJEMPLO,-- Staphylococcus aureus, Pseudomona sp Y ENTEROBACTERIAS. «33»



**FIG . 1**

## ASPECTO INMUNOLOGICO

### I N F L A M A C I O N

LA INFLAMACION CONSTITUYE UNA DEFENSA IMPORTANTE DEL ORGANISMO ANTE UNA AGRESION EXTERNA, Y DESEMPEÑA UN PAPEL PRIMORDIAL EN LA CURACION DE LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS. (20) ES UNA REACCION NO ESPECIFICA DEL ORGANISMO; SUS SINTOMAS SON SIGNOS DE LA LUCHA ENTRE LAS CELULAS MESODERMICAS Y LOS MICROORGANISMOS, LA CUAL SE MANIFIESTA POR UNA ACUMULACION DE CELULAS Y FLUJO SANGUINEO. (21, 22, 23) LA PRESENCIA Y MULTIPLICACION DE LOS MICROORGANISMOS, ASI COMO DE SUSTANCIAS EXTRANAS PARA EL ORGANISMO, PRODUCEN UNA RESPUESTA INFLAMATORIA TENDIENTE A IMPEDIR LA INVACION DEL AGENTE AGRESOR. (24)

LA INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS, ESTA CONSIDERADA COMO UN MECANISMO DE DEFENSA CENTRAL DEL HUESPED CONTRA ALGUNAS MICOSIS SISTEMICAS, EN DONDE LOS NEUTROFILOS COMPRENDEN LA RESPUESTA INICIAL INFLAMATORIA DE LOS ORGANISMOS AFECTADOS. (FIG. 1)

LA REACCION INFLAMATORIA AGUDA CON NEUTROFILOS, PUEDE SER EL PRINCIPAL FACTOR QUE LIMITA LA PROPAGACION DE MUCHAS INFECCIONES FUNGICAS. (17, 43)

LA INFLAMACION ESTA CARACTERIZADA POR EVENTOS VASCULARES COMO: DILATACION DE VASOS SANGUINEOS CON AUMENTO EN EL FLUJO SANGUINEO, AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR Y DIAPEDESIS DE PMN. (25) (FIG. 2)

DENTRO DEL PROCESO DE DIAPEDESIS SE OBSERVAN CUATRO FENOMENOS DE MAYOR IMPORTANCIA: MARGINACION Y PAVIMENTACION, MIGRACION, QUIMIOTAXIS, Y FAGOCITOSIS. (FIG. 3)

### M A R G I N A C I O N Y P A V I M E N T A C I O N

VASODILATACION



INC. PERM. CAPILAR



CONTRACCION M. LISA

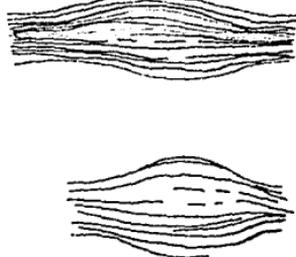


FIG. 2

LOS LEUCOCITOS PMN QUE NORMALMENTE FLUYEN EN LA SANGRE, AL SOBREVENIR CAMBIOS EN LA PERMEABILIDAD VASCULAR, SE ADHIEREN A LAS CELULAS DE LA BARRERA ENDOTELIAL. (7-24-44)

#### M I G R A C I O N

CUANDO LOS LEUCOCITOS SE ADHIEREN A LA SUPERFICIE DE LOS TEJIDOS,-- POSEEN UNA ACTIVIDAD AMEBOIDE PROPIA, LA CUAL LES PERMITE FORMAR PSEUDOPODOS, CON ELLOS LOS LEUCOCITOS ATRAVIEZAN LAS CELULAS ENDOTELIALES A TRAVES DE LAS UNIONES INTERENDOTELIALES, SE ENCUENTRAN CON LA MEMBRANA-BASAL Y LLEGAN A OCUPAR EL SITIO EXTRAVASCULAR. (7-14-24-26-26-27)

#### Q U I M I O T A X I S

ES LA CAPACIDAD DE LAS CELULAS MOVILES PARA RECONOCER Y RESPONDER-- A UN GRADIENTE ADECUADO CON MIGRACION DIRECCIONAL. (21)

LAS CELULAS QUE RESPONDEN PRIMORDIALMENTE A ESTE GRADIENTE SON LOS-PMN, INCLUYENDO NEUTROFILOS, BASOFILOS Y EOSINOFILOS.

LOS QUIMIOATRAYENTES, TAMBIEN LLAMADOS AGENTES QUIMIOTACTICOS O--- QUIMIOTAXINAS, CONSISTEN EN AGENTES EXOGENOS Y ENDOGENOS. LOS PRIMEROS,-- SON PEPTIDOS QUIMIOTACTICOS, SON PRODUCIDOS POR DIVERSAS BACTERIAS O SUS ANALOGOS SINTETICOS, POR EJEMPLO EL LLAMADO PEPTIDO FORMIL-METIONIL- --- LEUCIL-FENIL-ALANINA. BIOLOGICAMENTE SON MAS IMPORTANTES LOS FACTORES--- QUIMIOTACTICOS ENDOGENOS FORMADOS POR ALGUN PRECURSOR DEL ORGANISMO, LOS FACTORES QUIMIOTACTICOS DERIVADOS DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO, SON DESDE EL PUNTO DE VISTA BIOLOGICO Y CLINICO, LOS MAS IMPORTANTES, PARTICULAR-- MENTE EL C5a. (7-9-20-21-24-25)

LOS PMN CONTIENEN RECEPTORES PARA MUCHOS QUIMIOATRAYENTES OLIGOPEP-

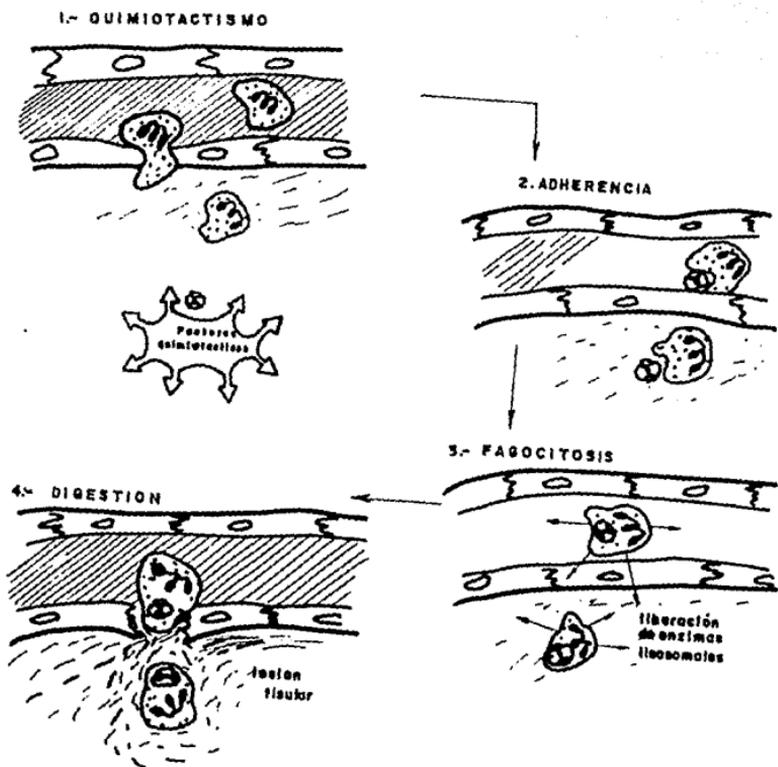


FIG. 3

TIDOS SINTETICOS. EL MECANISMO MAS ESTUDIADO HA SIDO EL DE LA UNION DE--  
N-FORMIL-METIONIL-LEUCIL-FENIL-ALANINA, A SU RECEPTOR EN EL NEUTROFILO.

ESTOS RECEPTORES TIENEN UNA ALTA AFINIDAD APARENTE, Y ESTAN ASOCIA--  
DOS CON EL CITOESQUELETO DE LA CELULA. LA AFINIDAD DE fMET-LEU-FENIL PA--  
RA SU RECEPTOR PUEDE INFLUIR LA CINETICA DE UNION, ASI COMO LA DURACION--  
DE ESTA. (26. 11. 83)

LA INTERACCION DEL ESTIMULANTE (LIGANDO) CON SU RECEPTOR, INICIA---  
UNA SERIE DE EVENTOS CELULARES COMO SON: INCREMENTO EN EL METABOLISMO---  
OXIDATIVO DE LA GLUCOSA; MAYOR CONSUMO DE OXIGENO; GENERACION DEL ANION--  
SUPEROXIDO; EXOCITOSIS DE GRANULOS; CAMBIO EN LA FORMA CELULAR; INCRE---  
MENTO EN SU CAPACIDAD DE ADHERENCIA; MIGRACION DIRIGIDA (QUIMIOTAXIS);--  
FAGOCITOSIS Y VARIAS REACCIONES BIOQUIMICAS INTERMEDIARIAS. (14) (FIG. 4)

. LOS FACTORES QUIMIOTACTICOS INDUCEN LA LOCOMOCION EN TRES ETAPAS:--  
UN MECANISMO DE RECONOCIMIENTO; LA TRANSMISION DE LA SÉNAL A TRAVES DE--  
LA MEMBRANA (TRASLOCACION) Y MECANISMO EFECTOR.

#### 1) MECANISMO DE RECONOCIMIENTO

LOS FACTORES QUIMICOS COMO EL PEPTIDO FORMIL-METIONIL, CUANDO SE U--  
NEN CON UN RECEPTOR ESPECIFICO EN LA MEMBRANA CELULAR INDUCEN LA RES---  
PUESTA DE LOS NEUTROFILOS. ESTA INTERACCION PRODUCE UNA RAPIDA PENETRA--  
CION DEL PEPTIDO, DESACTIVANDO LOS SITIOS DE UNION. (7. 84) LA HIDROLI--  
SIS DEL FORMIL-METIONIL ES UNA ETAPA OBLIGATORIA EN LA INDUCCION DEL MO--  
VIMIENTO DIRECTO DE LAS CELULAS; SI NO SE REALIZARA SE INHIBIRIA LA QUI--  
MIOTAXIS (QXT). (81)

#### 2) TRASLOCACION

CUANDO SE INICIA LA UNION DEL QUIMIOATRAYENTE, A DISTINTOS RECEPT--

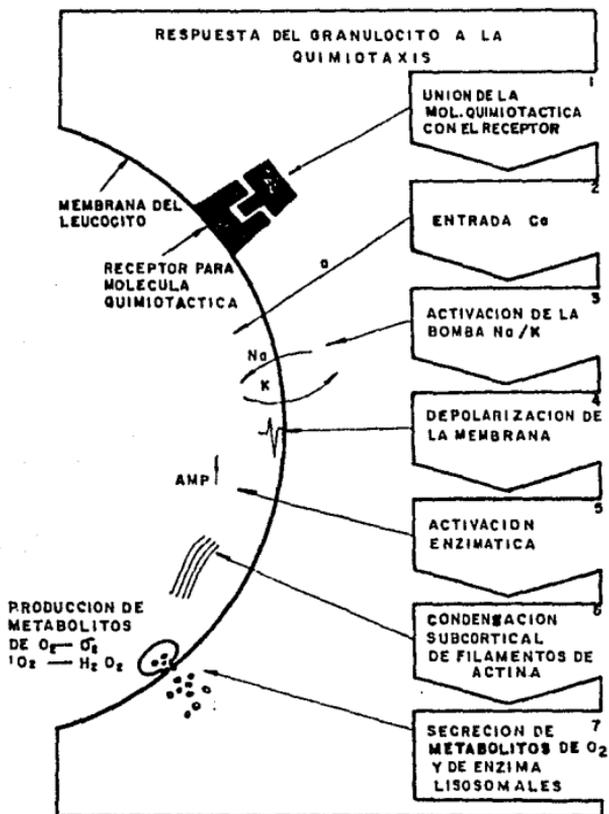


FIG. 4

TORES ESPECIFICOS DE LA MEMBRANA PLASMATICA DE LOS LEUCOCITOS, SE ALTERA EL POTENCIAL TRANSMEMBRANA Y SE ACTIVA EL FLUJO DE IONES. LA SIGUIENTE-- ETAPA DEL PROCESO METABOLICO, LLEVA A UN NUEVO ARREGLO DE ELEMENTOS CI-- TOESQUELETICOS, QUE SE MANIFIESTAN POR LA ORIENTACION Y MIGRACION DE LAS CELULAS HACIA EL GRADIENTE DEL QUIMIOATRAYENTE. (14-84)

LA HIPOTESIS DEL MODELO IONICO EN LA ORIENTACION DE LOS LEUCOCITOS-- EN LA QUIMIOTAXIS, ES QUE LA INTERACCION DEL FACTOR QUIMICO CON LA MEM-- BRANA DEL LEUCOCITO PROVOCA LA ENTRADA DE Ca Y POSIBLEMENTE Na, PRODU-- CIENDO DESPOLARIZACION MEMBRANAL. EL AUMENTO DE CALCIO IONIZADO (Ca<sup>+</sup>)-- ES IMPORTANTE PARA LA FUNCION DE LOS MICROFILAMENTOS DE LA CELULA, YA--- QUE INCREMENTA LA PERMEABILIDAD DE K, PRODUCIENDO LA HIPERPOLARIZACION-- MEMBRANAL. UNA SALIDA DE K ACOMPAÑADO POR SALIDA DE H<sub>2</sub>O, PUEDE CAUSAR--- UNA CONTRACCION LOCAL DE LA CELULA E INVOLUCRAR SU ORIENTACION. (17-28) -- EL INCREMENTO DE Ca CITOPLASMATICO ES UNA RAPIDA RESPUESTA QUE PRECEDE-- AL PROCESO DE DEGRANULACION LISOSOMAL, GENERACION DE ANION SUPEROXIDO--- (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) Y AGREGACION. (17-28-31)

#### MRCANISMO EFECTOR

EL MOVIMIENTO DE LOS LEUCOCITOS DEPENDE DE UNA CAPA PERIFERICA CI-- TOPLASMATICA QUE TIENE PROPIEDADES DE FLUIDEZ, ELASTICIDAD, EXTENSIBILI-- DAD Y CONTRACTILIDAD. (17)

LA ADHESION AL RECEPTOR, DISPARA LA MIGRACION NEUTROFILICA DIREC--- CIONAL (QTX) Y LA MIGRACION AL AZAR, SE ALTERA EL POTENCIAL TRANSMEMBRA-- NA Y SE PRODUCE COMO CONSECUENCIA, UNA ELONGACION POLARIZADA DE LA CELU-- LA CON UN BORDE ANTERIOR AMPLIO LLAMADO LAMELIPODO Y OTRO MAS PEQUEÑO--- POSTERIOR LLAMADO UROPODO, EN ESTE ULTIMO SE LOCALIZAN LOS GRANULOS DE--

LA CELULA. (84.87)

LA ORIENTACION NEUTROFILICA EN QUIMIOTAXIS INCLUYE LA ORIENTACION-- DEL NUCLEO, CENTRIOLO, MICROTUBULOS Y MICROFILAMENTOS DE ACTINA, HACIA-- UNA "ORILLA" DE LA CELULA GENERANDO UNA REGION DEL PROTOPLASMA DE MAYOR-- DENSIDAD; PARA FACILITAR LAS DESCRIPCIONES SUBSECUENTES SE HARA REFEREN-- CIA A ESTA AREA COMO "PARTE DELANTERA" DE LA CELULA.

LOS MICROFILAMENTOS SE PUEDEN OBSERVAR EN LA PARTE DELANTERA DE LA-- CELULA, EL CENTRIOLO SE MUEVE EN LA POSICION CORRESPONDIENTE EN FRENTE-- DEL NUCLEO Y LOS MICROTUBULOS ALREDEDOR DE ESTE, EXTENDIENDOSE PERIFE-- RICAMENTE HACIA LA SUPERFICIE DE LA CELULA.

EL MOVIMIENTO DE LOS LEUCOCITOS INVOLUCRA LAS SIGUIENTES ETAPAS:--- EXTENSION, FLUJO Y CONTRACCION DE ORGANELOS FUERA DEL CITOPLASMA.

LA EXTENSION ES LA EXPANSION DEL CITOPLASMA CORTICAL QUE RESULTA--- POR EL CRECIMIENTO DE POLIMEROS DE ACTINA FORMANDO UNA RED ORTOGONAL RA-- MIFICADA.

EL FLUJO OCURRE CUANDO LOS FILAMENTOS DE ACTINA SE DESAMBLAN Y ROM-- PEN. EL ENSAMBLAJE Y FRAGMENTACION DE LOS FILAMENTOS DE ACTINA ES CON--- TROLADO POR PROTEINAS REGULADORAS ENTRE LAS QUE SE ENCUENTRAN LA PROFI-- LINA, LA ACUMENTINA Y LA GELSOLINA.

LA CONTRACCION DE LA RED DE ACTINA ES REGULADA POR LAS MOLECULAS DE MIOSINA, ORGANIZADAS COMO AGREGADOS QUE MUEVEN EL FILAMENTO DE ACTINA--- PROBABLEMENTE POR MECANISMOS ENERGETICOS, ESTO ES AUN DESCONOCIDO.

LOS MICROFILAMENTOS DE ACTINA PROPORCIONAN EL SOSTEN ESTRUCTURAL,-- MIENTRAS QUE, LOS MICROTUBULOS SON IMPORTANTES PARA EL GIRO O VIRAJE--- (ORIENTACION) PRECISO DE LOS LEUCOCITOS Y PARA MANTENER LA POLARIDAD DEL MOVIMIENTO CELULAR. (9.14.21.28.84.86.87) (FIG. 5)

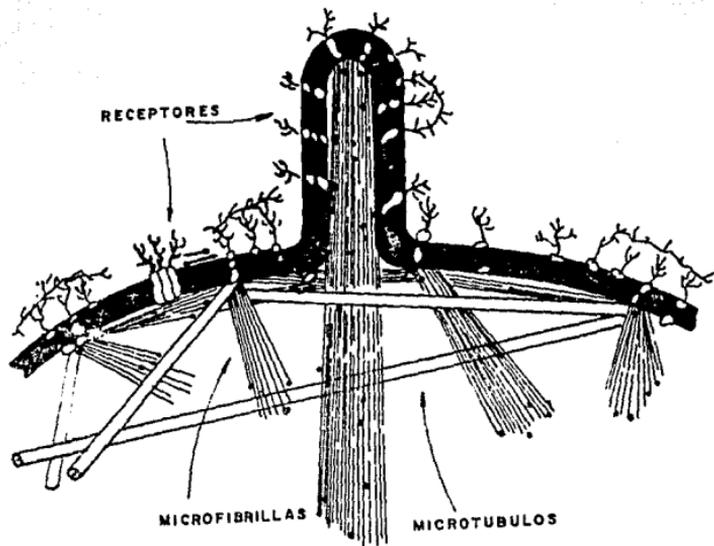


FIG . 5

LA MOVILIDAD QUIMIOTACTICA, LA CAPACIDAD DE ADHERENCIA A SUPERFICIES, LA ENDOCITOSIS, EL DESPLAZAMIENTO Y LA FUSION LISOSOMAL, SON FENOMENOS QUE DE ALGUNA MANERA DEPENDEN DE LA ACTIVIDAD DE LAS ESTRUCTURAS CONTRACTILES DE UNA CELULA, COMO SON LOS MICROFILAMENTOS Y LOS MICROTUBULOS. (46)

### FAGOCITOSIS

CUANDO UNA PARTICULA SE UNE A LA SUPERFICE DE UN LEUCOCITO Y COMIENZA LA ENVAGINACION, SE INICIAN UNA SERIE DE MECANISMOS QUE TIENEN LA FINALIDAD DE ELIMINAR EL AGENTE EXTRAÑO. ESTE FENOMENO SE FACILITA CUANDO LA PARTICULA SE ENCUENTRA OPSONIZADA. LA OPSONIZACION O FORRAMIENTO, ES EL PROCESO MEDIANTE EL CUAL LOS MICROORGANISMOS O PARTICULAS EXTRANAS SE VUELVEN MAS SUSCEPTIBLES PARA SU INGESTION POR LAS CELULAS FAGOCITICAS. LA OPSONIZACION PUEDE OCURRIR POR TRES MECANISMOS:

CIERTOS ANTICUERPOS ESPECIFICOS COMO IgG1 E IgG3 POR SI SOLOS PUEDEN ACTUAR COMO OPSONINAS. EL FAGOCITO TIENE RECEPTORES Fc, MIENTRAS QUE LA PARTE Fab DE LA INMUNOGLOBULINA SE UNE A LA BACTERIA, COMPLETANDO ASI UN PUENTE ENTRE LA BACTERIA Y EL FAGOCITO.

ALGUNOS ANTICUERPOS ESPECIFICOS ACTIVAN EL COMPLEMENTO (C') POR LA VIA CLASICA FORMANDOSE C3b, EL CUAL PUEDE SERVIR COMO UNION ENTRE EL FAGOCITO Y LA BACTERIA.

LA OPSONIZACION PUEDE SER INESPECIFICA, POR LA ACTIVACION DEL C' EN LA VIA ALTERNA, EN CUYO CASO TAMBIEN SE FORMA C3b.

UNA VEZ QUE LA PARTICULA HA SIDO OPSONIZADA, LA MEMBRANA DEL NEUTROFILO COMIENZA A MOVERSE ALREDEDOR DE ESTA, PARA LO CUAL EL FAGOCITO UTILIZA MICROFILAMENTOS DE ACTINA Y MIOSINA, EN UN PROCESO SEMEJANTE A--

LA ACTIVACION DE LA RESPUESTA QUIMIOTACTICA, EN DONDE SE FORMA UNA VESICULA FAGOCITICA O FAGOSOMA, LA CUAL SE DIRIGE HACIA EL CENTRO DE LA CELULA. (7.21.24.26.47.88)

TODOS LOS FAGOCITOS INVOLUCRADOS EN LA MUERTE DE LOS MICROORGANISMOS CONTIENEN ENZIMAS MICROBICIDAS Y ENZIMAS DIGESTIVAS-HIDROLITICAS, ASI COMO OTRAS ESTRUCTURAS CITOPASMATICAS U ORGANELOS CONOCIDOS COMO LISOSOMAS. SE HA DEMOSTRADO QUE LOS PMN HUMANOS CONTIENEN DOS TIPOS DE ESTAS ESTRUCTURAS, QUIMICAMENTE DIFERENTES DURANTE SU FORMACION DENTRO DE LOS PMN PRECURSORES EN LA MEDULA OSEA, LOS GRANULOS PRIMARIOS O AZUROFILOS Y LOS GRANULOS SECUNDARIOS O ESPECIFICOS; LOS GRANULOS PRIMARIOS CONTIENEN LA ENZIMA MIELOPEROXIDASA (MPO), HIDROLASAS ACIDAS, PROTEASAS-NEUTRAS, PROTEINAS CATIONICAS ANTIBACTERIANAS Y LISOZIMA (MURAMIDASA); MIENTRAS QUE LOS GRANULOS ESPECIFICOS CONTIENEN LACTOFERRINA Y DOS TERCERAS PARTES DE LISOZIMA. (26.47.91.94)

A MEDIDA QUE SE FORMA EL FAGOSOMA, LOS GRANULOS QUE SE APROXIMAN A EL, SE FUSIONAN CON ESTA VACUOLA Y SE FORMA EL FAGOLISOSOMA, LA SUBSECUENTE LIBERACION DEL CONTENIDO DE LOS GRANULOS DENTRO DEL FAGOSOMA, ES UN PROCESO LLAMADO DEGRANULACION. (21.47) (FIG. 6)

POSTERIORMENTE SE INICIAN VARIOS MECANISMOS PARA DESTRUIR A LA PARTICULA INGERIDA. ESTOS MECANISMOS SE PUEDEN INCLUIR EN DOS GRANDES PROCESOS O EVENTOS, LOS MECANISMOS OXIDATIVOS Y LOS MECANISMOS INDEPENDIENTES DEL OXIGENO. LOS MECANISMOS DEPENDIENTES DEL OXIGENO SE DIVIDEN A VEZ EN: a) SISTEMAS DEPENDIENTES DE LA ENZIMA MPO Y b) SISTEMAS INDEPENDIENTES DE LA ENZIMA MPO.

**ESTALLIDO RESPIRATORIO. MECANISMOS OXIDATIVOS DEPENDIENTES DE LA MPO.**

FAGOCITOSIS POR UN POLIMORFONUCLEAR

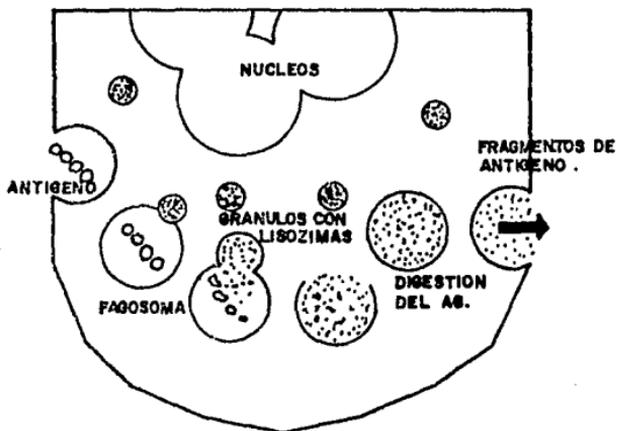


FIG. No. 6

EL ESTALLIDO RESPIRATORIO COMPRENDE UNA SERIE DE MECANISMOS DEPENDIENTES DE LA MPO, EN DONDE LA GENERACION DE PRODUCTOS ALTAMENTE TOXICOS POR LA REDUCCION DEL OXIGENO, SON EN GRAN PARTE INACTIVADOS EN LA FAGOCITOSIS, QUE EN CONJUNTO JUEGAN UN PAPEL SUMAMENTE IMPORTANTE EN LA DESTRUCCION DE LOS MICROORGANISMOS. EN ESTE SISTEMA DE DEFENSA CELULAR ES RELEVANTE UN INCREMENTO EN EL CONSUMO DE OXIGENO Y DE GLUCOSA. TAMBIEN LA PRODUCCION DE ANION SUPEROXIDO  $O_2^-$  Y EL FEROXIDO DE HIDROGENO  $H_2O_2$  AUMENTA DE MANERA CONSIDERABLE LO CUAL SE CARACTERIZA POR LA EMISION DE LUZ MEDIBLE. (21, 47)

EL SISTEMA MEDIADO POR LA MPO JUEGA UN PAPEL MUY IMPORTANTE EN LA DESTRUCCION EFICIENTE DE LOS MICROORGANISMOS. LA MPO ES UNA ENZIMA HEMOCON UN PESO MOLECULAR APROXIMADO DE 150 KD Y SE ENCUENTRA EN LOS GRANULOS PRIMARIOS (AZUROFILOS). UTILIZA EL  $H_2O_2$  COMO SUSTRATO PARA OXIDAR IONES HALURO FORMANDO HIPOHALURO QUE FUNCIONA COMO UN PODEROSO OXIDANTE. (12, 21, 24, 52)

EL MECANISMO DEL METABOLISMO OXIDATIVO ES EL SIGUIENTE:

- 1) SUBSECUENTEMENTE A LA ESTIMULACION DE LA MEMBRANA, EL  $O_2$ , SUFRE UNA REDUCCION A  $O_2^-$ , ESTA REACCION ES CATALIZADA POR NADPH-OXIDASA USANDO COMO SUSTRATO A NADPH PARA LA TRANSFERENCIA DE UN ELECTRON.
- 2) EL  $O_2$  ES REDUCIDO ADEMAS POR DISMUTACION ESPONTANEA A  $H_2O_2$ .
- 3) LA MPO ES DEPOSITADA DENTRO DE LA VACUOLA FAGOCITICA, DONDE PUEDE CATALIZAR REACCIONES MICROBICIDAS USANDO  $H_2O_2$  E IONES HALURO COMO SUSTRATOS; ESTAS REACCIONES PUEDEN LLEVAR A HALOGENACION DE PROTEINAS CELULARES Y MICROBIANAS.

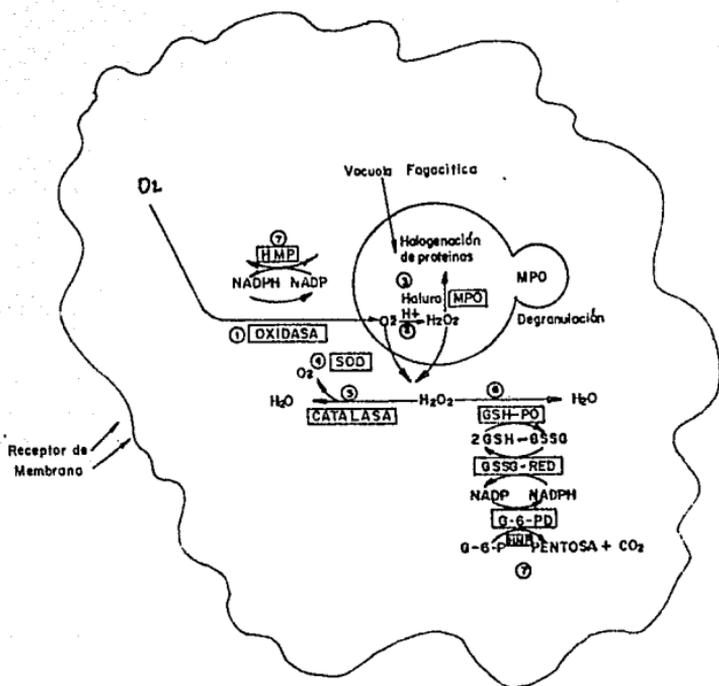


Fig. No. 7

- 4) EL  $O_2^-$  QUE SE ESCAPA DE LA VACUOLA FAGOCITICA, ES REDUCIDO A  $H_2O_2$ , POR LA ENZIMA SUPEROXIDO DISMUTASA (SOD).
- 5) EL  $H_2O_2$  ES REDUCIDO POR UNA CATALASA A  $O_2$  Y  $H_2O$ ; PARTE DEL  $O_2$  PUEDE SER UTILIZADO EN REACCIONES MICROBICIDAS.
- 6) LA GLUTATION-PEROXIDASA (GSH-PO), CATALIZA NADPH COMO SUSTRATO PARA REDUCIR GLUTATION OXIDADO (GSSG).
- 7) LA FORMACION DE NADPH POR LA OXIDACION DE LA GLUCOSA EN LA RUTA DE HEXOSA MONOFOSFATO, ES ESTIMULADA POR NADP QUE SE PRODUCE SUBSECUENTEMENTE DURANTE LA REDUCCION DE GLUTATION OXIDADO (GSSG POR MEDIO DE LA GSH-RED. (FIG. 7)

EN RESUMEN; EL ESTALLIDO RESPIRATORIO SIGNIFICA LA ACTIVACION COORDINADA DE MECANISMOS DE DESTRUCCION DEPENDIENTES DEL OXIGENO CON LA FARTIGIPACION DE VIAS METABOLICAS, PARA PROVEER DE LOS SUSTRATOS NECESARIOS A ESTAS REACCIONES, ASI COMO LA ACTIVACION DE MECANISMOS DE AUTOPROTECCION. (13.47)

LOS MICROORGANISMOS POSEEN SITIOS SUSCEPTIBLES AL ATAQUE OXIDATIVO, COMO SE MUESTRA EN EL SIGUIENTE CUADRO.

SITIO	CONSECUENCIA
A) ENLACES DE CARBONO INSATURADOS.	PERDIDA DE LA FUNCION DE LA MEMBRANA.
1) FORMACION DE GRUPOS CARBONILO: ALDEHIDOS, CETONAS, AC. ORGANICOS.	
2) PEROXIDACION DE LIPIDOS.	
B) GRUPOS SULFHIDRILOS.	PERDIDA DE LA FUNCION DE ENZIMAS QUE CONTIENEN GRUPOS -SH.
C) GRUPOS AMINO.	REACCIONES DE DESCARBOXILACION.
1) FORMACION DE CLORAMIDAS.	ROMPIMIENTO DE LOS ENLACES PEPTIDICOS. PERDIDA DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA.

- |   |  |
|---|--|
| D) ACIDOS NUCLEICOS.                                | REACCIONES DE OXIDACION SECUNDA--<br>RIA. ROMPIMIENTO CON PERDIDA DE--<br>LA CAPACIDAD DE REPLICACION. |
| E) SITIO ACTIVO DE ENZIMAS HEMO.                    | PERDIDA DE LA ACTIVIDAD DE OXIDO-<br>REDUCTASA.  |
| F) REDUCCION DE LOS NUCLEOTIDOS DE<br>PIRIDINA.     | PERDIDA DEL PODER REDUCTOR DE LAS<br>CELULAS.  |
| G) DISMINUCION EN LA RELACION:<br>NAD(P)H : NAD(P). | INHIBICION EN LA BIOSINTESIS DE--<br>LIPIDOS. ('47')   |

#### SISTEMAS INDEPENDIENTES DE LA ENZIMA MIELOPEROXIDASA (MPO)

EXISTEN CUATRO SISTEMAS DEPENDIENTES DEL OXIGENO EN AUSENCIA DE MPO

- 1) PEROXIDO DE HIDROGENO (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). CUANDO SE ENCUENTRA EN ALTAS-  
CONCENTRACIONES, TIENE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DIRECTA.
- 2) ANION SUPEROXIDO (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). ES UN OXIDANTE BIOLÓGICO PERJUDI-  
CIAL, QUE TIENE UN EFECTO TOXICO SOBRE LOS MICROORGANISMOS.  
EL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> FORMADO A PARTIR DE O<sub>2</sub><sup>-</sup>, TIENE UN MAYOR POTENCIAL  
GERMICIDA CUANDO SE UTILIZA COMO UN COMPONENTE MEDIADO POR-  
LA MPO. ES EL DERIVADO DEL O<sub>2</sub> QUE TIENE LA VIDA MAS LARGA,-  
PERO POR SI SOLO EL O<sub>2</sub><sup>-</sup> ES UN BACTERICIDA DEBIL.
- 3) OXIGENO UNICO O SINGLETE DE OXIGENO ('O<sub>2</sub>). ES POSIBLE QUE--  
ESTE RADICAL APAREZCA COMO PRODUCTO INTERMEDIARIO EN LA----  
DISMUTACION ESPONTANEA DEL O<sub>2</sub><sup>-</sup>. NO SE LE PUEDE ASIGNAR---  
TOTALMENTE UN PAPEL EN LA DESTRUCCION DE LOS MICROORGANIS--  
MOS POR LOS FAGOCITOS, PORQUE LA MAYOR PARTE DEL 'O<sub>2</sub> RECO--  
GIDO NO ES ESPECIFICO, ES UNA MOLECULA EFECTORA EN LA DES--  
TRUCCION DE LOS MICROORGANISMOS EN EL SISTEMA DEPENDIENTE--  
DE O<sub>2</sub>, QUE SE LLEVA ACABO DIRECTAMENTE CON LA ACCION DE LA-

MPO O EN AUSENCIA DE ELLA.

- 4) RADICAL HIDROXILO ( $\text{OH}\cdot$ ). SE FORMA POR LA INTERACCION DE  $\text{H}_2\text{O}_2$  Y  $\text{O}_2^-$ , ES UNA ESPECIE OXIDANTE MUY INESTABLE QUE REACCIONA CASI INSTANTANEAMENTE. SU PAPEL AUN NO ESTA BIEN ESTUDIADO. (12.21.26.31.44.47)

#### MECANISMOS INDEPENDIENTES DEL OXIGENO

LOS FAGOCITOS TAMBIEN DESTRUYEN A CIERTOS MICROORGANISMOS BAJO CONDICIONES ANAEROBIAS POR EJEMPLO, Pseudomona aeruginosa, O Candida parapsilosis; O PUEDEN SER DANADOS EFICAZMENTE PERO SIN LLEGAR A LA DESTRUCCION POR LOS FAGOCITOS, TAL ES EL CASO DE MUCHOS MICROORGANISMOS CATALASA POSITIVA, ENTRE LOS QUE PUDIERAMOS MENCIONAR A C. albicans, ESTAFILOCOCOS, ENTEROBACTERIAS. ETC.

ESTO INDICA QUE EXISTE UN MECANISMO MICROBICIDA QUE NO DEPENDE DEL  $\text{O}_2$ , Y QUE LAS DIFERENTES ESPECIES VARIAN EN SU SUSCEPTIBILIDAD A ESOS FACTORES. ENTRE ESTOS MECANISMOS DE ENCUENTRAN:

- 1) LA ACIDIFICACION DEL MEDIO EN EL FAGOSOMA: DURANTE LA FAGOCITOSIS LA CONCENTRACION DEL ION HIDROGENO EN LA VACUOLA DIGESTIVA--CELULAR (FAGOSOMA) AUMENTA. EL pH ESTIMADO EN LA VACUOLA FAGOCITICA ES DE 3 A 6 DEPENDIENDO DE LA ESPECIE EN ESTUDIO. LA ACIDIFICACION DE LA VACUOLA FAGOCITICA, FACILITA LAS REACCIONES MICROBICIDAS POR DOS MECANISMOS:
  - A) ALGUNAS BACTERIAS SON DESTRUIDAS POR ACIDOS ORGANICOS, EN MEDIO ACIDO O POR ACIDOS LIPOFILICOS.
  - B) LA ACIDIFICACION PUEDE OPTIMIZAR LA FUNCION DE OTRAS ENZIMAS ANTIMICROBIALES ENCONTRADAS EN EL FAGOSOMA, ESTAS

ULTIMA ES LA MAS IMPORTANTE.

- 2) LISOZIMA: ESTA ENZIMA SE ENCUENTRA EN GRANULOS PRIMARIOS COMO EN SECUNDARIOS. HIDROLIZA LA PARED BACTERIANA, ESPECIFICAMENTE EL ENLACE  $\beta(1-4)$  GLICOSIDICO, QUE UNE AL ACIDO N-ACETIL MURAMICO CON N-ACETIL GLUCOSAMINA EN EL PEPTIDOGLICANO.
  - 3) PROTEINAS CATIONICAS DE LOS GRANULOCITOS: SE ENCUENTRAN EN LOS GRANULOS AZUROFILOS DE NEUTROFILOS. SON PROTEINAS RICAS EN ARGININA CON ACCION BACTERICIDA PARA DIFERENTES ESPECIES BACTERIANAS; TAMBIEN SE HA DEMOSTRADO QUE TIENEN ACTIVIDAD FUNGICIDA. SON MAS ACTIVAS A pH NEUTRO SE FIJAN A LA BACTERIA DENTRO DEL FAGOSOMA Y DANAN LAS BARRERAS DE LA MEMBRANA MICROBIANA.
  - 4) LACTOFERRINA: PROVIENE DE GRANULOS ESPECIFICOS. POSEE UNA ALTA AFINIDAD POR EL HIERRO, POR LO QUE A ALTAS CONCENTRACIONES PUEDE INHIBIR EL CRECIMIENTO BACTERIANO POR COMPETENCIA CON LOS MICROORGANISMOS POR EL HIERRO.
  - 5) PROTEASAS: SON ACTIVAS A pH NEUTRO. JUEGAN UN PAPEL IMPORTANTE EN LA DESTRUCCION TISULAR EN LA INFLAMACION. EN SISTEMAS DE CELULAS LIBRES PUEDEN ACTUAR COOPERATIVAMENTE CON LA LISOZIMA. EL PAPEL DE LAS PROTEASAS PUEDE CONCERNIR A DIGESTION POST-FAGOCITICA, MAS QUE UN PAPEL DE DESTRUCCION BACTERIANA.
  - 6) FACTORES DEL SUERO: ESTOS PROPICIAN LA DESTRUCCION DE LOS MICROORGANISMOS POR CELULAS FAGOCITICAS, PRINCIPALMENTE FUNCIONANDO COMO OPSONINAS, PUEDEN MODIFICAR SITIOS "BLANCO" MICROBIANOS DE ATAQUE, O PUEDEN MODIFICAR LA ACCION DE ESTOS. (7, 21, 30, 47)
- DESPUES DE LA FAGOCITOSIS PUEDEN OCURRIR LOS SIGUIENTES EVENTOS:

- 1) DESTRUCCION DEL MICROORGANISMO, SIN LESION APARENTE DEL FAGOCITO
- 2) PERMANENCIA INTRACELULAR MOMENTANEA O DURADERA DEL MICROORGANISMO SEGUIDA DE EXPULSION, SIN QUE CAMBIE NINGUNO DE LOS DOS.
- 3) DESTRUCCION DE AMBOS. (7)

SIN EMBARGO, ALGUNAS BACTERIAS, POR EJEMPLO Mycobacterium, Bruce--  
lla Y MUCHOS HONGOS, PUEDEN VIVIR INDEFINIDAMENTE DENTRO DE LOS FAGOCITOS; INCLUSO LOS LEUCOCITOS PUEDEN LLEVAR ESTOS MICROORGANISMOS POR LA--  
CORRIENTE SANGUINEA, HASTA OTROS ORGANOS O TEJIDOS DONDE SE LIBERAN Y---  
CREAN FOCOS DE INFECCION. (7)

## METODOLOGIA

SE ESTUDIARON 30 PACIENTES ADULTOS, PROCEDENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO Y DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA. LAS PRUEBAS SE DESARROLLARON EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ", EN EL LABORATORIO DE INMUNOQUIMICA. DE LOS 30 PACIENTES, 15 FUERON SELECCIONADOS, DADO QUE EL RESTO NO SE CONSIDERARON VALORABLES. ENTRE LOS 15 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MICETOMA ACTINOMICETICO, 13 FUERON CAUSADOS POR N. brasiliensis Y 2 POR A. madurae.

COMO CONTROLES SE UTILIZARON A PERSONAS ADULTAS SANAS, SIN ANTECEDENTES CLINICOS DE MICETOMA.

## ENSAYO DE QUIMIOTAXIS

LA VALORACION DE LA CAPACIDAD MIGRATORIA DE LOS PMN, SE REALIZO SEGUN LA TECNICA DESCRITA POR ZIGMOND Y HIRSH, (1953) CON BASE EN LA ESTANDARIZACION EFECTUADA POR GALINDO-SEVILLA. (1964)

SE UTILIZO SANGRE TOTAL, AJUSTANDO LA CONCENTRACION CELULAR DE PMN, A 3000 CELULAS POR MICROLITRO (CEL/ $\mu$ l) CON SOLUCION DE GEY BALANCEADA CON EL AMORTIGUADOR HEPES Y ALBUMINA AL 1%, EN LUGAR DE LA CONCENTRACION EMPLEADA POR GALINDO-SEVILLA (2000 CEL/ $\mu$ l). ESTE AJUSTE SE HIZO CON LA FINALIDAD DE FACILITAR LA OBSERVACION AL MICROSCOPIO.

COMO FACTOR QUIMIOTACTICO SE EMPLEO EL PEPTIDO N-FORMIL-METIONIL-LEUCIL-FENIL-ALANINA, DISUELTO EN ETANOL ABSOLUTO A UNA CONCENTRACION DE 0.8%. ESTA SOLUCION INICIAL SE VOLVIO A DILUIR EN SSI A UNA CONCENTRACION DE  $10^{-2}$  QUE SE CONSERVO EN CONGELACION HASTA SU USO, CUANDO SE DILUYO CON SOLUCION DE GEY HEPES-ALBUMINA ( $10^{-2}$ ).

SE UTILIZO LA CAMARA DE BOYDEN, QUE CONSTA DE TRES PARTES, LA PRI-

MERA TIENE 48 POZOS DE 3.18 mm DE DIAMETRO CON CAPACIDAD PARA 25 MICRO--LITROS, LA PARTE SUPERIOR CON 48 HORADACIONES IGUALMENTE DE 3.18 mm Y UN EMPAQUE DE SILICON QUE SE ENCUENTRA EN LA PARTE MEDIA.

EN LA CAMARA DE BOYDEN, SE CREA UN GRADIENTE DE CONCENTRACION DE LA QUIMIOTAXINA, MEDIANTE SU DIFUSION A TRAVES DE LA MEMBRANA MILLIPORE QUE SEPARA LOS DOS COMPARTIMIENTOS: LA DE LOS FAGOCITOS Y LA DE LA QUIMIOTAXINA. (7)

COMO LA DISTANCIA RECORRIDA DE LOS PMN ES UN INDICADOR SENSIBLE Y--REPRODUCIBLE DEL INDICE DE LOCOMOCION DE LOS PMN, CUANDO LA MIGRACION DE LA POBLACION FUE PEQUEÑA, SE REPITIO EL ENSAYO VARIAS VECES DE ACUERDO A LO PROPUESTO POR ZIGMOND Y HIRSH. (43)

SE UTILIZARON FILTROS DE NITROCELULOSA CON UN DIAMETRO DE PORO DE--3 MICRAS. SE LLENARON LOS POZOS CON EL QUIMIOATRAYENTE O EL AMORTIGUADOR CON APROXIMADAMENTE 25 MICROLITROS; SE HUMEDECIO EL FILTRO EN EL AMORTIGUADOR Y SE COLOCO SOBRE LA PRIMERA CAPA DE LA CAMARA, TENIENDO LA PRE--CAUCION QUE EL FILTRO TUVIERA CONTACTO CON EL LIQUIDO Y PROCURANDO QUE--NO SE PRODUJERA CONTAMINACION ENTRE CADA POZO.

POSTERIORMENTE, SE COLOCO LA CAPA DE SILICON Y LA PARTE SUPERIOR DE LA CAMARA SE FIJO CON 6 TORNILLOS.

SUBSECUENTEMENTE SE LLENARON LOS POZOS SUPERIORES CON 50 MICROLI---TROS DE SANGRE TOTAL, AJUSTADA A LA CONCENTRACION DE 3000 CEL/MICROLITRO EVITANDO LA FORMACION DE BURBUJAS DE AIRE.

LOS PMN TIENEN LA CAPACIDAD DE ADHERIRSE A LA SUPERFICIE DE LOS TEJIDOS Y DE DESPLAZARSE A TRAVES DE LAS CELULAS ENDOTELIALES CON MOVI ---MIENTOS AMEBOIDES. (7. 14. 24. 26. 26. 27)

SE REALIZARON 3 ENSAYOS QUIMIOTACTICOS, CADA UNO CON UN OBJETIVO---  
DIFERENTE:

1) EL PRIMER ENSAYO SE MONTO PARA PROBAR LA CAPACIDAD MIGRATORIA DE  
LOS PMN BAJO CONDICIONES DE ESTIMULACION QUIMICA.

EL ENSAYO CONSISTIO EN MEDIR EL DESPLAZAMIENTO CELULAR A TRAVES-  
DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACION DEL QUIMIOATRAYENTE N-FORMIL---  
METIONIL-FENIL-ALANINA, UTILIZANDO PARA ELLO:

- A) CELULAS DEL PACIENTE CON AMORTIGUADOR "HEPES" BALANCEADO  
CON ALBUMINA.
- B) CELULAS DEL PACIENTE CON QUIMIOATRAYENTE.
- C) CELULAS DEL CONTROL CON AMORTIGUADOR "HEPES" BALANCEADO-  
CON ALBUMINA.
- D) CELULAS DEL CONTROL CON QUIMIOATRAYENTE. (FIG. 8)

2) EL SEGUNDO ENSAYO QUE SE REALIZO FUE CON EL FIN DE DEMOSTRAR LA-  
INFLUENCIA DEL SUERO SOBRE LOS PMN, UTILIZANDO COMO QUIMIOATRA--  
YENTE N-FORMIL-METIONIL-LEUCIL-FENIL-ALANINA. (FIG. 9)

3) EN ALGUNAS ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS, SE HA COMPROBADO QUE EL-  
SUERO DE PERSONAS ENFERMAS PUEDE TENER FUNCIONES DE QUIMIOATRA--  
YENTE POR SI SOLO, PARA COMPROBAR SI ESTO OCURRE EN PACIENTES---  
CON MICETOMA E INFERIR SI EN EL SUERO DE ESTOS PACIENTES EXISTE-  
UNA SUSTANCIA QUE AFECTE SU QUIMIOTAXIS, SE REALIZO UN TERCER---  
ENSAYO. (FIG. 10)

SE SOMETIO A PRUEBA EL SUERO DE LOS 15 PACIENTES JUNTO CON EL--  
SUERO DE 10 INDIVIDUOS SANOS. EL ENSAYO SE REPITIO CUATRO VECES-  
Y LOS RESULTADOS SE TRATARON PARA OBTENER LA MEDIA DE CADA GRUPO.

EN LOS TRES ENSAYOS, SE INCUBO LA CAMARA DE BOYDEN A 37°C POR 60-  
min EN UNA ATMOSFERA DE CO<sub>2</sub>, TRANSCURRIDO ESTE TIEMPO, SE SUMERGIO EL---  
FILTRO EN ACIDO ACETICO AL 1.5% DURANTE UN MINUTO PARA LISAR LOS ERITRO-  
CITOS. DESPUES, SE COLOCO EL FILTRO EN ETANOL-AGUA 1:1 PARA FIJAR LAS---  
CELULAS Y SE TIÑO CON HEMATOXILINA DURANTE 30 min. SE LAVO CON AGUA VA--  
RIAS VECES Y SE DECOLORO CON ACIDO CLORHIDRICO AL 0.5%, DURANTE UN MINU-  
TO, SE VOLVIO A LAVAR EL FILTRO CON AGUA Y SE INTRODUJO EN UNA SOLUCION-  
DE CHROMATROPE AL 2% DURANTE UN MINUTO; PASADOS ESTE TIEMPO SE VOLVIO A-  
LAVAR CON AGUA, Y POSTERIORMENTE SE DESHIDRATO USANDO LAS SIGUIENTES----  
SUBSTANCIAS: ETANOL ABSOLUTO, PROPANOL, PROPANOL-XILOL 1:1, Y XILOL.----  
LUEGO SE PROCEDIO A MONTARLO EN UN PORTAOBJETOS, COLOCANDO LAS CELULAS--  
HACIA ABAJO, SE FIJO EL FILTRO CON RESINA Y SE CUBRIO CON UN CUBREOBJE--  
TOS.

PARA MEDIR LA MIGRACION CELULAR, SE EMPLEO UN MICROSCOPIO OPTICO.--  
LAS LECTURAS SE REALIZARON CON EL OBJETIVO DE 10X, DESPLAZANDOLO CON A--  
YUDA DEL TORNILLO MICROMETRICO. CADA LECTURA SE REALIZO POR TRIPLICADO Y  
EN TRES CAMPOS DISTINTOS DE CADA POZO COMO LO SUGIEREN VARIOS INVESTIGA-  
DORES. (9.22.24.26)

LA DISTANCIA MIGRADA SE REGISTRO COMO LA DIFERENCIA ENTRE LA LECTU-  
RA MAYOR MENOS LA LECTURA MENOR QUE MARCO EL TORNILLO MACROMETRICO.

## ENSAYO DE QUIMIOLUMINISCENCIA

DESPUES DE LA FAGOCITOSIS DE LOS MICROORGANISMOS, LOS NEUTROFILOS--  
EMITEN PEQUEÑAS CANTIDADES DE RADIACION ELECTROMAGNETICA. ESTA ENERGIA--  
PUEDE REGISTRARSE COMO LUZ MEDIANTE TUBOS FOTOMULTIPLICADORES SENSIBLES--  
COMO LOS CONTADORES DE CENTELLEO LIQUIDO. DURANTE EL ESTALLIDO RESPIRA--  
TORIO SE GENERA H2O2, RADICALES SUPEROXIDO Y SINGLETE DE OXIGENO. ESTE--  
ULTIMO ES ALTAMENTE INESTABLE Y ACTIVO, SE COMBINA CON BACTERIAS O CON--  
OTROS ELEMENTOS INTRALISOSOMICOS, PRODUCIENDO GRUPOS CARBOXILO ELECTRO--  
NICAMENTE INESTABLES; CUANDO ESTOS PASAN A UN ESTADO MAS ESTABLE, EMITEN  
ENERGIA LUMINOSA. A TODO ESTE PROCESO SE LE DENOMINA QUIMIOLUMINISCENCIA  
(QL). (10)

LA QL NO SOLO REFLEJA LA FUNCION FAGOCITICA DE LAS CELULAS, SINO---  
TAMBIEN LA RESPUESTA METABOLICA OXIDATIVA INTRACELULAR, A TRAVES DE LA--  
CUAL SE GENERAN LAS ESPECIES OXIDATIVAS ACTIVAS. LA QL SE PRODUCE POR LA  
INTERACCION BIOLOGICA DE LOS PRODUCTOS ACTIVOS DE OXIGENO Y UN SUSTRATO--  
EXCITABLE CON LA CELULA. LOS DOS FACTORES MAS IMPORTANTES QUE INFLUYEN--  
EN LA QL EN SANGRE TOTAL, SON EL NUMERO DE GRANULOCITOS Y LAS ACTIVIDA--  
DES OPSONICAS DEL SUERO EN LA MUESTRA. (11)

PARA ESTIMAR LA CAPACIDAD FAGOCITICA DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONU--  
CLEARES, SE UTILIZO SANGRE TOTAL, AJUSTANDO LA CONCENTRACION CELULAR A--  
1000 PHN/ml, CON PBS A PH 7.2 DE ACUERDO A LA TECNICA DESCRITA POR SEL--  
VERAJ Y COL., (12) CON BASE EN LA ESTANDARIZACION EFECTUADA POR GALINDO  
SEVILLA. (13)

SE CONSIDERO CONVENIENTE UTILIZAR SANGRE TOTAL, DEBIDO A QUE PARA--  
ELLO SE REQUIERE SOLO UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE SANGRE, DE OTRO MODO, EN--  
PACIENTES CON NEUTROPENIA SERIA IMPOSIBLE ENSAYAR LA QL, YA QUE SE HU--

BIERAN NECESITADO VOLUMENES MUY GRANDES DE SANGRE PARA SEPARAR LOS GRANULOCITOS.

APARENTEMENTE LOS ERITROCITOS Y LA HEMOGLOBINA REDUCEN LA CUENTA DE FOTONES, Y POR CONSIGUIENTE EL PICO DE QL, SIN EMBARGO, PARA ESTE ENSAYO NO INFLUYO PORQUE CADA PACIENTE ESTUVO CONTROLADO POR SU PROPIO CONTROL.

POR OTRA PARTE SELVERAJ REPORTO QUE LA PRESENCIA DE ERITROCITOS NO AFECTA LA RESPUESTA DE QL Y QUE POR EL CONTRARIO PERMITE OBTENER UN PICO MAXIMO QUE SE MANTIENE DURANTE MAYOR TIEMPO; MIENTRAS UTILIZANDO UNA---- SUSPENSION DE LEUCOCITOS, SE CONSIGUE UNA RESPUESTA CON UN PICO MAYOR--- PERO DECLINA RAPIDAMENTE. ESTO ES PROBABLEMENTE DEBIDO AL DAÑO QUE SE LE HACE A LOS LEUCOCITOS AL AISLARLOS. «22»

SE UTILIZO COMO REACTIVO PARA INCREMENTAR LA QL EN LA FAGOCITOSIS, LUMINOL (5 AMINO 2,3 DIHIDROFTHAKIZINODIONA), 1mM DISUELTÓ EN AMORTI--- GUADOR DE FOSFATOS 20mM, PH 7.3, EL LUMINOL PROBABLEMENTE ES OXIDADO POR ALGUNA ESPECIE REACTIVA DE OXIGENO, GENERADA DURANTE EL ESTALLIDO RESPIRATORIO. EL RESULTADO DE ESTA OXIDACION ES LA PRODUCCION DE UN ANION---- EXCITADO DE AMINOFTALATO, QUE AL PASAR A SU ESTADO BASICO EMITE LUZ.---- «17-22» ESTO AUN NO ESTA BIEN DETERMINADO.

EL LUMINOL SE PREPARO EN UN SONICADOR, MEDIANTE SEIS SONICACIONES-- REPETIDAS A 80 CICLOS POR SEG, CON DURACION DE UN MINUTO CADA UNA. SUB-- SECUENTEMENTE SE COLOCO EL RECIPIENTE CON LUMINOL EN HIELO Y SE FILTRO-- POR UNA MEMBRANA DE PORO DE 0.22 MICRAS DE DIAMETRO, LA SOLUCION SE PRESERVO EN REFRIGERACION PROTEGIENDOLA DE LA LUZ Y DEL MEDIO AMBIENTE CON PAPEL ALUMINIO.

EL USO DEL LUMINOL SIMPLIFICA EL PROBLEMA DE UTILIZAR REACTIVOS A--

DAPTADOS A LA OSCURIDAD, VIALES DE CENTELLEO, EL TRABAJO CON LUZ ROJA, -- Y PERMITE LA CUANTIFICACION DE LA RESPUESTA DE QL. LA DESVENTAJA DEL LUMINOL ES SU ESCASA SOLUBILIDAD EN AGUA. (11)

COMO PARTICULA A FAGOCITAR SE UTILIZO ZYMOZAN-A DE Saccharomyces-- cerevisiae SUSPENDIDO EN PBS 7.2 EN UNA CONCENTRACION DE 10 mg/ml, SE-- CENTRIFUGO, PARA ELIMINAR EL SOBRENADANTE Y SE LE ADICIONO 1ml DE SUERO-- POR CADA 10 mg DE ZIMOSAN-A, SE INCUBO A 37-C/30 min, PARA OPSONIZARLO POSTERIORMENTE SE LAVO CON PBS 7.2 Y SE RESUSPENDIO EN UNA CONCENTRACION DE 10 mg/ml CON PBS 7.2 DE ACUERDO A SELVERAJ Y COL. (12)

EL NIVEL DEL PICO DE QL DEPENDE DEL NUMERO DE GRANULOCITOS, MIEN--- TRAS EL TIEMPO EN QUE SE MUESTRA LA QL DESPUES QUE SE AGREGO EL ZIMOSAN, DEPENDE DE LA ACTIVIDAD OPSONICA DEL SUERO. POR LO QUE SI EXISTE ACTIVIDAD OPSONICA BAJA, SE DECREMENTA LA QL, ESTO INDICA QUE SE REQUIERE UN-- CIERTO NIVEL DE OPSONINA PARA COMPLETAR LA OPSONIZACION. (13)

LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE DE LOS GRANULOCITOS, ASI COMO LA--- FUNCION FAGOCITICA SE PUDO CALCULAR OBSERVANDO EL PICO DE QL, CON UN NUMERO ESTANDARIZADO DE GRANULOCITOS. (14-15)

EL ENSAYO SE REALIZO EN VIALES DE VIDRIO DE 20 ml, PREPARADOS POR-- DUPLICADO QUE SE COLOCARON EN UN CONTADOR DE CENTELLEO LIQUIDO. (FIG 11)

LOS DATOS SE ANALIZARON ESTADISTICAMENTE UTILIZANDO LA PRUEBA DE--- RANGO PARA DOS MUESTRAS DE WILCOXON Y MANN WHITNEY (16), PARA COMPROBAR LA HIPOTESIS DE QUE LAS DOS POBLACIONES (PACIENTES Y CONTROLES) TIENEN-- LA MISMA DISTRIBUCION CONTINUA, CONTRA LA ALTERNATIVA QUE ELLAS DIFIEREN POR UNA TRASLACION.

LOS DATOS SE PROCESARON EN UNA MICROCOMPUTADORA PRINTAFORM (MODELO-- 5700-T) USANDO LOTUS 1-2-3.

**M A T E R I A L**

**REACTIVOS**

ACIDO ACETICO  
 ACIDO CLORHIDRICO  
 ALBUMINA 1%  
 CHROMATROPE 2%  
 ETANOL ABSOLUTO  
 HEMATOXILINA  
 HEPES  
 LUMINOL (EASTMAN KODAK CO.)  
 PERTIDO N-FORMIL-METIONIL-FENILALANINA (SIGMA CHEM. CO. U.S.A.)  
 PROPANOL  
 RESINA  
 AMORTIGUADOR DE FOSFATOS (PBS)  
 SOLUCION GEY  
 SOLUCION KREBS  
 XILOL  
 ZYMOBAN-A DE Sacharomyces cerevisiae (SIGMA CHEMICAL, CO., ST. LOUIS, MO)  
 SOLUCION SALINA ISOTONICA (SSI)

**MATERIAL**

CUBREOBJETOS  
 FILTROS DE NITROCELULOSA 3 MICRAS (NUCLEOPORE CORP., PLEASANTON CA.)  
 MATRAZ ERLLENMEYER  
 MEMBRANA 0.22 MICRAS (MILLIPORE, CORP., BOSTON, MA.)  
 PIPETAS GRANULADAS  
 PORTAOBJETOS  
 TUBOS DE ENSAYE DE PLASTICO  
 TUBOS DE ENSAYE DE VIDRIO  
 VIALES DE VIDRIO  
 MICROPIPETAS

**APARATOS**

BARO MARIA  
 CENTRIFUGA  
 CONTADOR DE CENTELLEO--- LIQUIDO --- (BECKMAN LS 7500)  
 INCUBADORA CON CO2  
 MICROCAMARA BOYDEN (48WELL NEUROPROBE, BETHESDA, MARYLAND)  
 MICROSCOPIO OPTICO

---

MIGRACION DE POLIMORFONUCLEARES HACIA UN QUIMIOATRAYENTE

---

AMORTIGUADOR (A)	+	CELULAS (PMN) DEL PACIENTE
QUIMIOATRAYENTE (QTY)	+	CELULAS (PMN) DEL PACIENTE
AMORTIGUADOR (A)	+	CELULAS (PMN) DEL CONTROL
QUIMIOATRAYENTE (QTY)	+	CELULAS (PMN) DEL CONTROL

---

FIG. 8. DISEÑO DEL ENSAYO PARA MEDIR LA MIGRACION REAL DE PMN.

---

INFLUENCIA DEL SUERO INACTIVADO EN LA MIGRACION DE POLIMORFONUCLEARES HACIA UN QUIMIOATRAYENTE

---

AMORTIGUADOR (A)	+	PMN PAC	o	PMN CONT
QUIMIOATRAYENTE (QTY)	+	PMN PAC	o	PMN CONT
(A) + 20% SUERO INACTIVADO PACIENTE	+	PMN PAC	o	PMN CONT
(QTY) + 20% SUERO INACTIVADO PACIENTE	+	PMN PAC	o	PMN CONT
(A) + 20% SUERO INACTIVADO CONTROL	+	PMN PAC	o	PMN CONT
(QTY) + 20% SUERO INACTIVADO CONTROL	+	PMN PAC	o	PMN CONT

---

FIG. 9. DISEÑO DEL ENSAYO PARA ESTIMAR LA INFLUENCIA DEL SUERO INACTIVADO SOBRE LA MIGRACION DE PMN.

---

**INFLUENCIA DEL SUERO INACTIVADO Y SUERO SIN INACTIVAR EN LA MIGRACION DE POLIMORFONUCLEARES DE INDIVIDUOS SANOS**

---

(A) + 20% SUERO INAC. PAC.	+	PMN DE IND. SANOS
(A) + 20% SUERO SIN INAC. PAC.	+	PMN DE IND. SANOS
(A) + 20% SUERO INAC. CONT.	+	PMN DE IND. SANOS
(A) + 20% SUERO SIN INAC. CONT.	+	PMN DE IND. SANOS

---

FIG. 10. DISEÑO PARA MEDIR LA INFLUENCIA DEL SUERO INACTIVADO POR CALOR Y SUERO SIN INACTIVAR, SOBRE LA MIGRACION DE PMN DE INDIVIDUOS SANOS. PAC = PACIENTE, CONT = CONTROL, INAC = INACTIVADO, SIN INAC = SUERO NO INACTIVADO.

---

**ENSAYO DE QUIMIOLUMINISCENCIA**

---

4 ml DE LUMINOL	+	0.8 ml DE SOL. DE KREBS	+	
150 µl DE SANGRE DEL PACIENTE (PAC)				
150 µl DE SANGRE DEL CONTROL (CONTR)				
150 µl DE ZYM OPS. CON SUERO PAC	+	150 µl DE SANGRE PAC.		
150 µl DE ZYM OPS. CON SUERO CONT	+	150 µl DE SANGRE PAC.		
150 µl DE ZYM OPS. CON SUERO PAC	+	150 µl DE SANGRE CONT.		
150 µl DE ZYM OPS. CON SUERO CONT	+	150 µl DE SANGRE CONT.		

---

FIG. 11. DISEÑO PARA ESTIMAR LA CAPACIDAD FAGOCITICA DE LOS PMN, AGREGANDO SUERO OPSONIZADO CON ZYMOBAN-A.

## RESULTADOS

EN LAS GRAFICAS 1 A LA 7 PUEDEN APRECIARSE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS PREVALECIENTES EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS, EN DONDE SE OBSERVA--- QUE EL MAYOR NUMERO DE LOS PACIENTES PERTENECE AL SEXO MASCULINO, TAL--- COMO LO REPORTA LA LITERATURA; CON UNA EDAD DE 21 A 30 AROS QUE ES DONDE MAS PORCENTAJE SE TUVO; EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD HASTA LA FECHA QUE SE REALIZO EL ESTUDIO FRUCTUOSO DE 8 MESES A 3 AROS, AUNQUE TAMBIEN SE PRESENTARON PACIENTES QUE TENIAN UNA EVOLUCION DE 4,5,6,7,8 Y--- HASTA 30 AÑOS CON MICETOMA. EL AGENTE ETIOLOGICO QUE SE MANTUVO EN LA--- MAYORIA DE LOS PACIENTES EN UN 86.6% FUE Nocardia brasiliensis MIEN--- TRAS UN 13.3% CORRESPONDIO A Actinomadura madurae. RESPECTO A LA OCUPACION EL 46.6% ERAN CAMPESINOS, ADQUIRIENDO LA ENFERMEDAD POR EL CON--- TACTO CON EL SUELO. ES NECESARIO HACER LA ACLARACION QUE MUCHOS DE LOS--- PACIENTES QUE FUERON ENTREVISTADOS, AUNQUE NO SE DEDICABAN COMO RUTINA--- A LABORES DEL CAMPO, POR RAZONES DIFERENTES, CUANDO EMPEZARON CON LA ENFERMEDAD HABIAN TENIDO CONTACTO CON EL SUELO. LA REGION DONDE SE ENCON--- TRO CON MAS FRECUENCIA AL MICETOMA FUE EN EL PIE Y EN LA PIERNA ESTO ES--- TA DE ACUERDO CON LA EXPLICACION ANTERIOR YA QUE LA REGION PODALICA ES--- LA QUE TIENE CONTACTO CON EL SUELO.

A CONTINUACION SE DESCRIBEN LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN CUANTO A LA MIGRACION CELULAR Y A LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE DE LOS PMN.

## R E S P U E S T A Q U I M I O T A C T I C A

SE REALIZARON 3 ENSAYOS, CADA UNO CON UN OBJETIVO DIFERENTE:

1. A. SE VALORO LA MIGRACION DE LOS PMN DEL PACIENTE, UTILIZANDO COMO---  
QUIMIOATRAYENTE A N-FORMIL-MET-LEU-FENIL-ALANINA, COMPARANDO ESTA--  
RESPUESTA CON LA OBTENIDA EN EL AMORTIGUADOR "HEPES", EN DONDE LA--  
MIGRACION SE MIDIO EN MICRAS. EL PROMEDIO DE LA MIGRACION PUEDE A--  
APRECIARSE EN LA TABLA No. 1.  
B. SE PUEDE OBSERVAR EN LA TABLA No. 1. LA MEDIA OBTENIDA DE LA MIGRA--  
CION DE LOS PMN DE LOS CONTROLES, MEDIDA EN MICRAS, UTILIZANDO COMO  
QUIMIOATRAYENTE A N-FORMIL-MET-LEU-FENIL-ALANINA Y A "HEPES" COMO--  
AMORTIGUADOR.
- 2... EN EL SEGUNDO ENSAYO SE EVALUO EL EFECTO DEL SUERO SOBRE LA MIGRA--  
CION CELULAR; ESTA SEGUNDA ETAPA SE DIVIDIO EN DOS EVENTOS:  
A. SE ESTIMO LA MIGRACION CELULAR, UTILIZANDO SUERO DEL PACIENTE.  
B. SE MIDIO LA MIGRACION CELULAR, AGREGANDO SUERO DEL CONTROL.  
EL PROMEDIO DE LA MIGRACION DE LOS PMN EN LOS DOS CASOS SE APRECIA--  
EN LA TABLA No. 1.
- 3... EN LA TERCERA PARTE DEL ENSAYO SE INTENTO INFERIR SI EN EL SUERO DE  
LOS PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO, EXISTE UN FACTOR QUE PU--  
DIERA INHIBIR LA MIGRACION DE LOS PMN, ASI COMO EL DE COMPROBAR QUE  
EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA TIENE PROPIEDADES QUIMIOTAC--  
TICAS per se. PARA ELLO SE UTILIZO SUERO INACTIVADO POR CALOR, A--  
SI COMO SUERO SIN INACTIVAR. EL ENSAYO SE REALIZO 4 VECES, EN DONDE  
CADA PROMEDIO REPRESENTA EL RESUMEN DE LA MIGRACION DE PMN DE 10---  
INDIVIDUOS SANOS, CUANDO SE LES AGREGO SUERO DEL PACIENTE Y SUERO--  
DEL CONTROL. ESTO SE PUEDE APRECIAR EN LAS TABLAS No. 2 Y 3.

## R E S P U E S T A   Q U I M I O L U M I N I S C E N T E

LA CAPACIDAD FAGOCITICA DE LOS LEUCOCITOS PMN DE LOS PACIENTES CON-MICETOMA ACTINOMICETICO, UTILIZANDO SUERO DEL CONTROL OPSONIZADO CON ZY-MOSAN-A, REFLEJO UN INCREMENTO DEL 51.64% COMPARADO CON EL GRUPO DE IN--DIVIDUOS SANOS. ASI, LA RESPUESTA FAGOCITICA DE LOS PMN DE LOS PACIENTES AUMENTO EN UN 50.20% CONFRONTANDO CON EL GRUPO CONTROL, CUANDO SE AGREGO SUERO DE LOS PACIENTES OPSONIZADO CON ZYMOZAN-A. ESTO SE PUEDE OBSERVAR-EN LA TABLA No. 4.

LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE DE CADA PACIENTE COMPARADO CON SU--PROPIO CONTROL SE OBTUVO GRAFICAMENTE. (GRAFICAS DE LOS PACIENTES 1 AL-15) EN DONDE:

LeuP = LEUCOCITOS DEL PACIENTE.

LeuC = LEUCOCITOS DEL CONTROL.

SP:LeuP = SUERO DEL PACIENTE + LEUCOCITOS DEL PACIENTE.

SC:LeuP = SUERO DEL CONTROL + LEUCOCITOS DEL PACIENTE.

SP:LeuC = SUERO DEL PACIENTE + LEUCOCITOS DEL CONTROL.

SC:LeuC = SUERO DEL CONTROL + LEUCOCITOS DEL CONTROL.

### NOTA:

PARA OBTENER LAS GRAFICAS DE QL SE UTILIZO UNA MICROCOMPUTADORA----PRINTAFORM, UTILIZANDO LOTUS 1-2-3, EN DONDE LA LEYENDA DE "THOUSANDS"---ES FIJA DEL PROGRAMA. ENTONCES THOUSANDS =  $1 \times 10^3$ .

---

**MIGRACION DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES**

---

	MIGRACION REAL	$\bar{X}$
1)	PMNp	23.05
2)	PMNc	9.73
3)	SUERO Pac + PMNp	25.32
4)	SUERO Pac + PMNc	23.00
5)	SUERO Con + PMNp	21.28
6)	SUERO Con + PMNc	26.14

---

TABLA No. 1. PROMEDIO DE MIGRACION DE LOS PMN DE LOS PACIENTES CON MICE-TOMA ACTINOMICETICO, COMPARANDOLOS CON SU PROPIO CONTROL. LA DISTANCIA--FUE MEDIDA EN MICRAS, EN DONDE SE PUEDE OBSERVAR:

- 1,2. MIGRACION DE PMN, UTILIZANDO COMO QUIMIOATRAYENTE A N-FORMIL-METIO-NIL-LEUCIL-FENIL-ALANINA, Y A "HEPES" COMO AMORTIGUADOR.
  - 3,4. INFLUENCIA DEL SUERO DE LOS PACIENTES SOBRE LA MIGRACION DE PMN.
  - 5,6. INFLUENCIA DEL SUERO DE LOS CONTROLES EN LA MIGRACION DE PMN.
- PMNp = POLIMORFONUCLEARES DE LOS PACIENTES.  
 PMNc = POLIMORFONUCLEARES DE LOS CONTROLES.

---

PROMEDIO DE LA MIGRACION DE CELULAS PMN DE PACIENTES CON MICETOMA  
+ 20% DE SUERO DE PACIENTE

---

SUERO INACTIVADO:

ENSAYO	PROMEDIO DE MIGRACION
1	107.66
2	117.66
3	125.00
4	120.00
-	
X	117.58

SUERO SIN INACTIVAR:

ENSAYO	PROMEDIO DE MIGRACION
1	127.50
2	146.33
3	153.38
4	139.11
-	
X	141.58

---

TABLA No. 2

M.R. = M.S.S.I - M.S.I.

M.R. = 141.58 - 117.58

M.R. = 24.00

M.R. = MIGRACION REAL

M.S.S.I = MIGRACION CON SUERO SIN INACTIVAR

M.S.I = MIGRACION CON SUERO INACTIVADO

---

PROMEDIO DE LA MIGRACION DE CELULAS PMN DE INDIVIDUOS  
SANOS 20% DE SUERO DE PACIENTE

---

SUERO INACTIVADO:

ENSAYO	PROMEDIO DE MIGRACION
1	105.50
2	123.10
3	120.20
4	120.60
-	
X	116.10

SUERO SIN INACTIVAR:

ENSAYO	PROMEDIO DE MIGRACION
1	126.40
2	153.33
3	155.60
4	140.10
-	
X	144.10

---

TABLA No. 3

MIGRACION REAL = 144.10 - 116.10

MIGRACION REAL = 28.00

---

**RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE**

---

QL	$\bar{X}$
SUERO Pac + PMNp	58,484
SUERO Pac + PMNc	116,494
SUERO Con + PMNp	65,462
SUERO Con + PMNc	126,755

---

**TABLA. No. 4. PROMEDIO DE LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE HACIA ZIMOSAN-A OPSONIZADO.**

**SUERO Pac = SUERO DEL PACIENTE.**

**SUERO Con = SUERO DEL CONTROL.**

**PMNp = POLIMORFONUCLEARES DE LOS PACIENTES.**

**PMNc = POLIMORFONUCLEARES DE LOS CONTROLES.**

## DISCUSION

LOS DATOS FUERON ANALIZADOS POR LA PRUEBA DE RANGO PARA DOS MUES---  
TRAS DE WILCOXON Y MANN WHITNEY, (\*\*\*) SE UTILIZO PARA PROBAR LA HIPOTE-  
SIS QUE DOS POBLACIONES TIENEN LA MISMA DISTRIBUCION CONTINUA, CONTRA LA  
LA ALTERNATIVA QUE LA POBLACION DE PMN DE PACIENTES CON MICETOMA PRESEN-  
TARIAN UNA MIGRACION MAYOR QUE LA POBLACION DE LOS CONTROLES, Y QUE DE--  
ALGUNA MANERA EXISTE UNA ALTERACION EN LA FAGOCITOSIS DE LOS PMN EN LOS-  
PACIENTES CON MICETOMA.

SI SE EXAMINAN PRIMERAMENTE LOS RESULTADOS DE QUIMIOTAXIS, SE PUEDE  
OBSERVAR QUE EN EL PRIMER ENSAYO (TABLA No.1 PUNTOS 1 Y 2), EL PROMEDIO-  
DE LA MIGRACION DE LOS PMN DE LOS PACIENTES ( $\bar{X}= 23.05$ ) FUE MAYOR QUE LA-  
MEDIA OBTENIDA EN EL GRUPO CONTROL ( $\bar{X}= 9.73$ ), ESTO NO ES UN ARGUMENTO SU-  
FICIENTE COMO PARA ACEPTAR QUE LA POBLACION DE PMN DE LOS PACIENTES CON-  
MICETOMA MIGRAN DE MANERA SIGNIFICATIVA, DADO QUE SOMETIENDO LOS DATOS A  
LA PRUEBA DE MANN WHITNEY ( $\alpha= 1\%$ ), NO EXISTE DIFERENCIA ESTADISTICA, RE-  
SULTANDO ENTONCES TENER TANTO EL GRUPO CONTROL COMO EL GRUPO DE PACIEN--  
TES LA MISMA DISTRIBUCION NORMAL.

LOS RESULTADOS DEL SEGUNDO ENSAYO, REALIZADO PARA PROBAR SI EL SUE-  
RO TIENE ALGUNA INFLUENCIA SOBRE LA MIGRACION DE LOS PMN, NO MUESTRAN A-  
SIMPLE VISTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS POBLACIONES ANALIZADAS,-  
DADO QUE, LAS MEDIAS DE LA MIGRACION DE PMN TANTO DE PACIENTES COMO DE--  
CONTROLES ( $\bar{X}_B= 25.32, 23.00, 21,28$  Y  $26.14$ ) SON SEMEJANTES. (TABLA No.1-  
PUNTOS 3 AL 6).

SOMETIENDO LOS DATOS A LA PRUEBA DE MANN WHITNEY, SE PUEDE AFIRMAR-  
QUE LOS CONJUNTOS DE DATOS TIENEN LA MISMA DISTRIBUCION NORMAL, RECHA---

ZANDO ASI LA HIPOTESIS DE QUE EL SUERO PUDIERA INFLUIR SOBRE LA MIGRACION CELULAR.

EN EL TERCER MUESTREO (TABLA No.2) SE PUDO COMPROBAR, QUE EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA, TIENE PROPIEDADES QUIMIOTACTICAS, DADO QUE HUBO MIGRACION DE LOS LEUCOCITOS PMN HACIA ESTE SUERO ( $\bar{X} = 117.58$ ), PERO ESTA RESPUESTA FUE SEMEJANTE ESTADISTICAMENTE AL GRUPO CONTROL ( $\bar{X} = 116.1$ ), POR LO QUE ESTA PROPIEDAD NO SE INCREMENTA EN ESTOS PACIENTES. SE OBSERVO UN INCREMENTO EN LA MIGRACION DE PMN NORMALES HACIA SUERO NO INACTIVADO, TANTO EN LOS PACIENTES ( $\bar{X} = 141.58$ ) COMO CON EL SUERO DE LOS CONTROLES ( $\bar{X} = 144.10$ ), (TABLA No.3) PROBABLEMENTE POR LA ACCION DEL COMPLEMENTO PERO ENTRE ELLOS SIGUIO EXISTIENDO UNA DISTRIBUCION NORMAL SEMEJANTE.

EN LA PRUEBA DE QUIMILUMINISCENCIA, LA CAPACIDAD FAGOCITICA DE LOS PMN, UTILIZANDO ZIMOSAN-A OPSONIZADO CON SUERO DEL PACIENTE, SE OBSERVO UN INCREMENTO EN LA FAGOCITOSIS DE UN 50.20% COMPARADO CON EL GRUPO CONTROL, (TABLA No.4) Y UTILIZANDO ZYMOZAN-A OPSONIZADO CON SUERO DEL CONTROL, SE ESTIMO UN INCREMENTO DE 51.64%. ANALIZANDO LOS DATOS CONFORME A LA PRUEBA DE MANN WHITNEY, ESTE INCREMENTO ESTADISTICAMENTE ( $\alpha = 1\%$ ) NO ES SIGNIFICATIVO, DADO QUE LOS PACIENTES TIENEN UNA DISTRIBUCION NORMAL IGUAL QUE LOS CONTROLES.

LOS RESULTADOS CON RESPECTO A LA FAGOCITOSIS DE PMN DE LOS PACIENTES CON MICETOMA NO FUERON HOMOGENEOS, TAL PARECE QUE LOS PMN DE ALGUNOS PACIENTES FAGOCITARON BIEN, MIENTRAS QUE OTROS LEUCOCITOS FAGOCITARON RELATIVAMENTE CON MENOR INTENSIDAD, ESTO PUEDE DEBERSE A VARIAS CAUSAS ENTRE LAS QUE PODEMOS MENCIONAR LAS SIGUIENTES.

LOS PACIENTES QUE SE SELECCIONARON FUERON EN REALIDAD UNA MUESTRA-- AL AZAR, NO RESTRINGIENDO A NINGUN PACIENTE POR EDAD, AGENTE ETIOLOGICO, CONDICIONES DE ALIMENTACION Y DE SALUD, SEXO, ETC. ADEMÁS, TAMPOCO SE--- DISTINGUIÓ A LOS PACIENTES POR EL TIPO DE TRATAMIENTO, AUNQUE CASI TODOS SE SOMETIERON AL MISMO.

MAGANA EN 1985 MENCIONA QUE ES DIFÍCIL ENCONTRAR UN CASO DE MICETOMA, QUE TENIENDO LESIONES GRANULOMATOSAS ABIERTAS Y FISTULIZADAS NO TENGA COMPLICACION CON OTROS GERMESES. '33' ESTOS AGENTES ETIOLOGICOS ASOCIADOS A SU VEZ, PUEDEN INFLUIR SOBRE LA QUIMIOTAXIS O LA QUIMIOLUMINISCENCIA, INCREMENTANDO O BAJANDO LA RESPUESTA.

LOS PACIENTES ESTUDIADOS TENIAN DIFERENTE TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD, COMO SE PUEDE APRECIAR EN LA GRAFICA No 3, EN DONDE CURSABAN DE 8 MESES HASTA 30 AÑOS DE EVOLUCION, ESTO TAMBIEN PUEDE ALTERAR EN--- CIERTA MANERA LA RESPUESTA DE LOS PMN, PORQUE COMO SE SABE, ESTOS APARECEN EN LA PRIMERA ETAPA DE LA INFECCION, '33' Y POSTERIORMENTE LOS QUE PUDIERAN ESTAR ACTUANDO SON LOS MACROFAGOS Y LINFOCITOS. POR LO TANTO EN LOS PACIENTES CON UN TIEMPO DE EVOLUCION LARGO, SE PUEDE DUDAR SI LA--- RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE FUE DEBIDA TODAVIA A LOS PMN O ESTABAN EM--- PEZANDO ACTUAR LOS MACROFAGOS; ESTO EN CONSIDERACION A QUE SE MANEJO--- SANGRE TOTAL EN LOS ENSAYOS.

PARA ESTUDIOS SUBSECUENTES A ESTE TRABAJO, SE RECOMIENDA SELECCIO-- NAR A LOS PACIENTES DEPENDIENDO DE LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD, EDAD, SEXO, AGENTE ETIOLOGICO, ETC, PARA UN CONTROL MAS EXACTO DE LOS PACIEN-- TES.

OTRO FACTOR QUE PUDO OCASIONAR QUE LOS DATOS NO FUERAN HOMOGENEOS-- EN LA QUIMIOLUMINISCENCIA FUE EL LUMINOL, ESTE REACTIVO SE UTILIZO PARA--

INCREMENTAR LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE, TIENE MUCHAS VENTAJAS COMO ES EL HECHO QUE SE PUEDE EVITAR EL USO DE VIALES DE CENTELLEO O TRABAJOS BAJO LUZ ROJA, PERO SU DESVENTAJA ES QUE TIENE MUY POCAS SOLUBILIDAD, ESTO OCASIONA QUE CADA VEZ QUE SE PREPARA ESTE REACTIVO EXISTE DIFERENCIA CON EL ANTERIORMENTE PREPARADO; ADEMAS, APESAR DE QUE EL LUMINOL SE MANTIENE EN EL REFRIGERADOR, SU ACTIVIDAD CON EL TIEMPO EMPIEZA A DISMINUIR PARA MINIMIZAR ESTO, SE RECOMIENDA ESTANDARIZAR EL LUMINOL CADA VEZ QUE SE DESER UTILIZAR, PARA TENER UN PICO DE RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE--- SEMEJANTE EN CADA CONTROL; CON ESTO PUEDE EVITARSE DIFERENCIAS DEBIDAS-- AL METODO UTILIZADO.

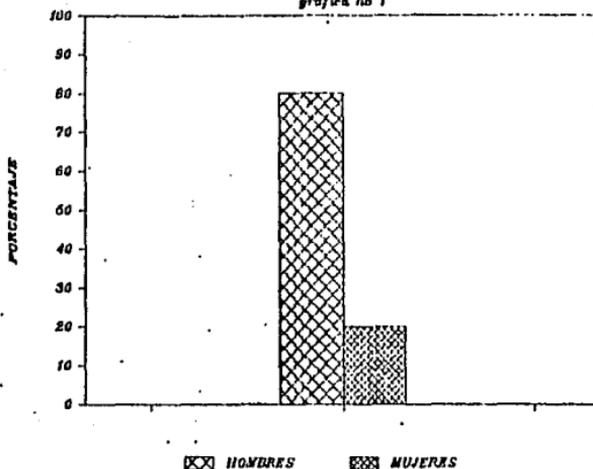
POR OTRO LADO, ANALIZANDO LOS DATOS DE QUIMIOLUMINISCENCIA, SE PUDO ESTIMAR QUE EXISTIERON CINCO CONTROLES QUE OBTUVIERON UNA RESPUESTA INFERIOR A LA DE LOS PACIENTES, (VER GRAFICAS DE PACIENTES 8, 9, 10, 11, 14) EN DONDE AL COLOCAR EL SUERO DEL CONTROL CON LEUCOCITOS DEL CONTROL (SC: Leuc) SE OBSERVA QUE EL CONTROL TIENE UNA RESPUESTA INFERIOR A LA DEL--- PACIENTE, POR LO QUE SE PUEDE PENSAR QUE ESOS CONTROLES PROVABLEMENTE--- TENIAN UNA INFECCION SUBCLINICA, NO APARENTE Y ESTO PUDIERA HABER DISMINUIDO LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE. PARA POSTERIORES ESTUDIOS SE RECOMIENDA UTILIZAR SI ES POSIBLE, UN SOLO CONTROL PARA TODOS LOS PACIENTES O EN SU DEFECTO EL MINIMO DE CONTROLES PARA MINIMIZAR LAS DIFERENCIAS EXISTENTES EN CADA INDIVIDUO.

POR OTRO LADO GOHMAN-etal EN 1980, NOS REFIERE QUE EN PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS, LOS PMN FAGOCITAN AL HONGO DE UNA MANERA --- NORMAL, PERO TIENEN UNA RELATIVA HABILIDAD BAJA PARA DIGERIRLO in vitro (42). ESTO ES PROBABLE QUE OCURRA CON PACIENTES DE MICETOMA, PERO ESTO

AUN NO SE HA COMPROBADO; ESTO Y AUN MUCHAS COSAS QUEDAN AUN SIN CONOCERSE PERO ESTE ESTUDIO PRETENDIO CONTRIBUIR AL CONOCIMIENTO DE LA ACCION-- DE LOS PMN EN ENFERMEDADES CRONICAS.

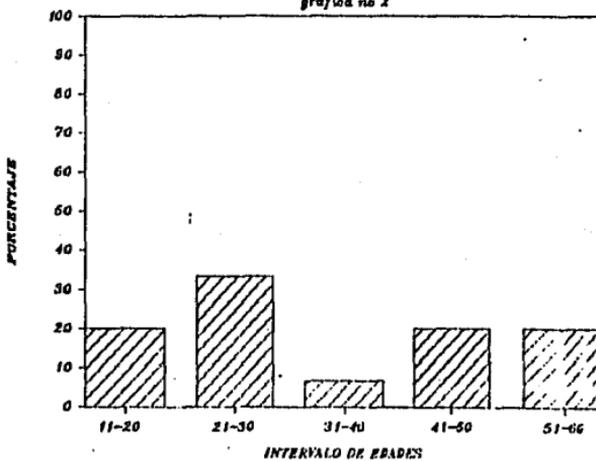
## SEXO DEL PACIENTE

grafica no 1



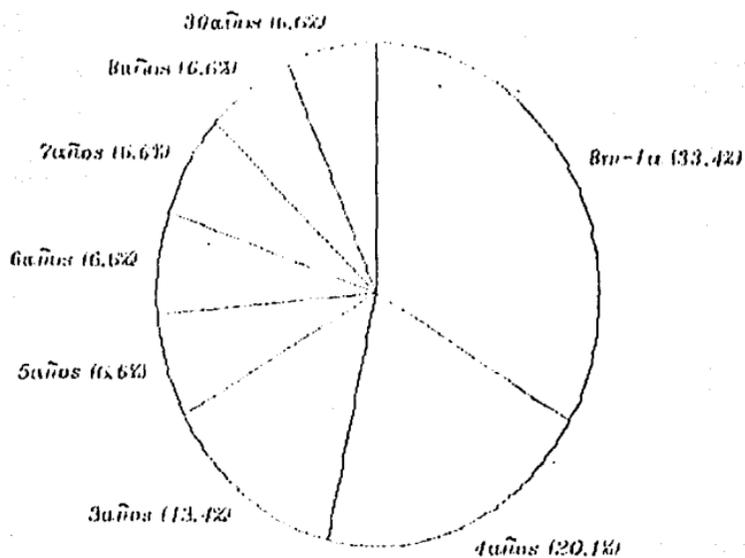
## EDAD DEL PACIENTE

grafica no 2



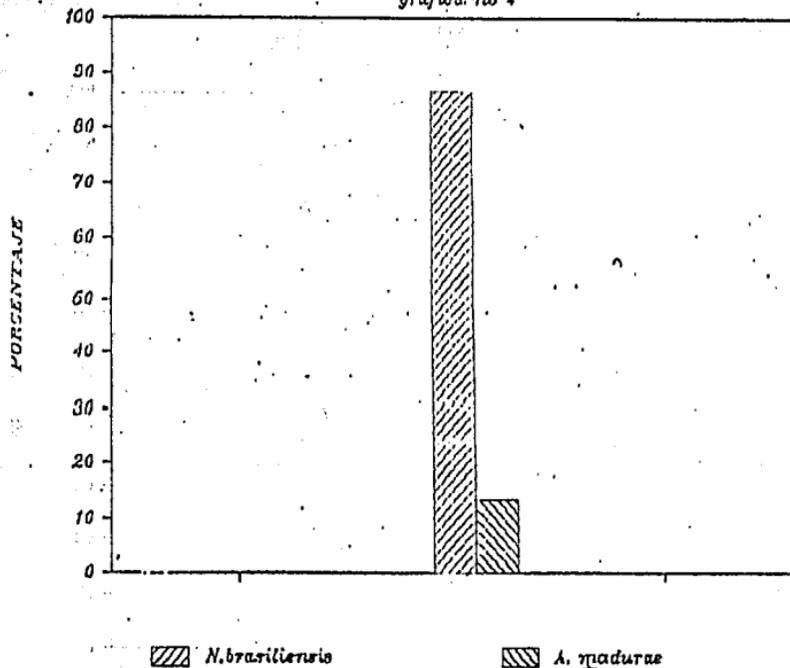
# EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

gráfica no 3



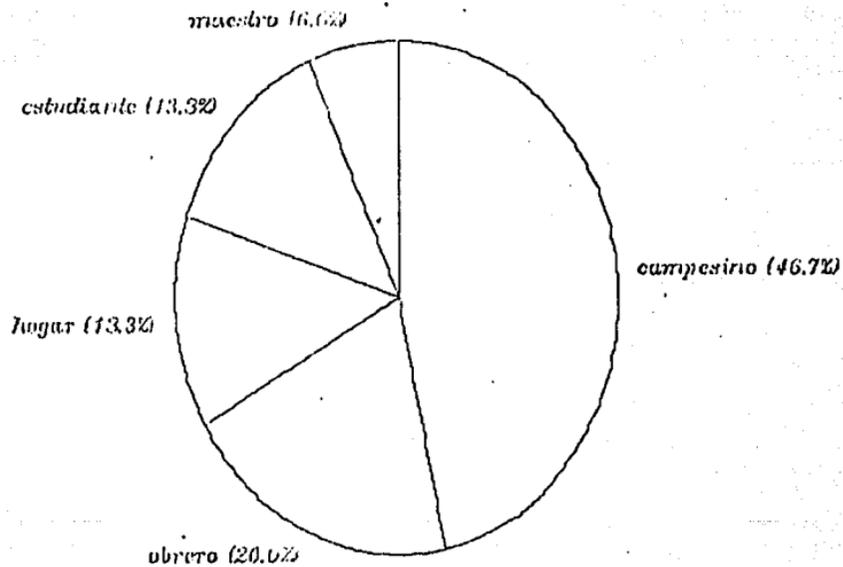
# AGENTE ETIOLOGICO

grafica. no 4



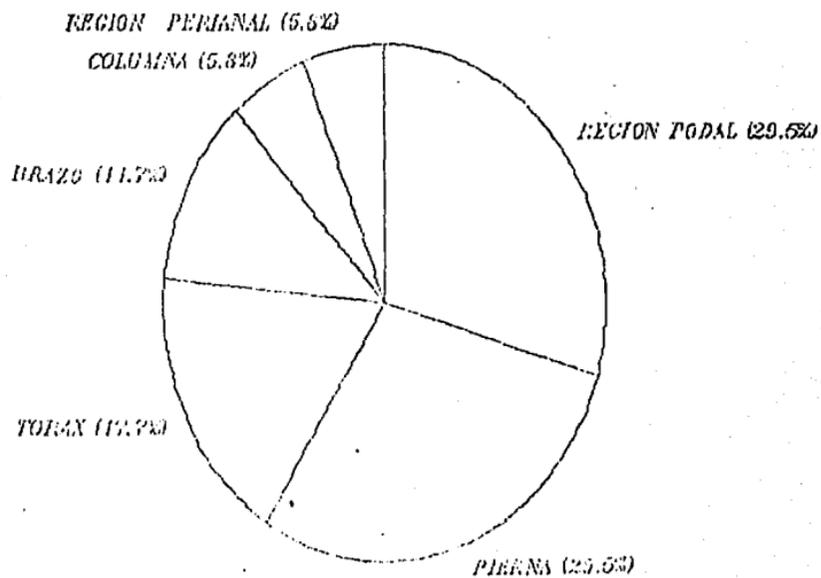
# OCUPACION

grafica no 5



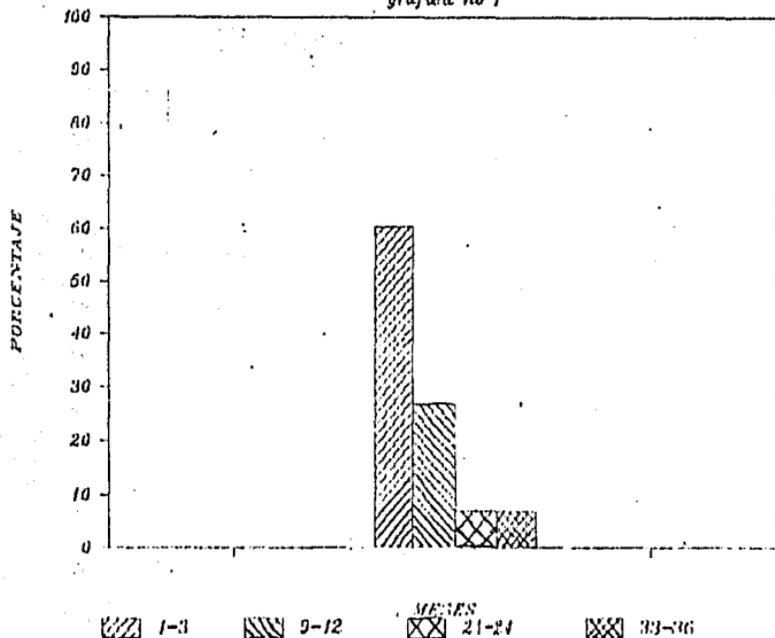
# LOCALIZACION

grafico no 6



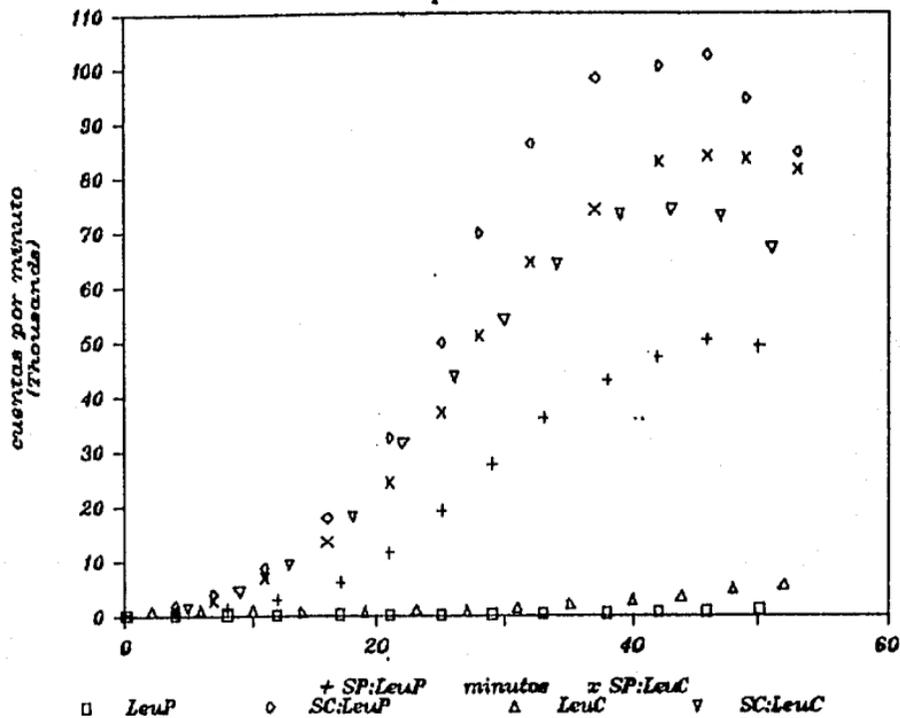
# TIEMPO DE TRATAMIENTO

grafica no 7



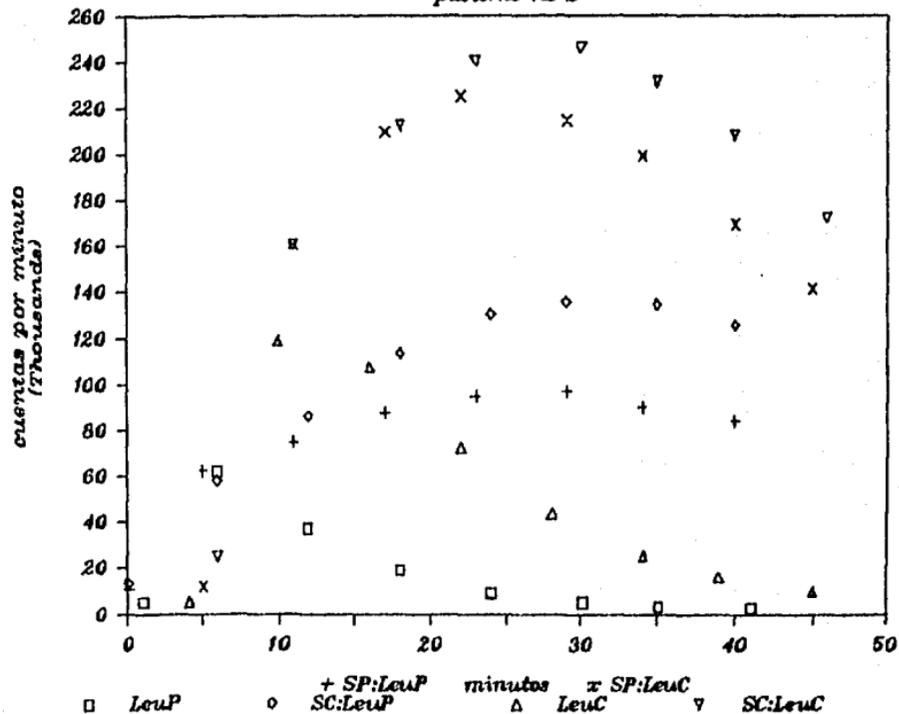
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

*paciente no 1*



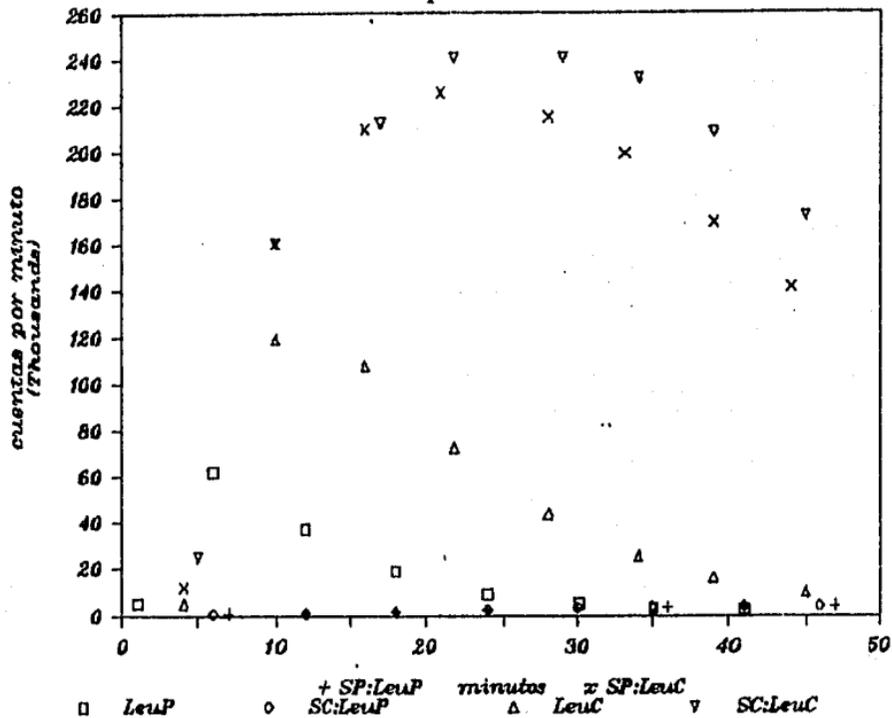
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

*paciente no 2*



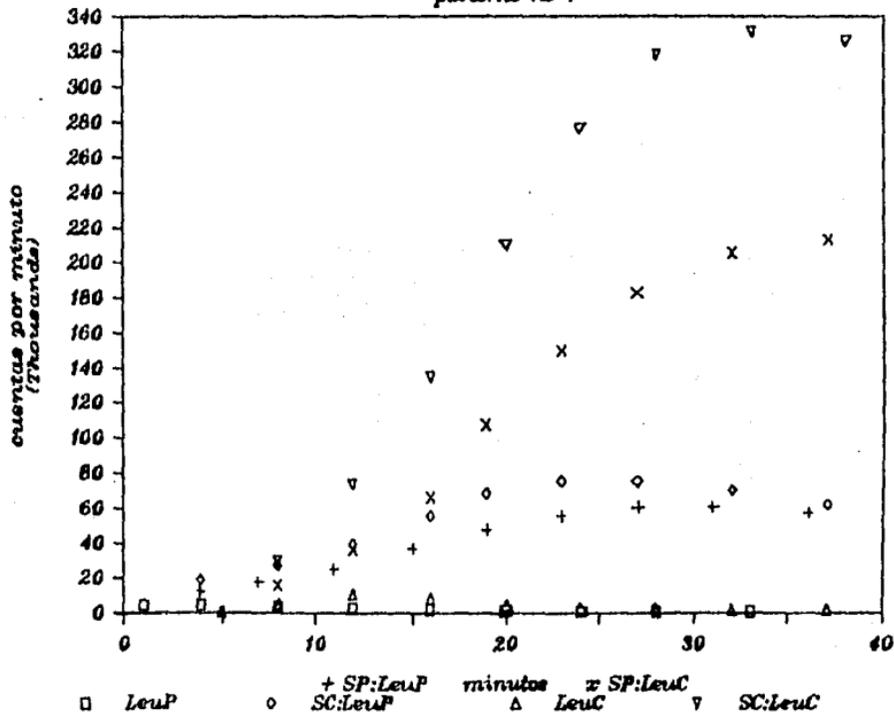
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 3



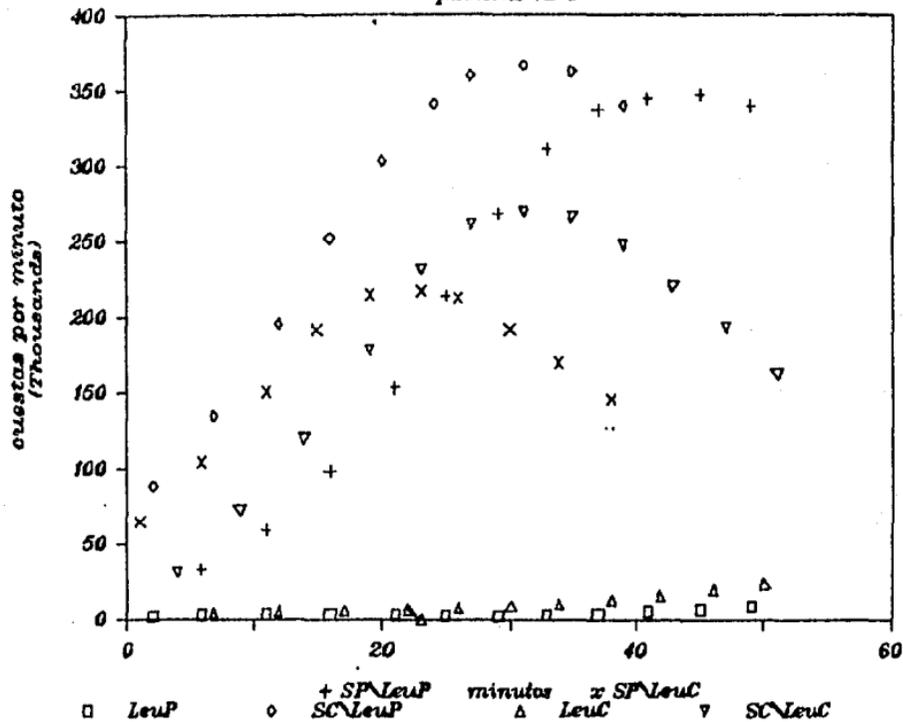
# RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE

paciente no 4



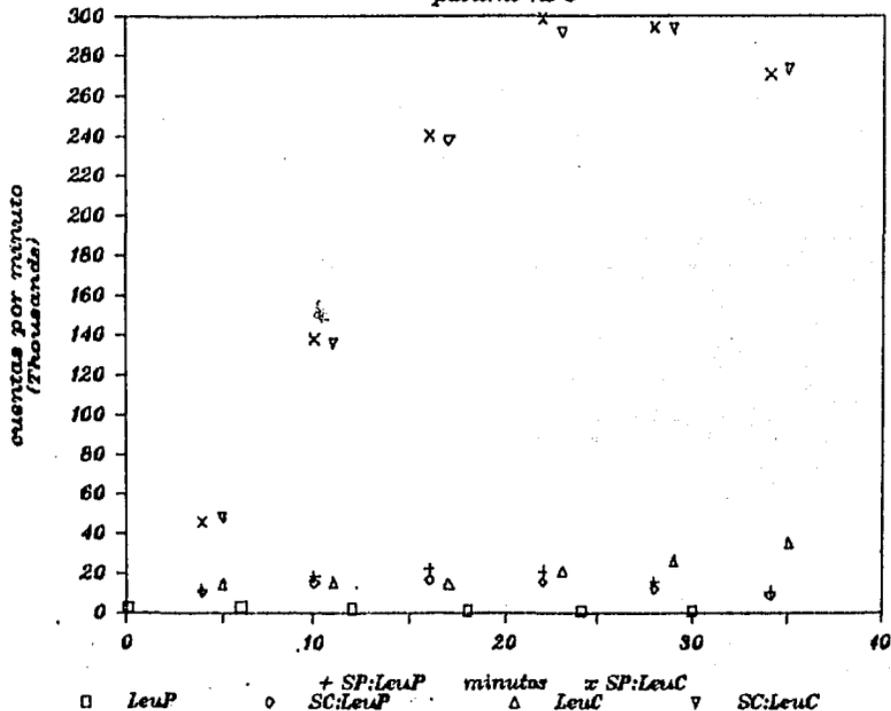
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 5



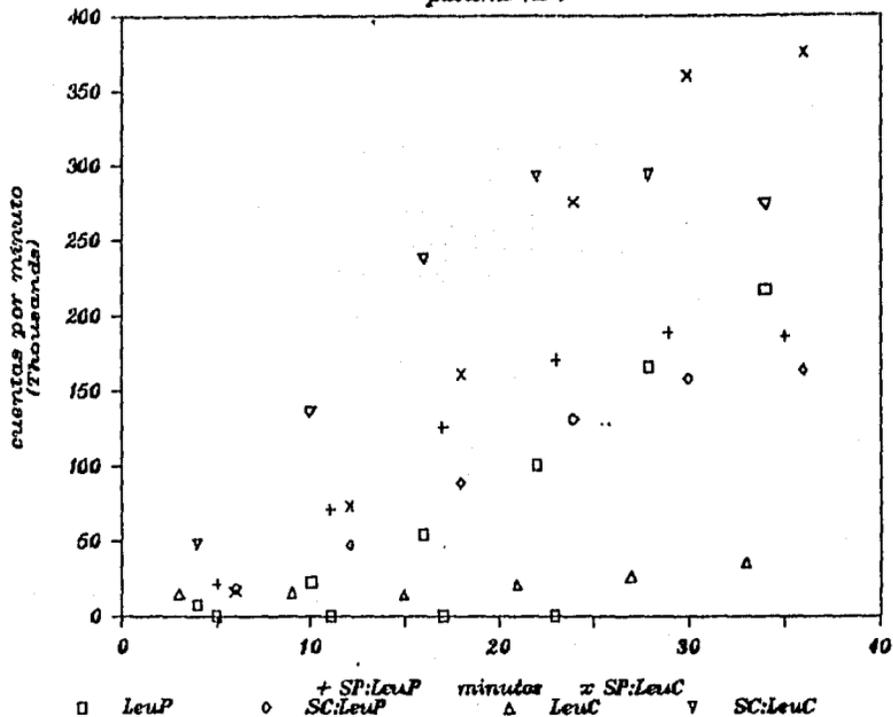
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 6



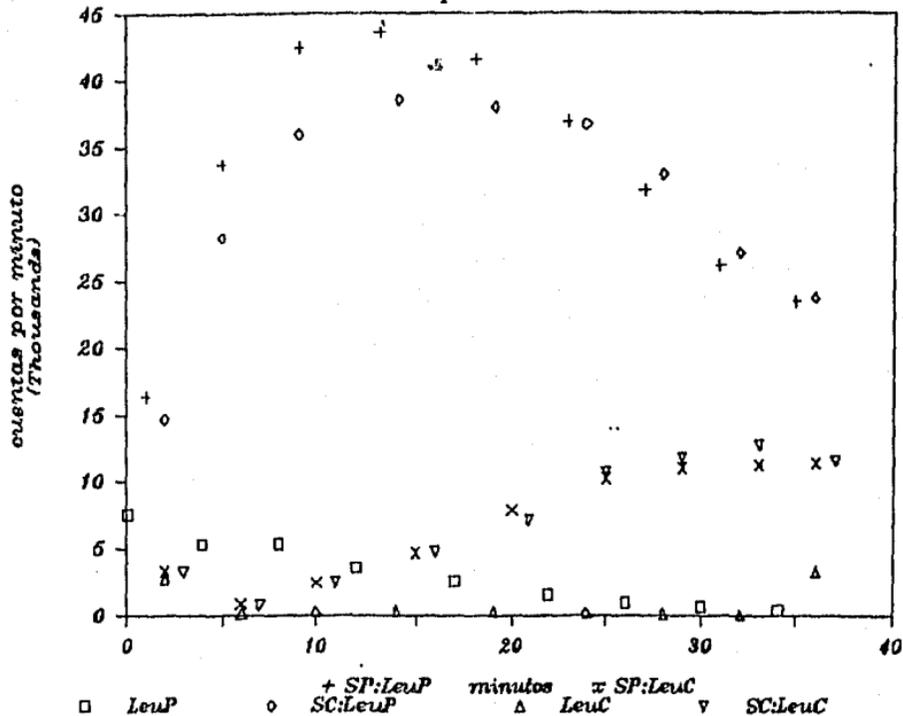
# RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE

*paciente no 7*



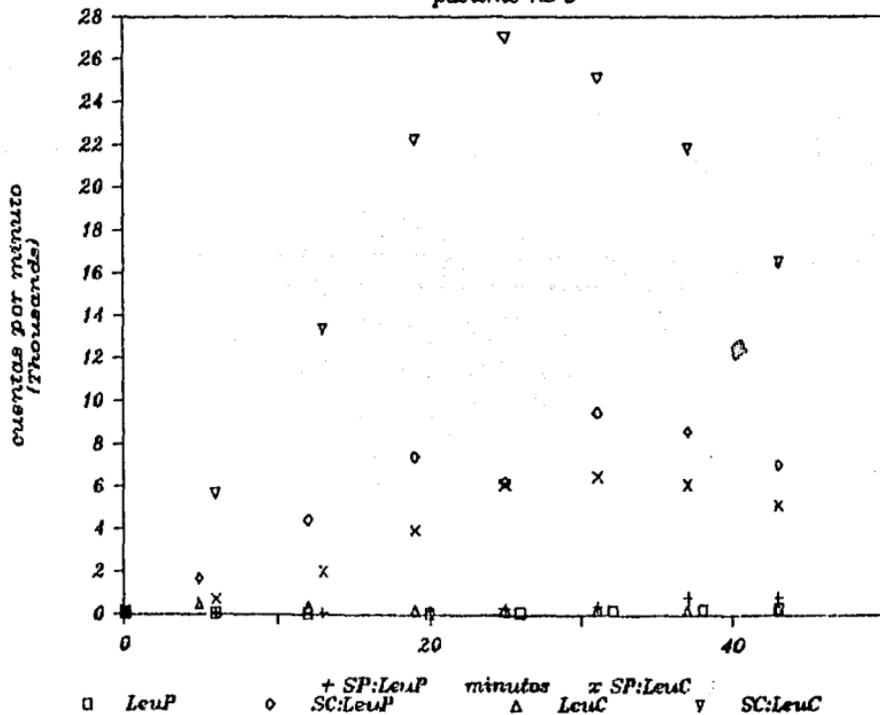
# RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE

paciente no 8



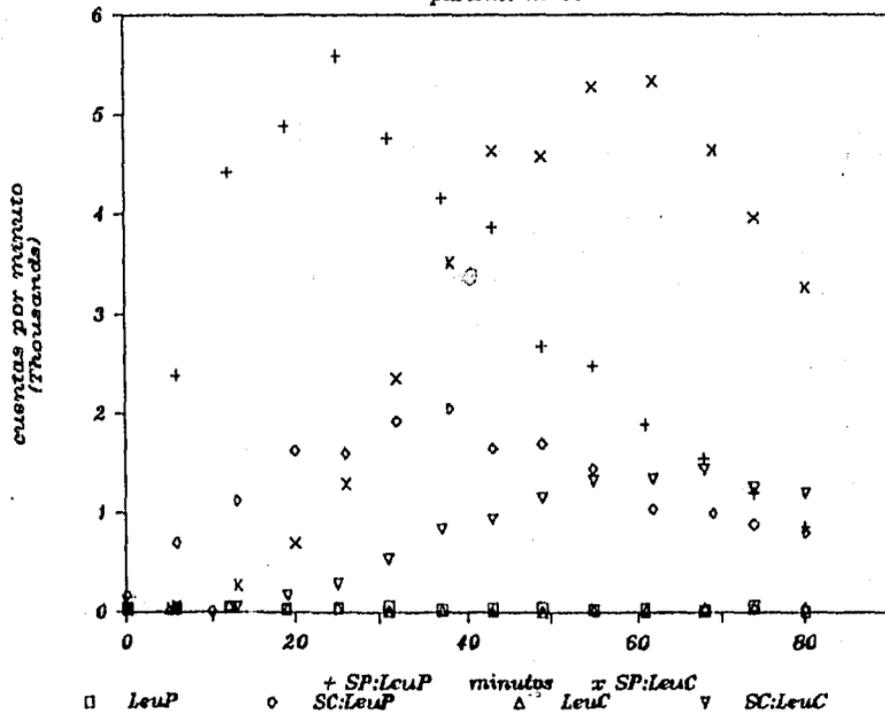
# RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE

paciente no 9



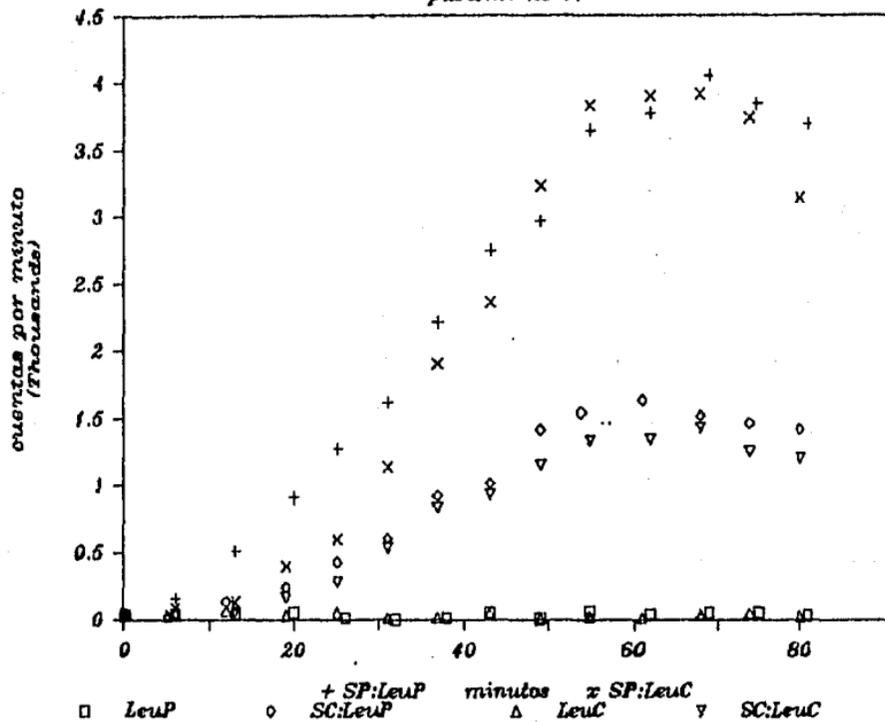
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 10



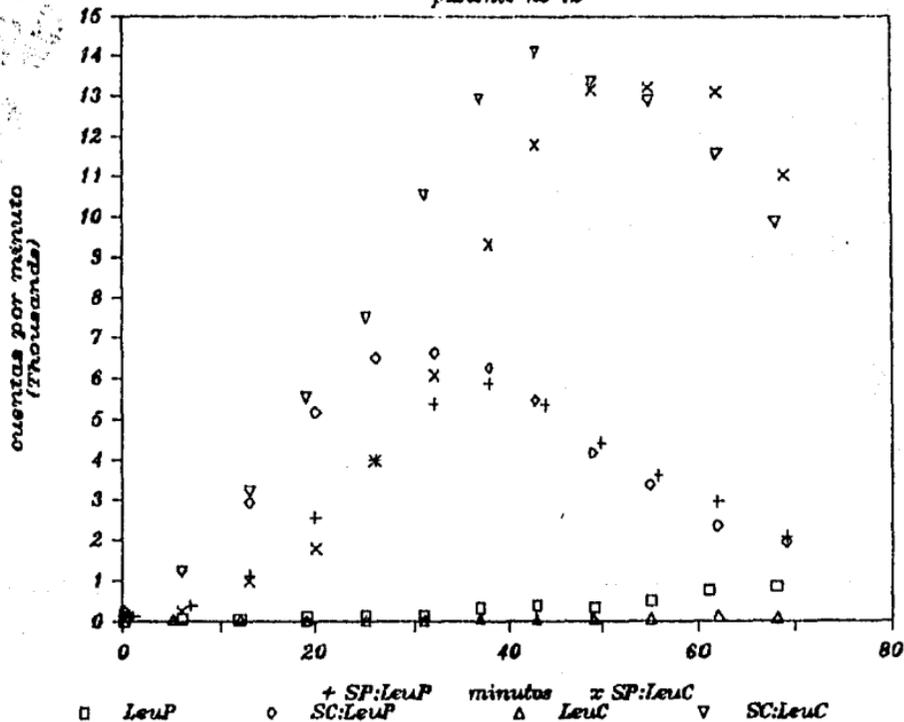
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 11



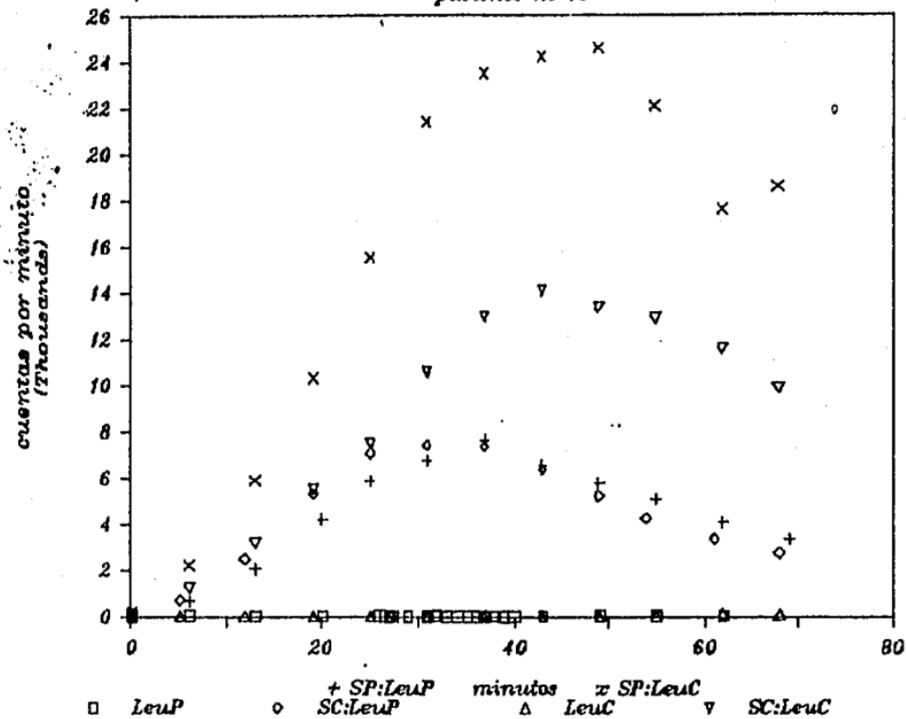
# RESPUESTA QUIMILUMINISCENTE

paciente no 12



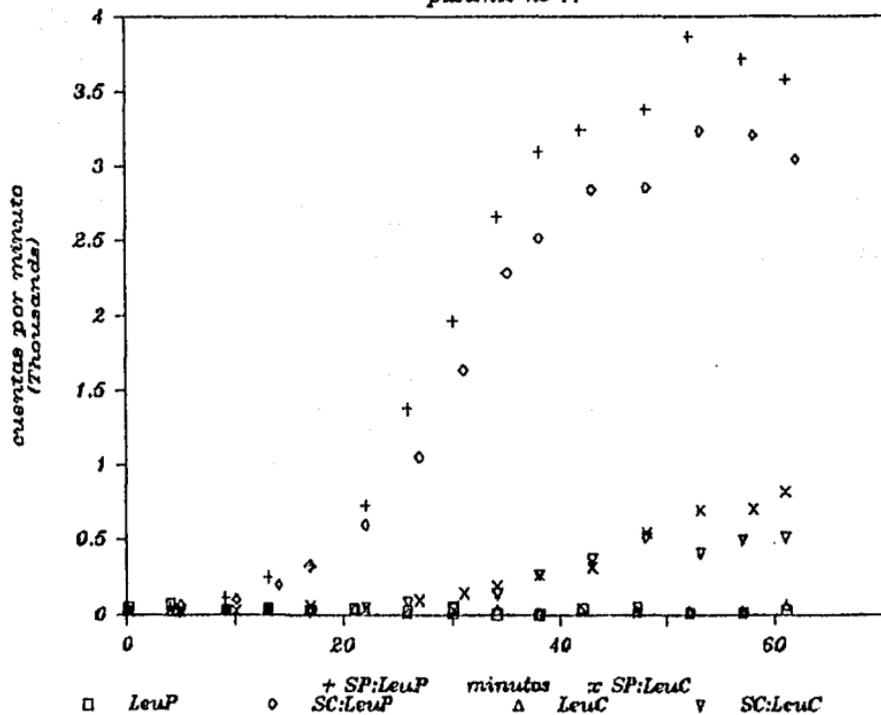
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 13



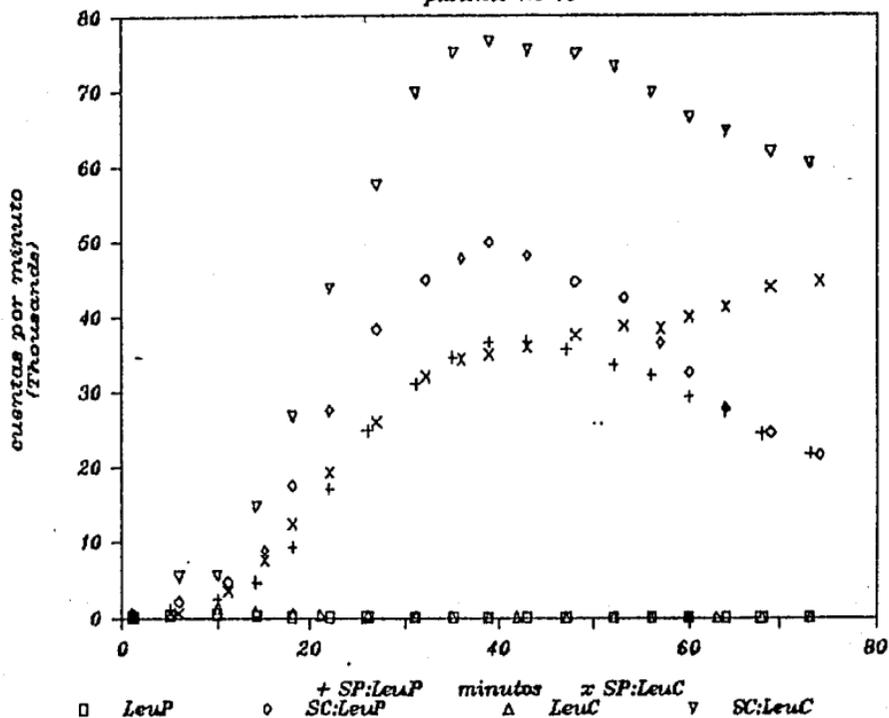
# RESPUESTA QUIMIOLUMINICENTE

paciente no 14



# RESPUESTA QUIMIO LUMINIGENTE

paciente no 15



## C O N C L U S I O N

PARA LOS FINES DE ESTE ESTUDIO, SE PUEDE DECIR QUE:

- 1) NO EXISTEN DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LA MIGRACION CELULAR DE PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO ( $\alpha = 1\%$ ), COMPARANDOLAS CON EL GRUPO CONTROL, POR LO QUE NO SE PUEDE ACEPTAR LA HIPOTESIS DE QUE LA RESPUESTA MIGRATORIA ESTE INCREMENTADA EN LOS PACIENTES CON MICETOMA ACTINOMICETICO.
- 2) EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA, APARENTEMENTE NO INFLUYE LA CAPACIDAD MIGRATORIA, POR LO QUE PUDIERAMOS PENSAR QUE NO EXISTE ALGUN FACTOR EN EL SUERO QUE INHIBA LA RESPUESTA MIGRATORIA DE LOS PMN EN LOS PACIENTES CON MICETOMA, PERO SE DEBEN REALIZAR MAS ESTUDIOS SOBRE LA RELACION INMUNOLOGICA DIRECTA ENTRE LOS AGENTES PRODUCTORES DEL MICETOMA Y LOS LEUCOCITOS PMN.
- 3) EL SUERO DE LOS PACIENTES CON MICETOMA TIENE PROPIEDADES QUIMIOTACTICAS, PERO ESTO ES COMPARABLE ESTADISTICAMENTE CON LA RESPUESTA OBTENIDA CON EL GRUPO CONTROL.
- 4) LA RESPUESTA QUIMIOLUMINISCENTE DE LOS PMN DE PACIENTES CON MICETOMA SE ENCUENTRA PROBABLEMENTE DISMINUIDA, CONFRONTANDOLA CON LA DEL GRUPO CONTROL, PERO ESTA DIFERENCIA ESTADISTICAMENTE NO ES SIGNIFICATIVA POR LO QUE SE PUEDE DECIR QUE LA CAPACIDAD DE ACTIVAR EL ESTALLIDO RESPIRATORIO DE LOS PMN DE LOS PACIENTES CON MICETOMA ES SEMEJANTE ESTADISTICAMENTE AL LA CAPACIDAD QUE TIENEN LOS PMN DE INDIVIDUOS SANOS.

## BIBLIOGRAFIA

1. ACEVES, O. 1978. "MICETOMA. ANALISIS DE 140 CASOS ESTUDIADOS EN LA-- CIUDAD DE GUADALAJARA", JAL., MEXICO, DERMATOLOGIA. REV. MEX, 22(3): 199-225.
2. ALISON, F. NIND. 1981. "NEUTROPHIL CHEMOTAXIS: TECHNICAL PROBLEMS--- WITH NITROCELLULOSE FILTERS IN BOYDEN -TYPE CHAMBERS", HOLANDA, ---- JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, 40: 39-43.
3. ALVARADO, T. LAURA. 1977. "INMUNIDAD CELULAR EN PACIENTES CON MICE-- TOMA POR Nocardia brasiliensis, ESTUDIO DE 7 CASOS", MEXICO, TESIS CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA, 45 PP.
4. ATIA, M; A. FARID; M.M. ZAKI; 1981. "THE ISOLATION OF PATHOGENIC --- FUNGI AND ACTINOMYCETES FROM SOIL IN EGYPT", SABOURANDIA, 19: 217--- 221.
5. AUSTWICK, P.K.C. 1972. "THE PATHOGENICITY OF FUNGI", LONDON., EN --- GLAND, IN SMITH 14, JEMREA J.M. MICROBIAL PATHOGENICITY, IN MAN AND- ANIMALS, 251-268.
6. BACH, F. JEAN. 1984. "INMUNOLOGIA", MEXICO, ED. LIMUSA, 1a ED, 908 PP
7. BARRET, J.T. 1981. "INMUNOLOGIA", MEXICO, ED. INTERAMERICANA, 1a ED, 309 PP.
8. BEAMAN, L. BLAINE. 1981. "ROLE OF L FORMS OF Nocardia caviae IN--- THE DEVELOPMENT OF CHRONIC MYCETOMAS IN NORMAL AND IMMUNODEFICIENT-- MURINE MODELS", CALIFORNIA., E.U.A, INFECTION AND IMMUNITY, 33(3):-- 893-907.
9. BECKER, L. ELMER. 1980. "CHEMOTAXIS", J. ALLERGY CLIN. IMMUNOLOGY, -- 66(2): 97-105.
10. BORELLI, D. 1976. "MICETOMA: GENERALIDADES", MEXICO, DERMATOLOGIA.-- REV. MEX, 20(3): 255-264.
11. CALEGARI, L; F. ASCONEGUY; I.A. CONTI-DIAZ. 1982. "PATOGENICIDAD EX- PERIMENTAL DE CEPAS DE Nocardia asteroides, Nocardia brasiliensis- Y Nocardia caviae DE DIFERENTES PROCEDENCIAS", MONTEVIDEO., URU--- GUAY, SABOURANDIA, 20: 295-302.
12. CELADA, A; ANDRE, CRUCHAUD; LUC H. FERRIN. 1984. "INDEPENDENCE OF--- OF COMPLEMENT ON IN VITRO IMMUNE PHAGOCYTOSIS OF Plasmodium falci-- parum" PARASITISED ERYTHROCYTES BY HUMAN MONOCYTES AND POLYMORPHO-- NUCLEAR LEUKOCYTES", GENEVA, SWITZERLAND, INT. ARCHS. ALLERGY APPL.- IMMUN. 73: 363-366.

13. CHEUNG, K; ANNA C. ARCHIBALD; MICHAEL F. ROBINSON. 1983. "THE ORIGIN OF CHEMILUMINESCENCE PRODUCED BY NEUTROPHILS STIMULATED BY OPSONIZED ZYMOSAN", AUSTRALIA, THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, 130(5): 2324-2329.
14. COCHRANE, G. CHARLES. 1884. "MECHANISMS COUPLING STIMULATION AND----FUNCTION IN LEUKOCYTES", CALIFORNIA., E.U.A, FEDERATION PROCEEDINGS, 43(12): 2729-2731.
15. CONNANT, F. NORMAN. 1972. "MICOLOGIA", MEXICO, NUEVA EDITORIAL INTERAMERICANA, S.A. DE C.V.
16. CUNNINGHAM, K.M; G.S. BULMER; E.R. RHOADES. 1979. "PHAGOCYTOSIS AND-AND INTRACELLULAR FATE OF Sporothrix schenckii, OKLAHOMA., E.U.A., -THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 140(5): 815-817.
17. DE CHASTELET, R. LAWRENCE; GWYNN, D. LONG; PAMELA S. SHIRLEY; DAVID-A. BASS; MICHAEL J. THOMAS; FREDERICK W. HENDERSON; MYRON, S. COHEN. 1982. "MECHANISM OF THE LUMINOL - DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF HUMAN NEUTROPHILS", CAROLINA, E.U.A, THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, 129(4) 1589-1593.
18. DHANWANT, K. SANDHU; S.K. MISHRA; V.N. DAMODARAN; R.S. SANDHU; H.S.-RANDHAWA. 1975. "MYCETOMA OF THE KNEE DUE TO Nocardia caviae", INDIA, SABOURANDIA, 13: 170-171.
19. DIAMOND D. RICHARD. 1980. "ANTIFUNGAL PROPERTIES OF GRANULOCYTES",--BOSTON., E.U.A. 184-187.
20. DOUGLAS D. STEVEN. 1982. "CELULAS QUE INTERVIENEN EN LAS RESPUESTAS-INMUNITARIAS", EN SITTES, D.P.; FUDENBERG, H.H.; STOBO, J.D.; WELLS, J.F.; INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA, MEXICO, ED. EL MANUAL MODERNO,--S.A. DE C.V. 3a. ED. CAP. 9: 98-116.
21. DRUTZ, D.J. 1985. "INMUNIDAD E INFECCION", MEXICO, EN SITTES, D.P.;--FUDENBERG, H.H.; STOBO, J.D.; WELLS, J.V.; INMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA, ED. EL MANUAL MODERNO, S.A. DE C.V. 3a ED. CAP. 21: 258-280.
22. GALGIANI, N. JOHN; RICHARD A. ISENBERGH; DAVID A. STEVENS. 1978.----"CHEMOTAXIGENIC ACTIVITY OF EXTRACTS FROM THE MYCELIAL AND SPHERULE-PHASES OF Coccidioides immitis FOR HUMAN POLYMORPHONUCLEAR LEUKO--CYTES", CALIFORNIA., E.U.A, INFECTION AND IMMUNITY, 21: 862-865.
23. GALGIANI, N. JOHN; CLAIRE M. PAYNE; JAMES F. JONES. 1984. "HUMAN POLYMORPHONUCLEAR -LEUKOCYTE INHIBITION OF INCORPORATION OF CHITIN ---PRECURSORS INTO MYCELIO OF Coccidioides immitis", ARIZONA., E.U.A. THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 149(3): 404-412.
24. GALINDO, S. NORMA. 1986. "ESTUDIO DE LA RESPUESTA FAGOCISTICA DE ---LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES EN PACIENTES CON ABCEISO HEPATICO AMI--BIANO", MEXICO, TESIS. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, 82PP

25. GALLIN, I. JOHN. 1978. "STRUCTURAL AND IONIC EVENTS DURING LEUKOCYTE CHEMOTAXIS", NEW YORK., E.U.A, EN LEUKOCYTE CHEMOTAXIS, 123-139.
26. GALLIN, I. JOHN; BRUCE E. SELIGMANN. 1984. "MOBILIZACION AND ADAPTATION OF HUMAN NEUTROPHIL CHEMOATTRACTANT FMET-LEU-PHE- RECEPTORS",-- MARYLAND, FEDERATION PROCEEDINGS, 43(12): 2732-2736.
7. GONZALEZ, O. ANTONIO; ANGELES SANDOVAL CUELLAR. 1976. "DIFFERENT DEGREES OF MORBILITY, IN THE WHITE MOUSE, INDUCED BY Nocardia brasiliensis, Nocardia asteroides Y Nocardia caviae", MEXICO, SABOURANDIA, 14: 225-259.
28. GONZALEZ O. ANTONIO; H. SHIBAYAMA; D. FELIX; M. ANAYA. 1962. "IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ACTINOMYCOTIC MYCETOMA AND NOCARDIOSIS. PROCEEDINGS OF XII INTERNATIONAL CONGRESS OF DERMATOLOGY. REPRINTED FROM EXCERPTA MEDICA INTERNATIONAL CONGRESS SERIES No. 55. MEXICO, 542---551.
29. HOWARD, D.F. 1975. "THE ROLE OF PHAGOCYTTIC MECHANISMS IN DEFENSE AGAINST Histoplasma capsulatum", WASHINGTON, D.C, IN MYCOSIS SCIENTIFIC PUBLICATIONS No. 304. PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 50-59.
30. ISHIBASHI, Y; TATSUHISA YAMASHITA. 1985 "PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A PHAGOCYTOSIS -STIMULATING FACTOR FROM PHAGOCYTOSING--- POLYMERNUCLEAR NEUTROPHILS: COMPARISON WITH GRANULE BASIC PROTEINS", TOKIO., JAPAN, INFECTION AND IMMUNITY, 48(3): 799-805.
31. KORCHAK, H.M.; K. VIENNE; L.E. RUTHERFORD; G. WEISSMANN. 1984. "NEUTROPHIL STIMULATION: RECEPTOR, MEMBRANE, AND METABOLIC EVENTS", NEW-YORK., E.U.A, FEDERATION PROCEEDINGS, 43(12): 2749-2754.
32. LATAPI, F.; Y. ORTIZ. 1971. "MICETOMAS POR Streptomyces somaliensis EN MEXICO", MEXICO, DERMATOLOGIA. REV. MEX, 15(2): 47-65.
33. LAVALLE, P. 1971. "VI CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGIA", CAJICA,--- S.A., PUEBLA, MEXICO. 231 PP.
34. LEIJH, P.C.J.; M.T. VAN DEN BARSELAAR; R. VAN FURTH. 1977. "KINETICS OF PHAGOCYTOSIS AND INTRACELLULAR KILLING OF Candida albicans BY HUMAN GRANULOCYTES AND MONOCYTES", E.U.A, INFECTION AND IMMUNITY, -- 17(2): 313-318.
35. MAGAÑA, L. MARIO. 1985. "LOS MICETOMAS", MEXICO, REV. MED. HOSP. --- GRAL. DE MEX. SSA, 47(18): 527-542.
36. MC. CARTY, M. 1980. "RELACIONES ENTRE HUESPED Y PARASITO EN LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS", ESPAÑA, ED. SALVAT S.A, 2a. ED. CAP 22: 651-687.
37. MC. CARTY, M. 1980. "BACTERIAS PARECIDAS A HONGOS: ACTINOMICETOS",-- ESPAÑA, ED. SALVAT. S.A., 2a ED, CAP 36: 893-902.

38. MC. CARTY, M. 1980. "BACTERIAS AUTOCTONAS DEL HOMBRE", ESPAÑA, ED.-- SALVAT S.A., 2a ED, CAP 43: 987-1098.
39. MELENDRO, I. EMMA; MAGDALENA F. CONTRERAS; CECILIA XIMENEZ; ANA MA.-- GARCIA MAYNEZ; LIBRADO ORTIZ-ORTIZ, 1978. "CHANGES IN HOST RESISTANCE CAUSED BY Nocardia brasiliensis IN MICE: CROSS-PROTECTION AGAINST Listeria monocytogenes", MEXICO, INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND APPLIED IMMUNOLOGY, 57:74-81.
40. NOEL, R. ROSE. 1983. "PRINCIPIOS DE INMUNOLOGIA", MEXICO. COMPAÑIA-- EDITORIAL CONTINENTAL, S.A. DE C.V. (CECSA).
41. NOVALES, J. 1983. "HISTOPATOLOGIA DE LAS MICOSIS PROFUNDAS", MEXICO, DERMATOLOGIA. REV. MEX, 27(2-3): 128-136.
42. NOVALES, J; PEDRO LAVALLE. 1976. "MICETOMA POR Streptomyces somaliensis EN EL ESTADO DE MORELOS", MEXICO, DERMATOLOGIA. REV. MEX,-- 20(1):25-33.
43. ORTIZ, O. LIBRADO; EMMA I. MELENDRO; CARMEN CONDE. 1984. "HOST - PARASITE RELATIONSHIP IN INFECTIONS DUE TO Nocardia brasiliensis",-- MEXICO, BIOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND BIOMEDICAL ASPECTS OF ACTINOMY-- CETES.:119-133.
44. PAINTER, G. RICHARD; LARRY A. SKLAR; ALGIRDAS J. JESAITIS; MANFRED-- SCHMITT; CHARLES G. COCHRANE. 1984. "ACTIVATION OF NEUTROPHILS" BY-- N-FORMYL CHEMOTACTIC PEPTIDES", CALIFORNIA, E.U.A, FEDERATION PRO-- CEEDINGS, 43(12): 2737-2742.
45. PANKAJALAKSHMI, V. VENUGOPAL; TARALAKSHMI V. VENUGOPAL; S. SUBRAMA-- NIAN; S. ARUMUGAM. 1980. "NOCARDIA SPECIES FROM BRONCHOPULMONARY IN-- FECTIONS AND MYCEOMAS", INDIA, SABOURANDIA, 18:11-13.
46. ROJAS, E. O; J.E. GARCIA - GONZALEZ; LORENA RODRIGUEZ, S. ESTRADA--- FARRA. "FAGOCITOSIS EN LEFRA", MEXICO, 37-52.
47. ROOT, K. RICHARD; MYRON S. COHEN. 1981. "THE MICROBICIDAL MECHANISMS OF HUMAN NEUTROPHILS AND EOSINOPHILS", CAROLINA., E.U.A, REVIEWS OF-- INFECTIONS DISEASES, 3(3): 565-597.
48. RUIZ, R. JESUS. 1982. "INMUNOLOGIA DE LAS MICOSIS", MEXICO, DERMATO-- LOGIA. REV. MEX, 26(2-3): 168-174.
49. SAUL, C. AMADO; DONACIANO FERNANDEZ. 1971. "INVESTIGACION DE LA IN-- MUNIDAD CELULAR EN DIEZ CASOS DE MICETOMA POR Nocardia brasiliensis"-- "MEXICO, DERMATOLOGIA. REV. MEX., 15(3):185-191.
50. SAUL, C. AMADO. 1975. "LECCIONES DE DERMATOLOGIA", MEXICO, IMPRESIO-- NES MODERNAS, S.A. 5a. ED, 339 PP.

51. SCHIFFMANN, E; B.A. CORCORAN; S.ASWANIKUMAR. 1978. "MOLECULAR EVENTS IN THE RESPONSE OF NEUTROPHILS TO SYNTHETIC N-FMET CHEMOTACTIC PEPTIDES: DEMONSTRATION OF A SPECIFIC RECEPTOR", MARYLAND., E.U.A., 97-111
52. SELVERAJ, R.J; A.J. SBARRA; G.B. THOMAS; C.L. CETRULO; G.W. MITCHELL JR. 1982. "A MICROTCHNIQUE FOR STUDYING CHEMILUMINESCENCE RESPONSE-OF PHAGOCYTES USING WHOLE BLOOD AND ITS APPLICATION TO THE EVALUATION OF PHAGOCYTES IN PREGNANCY", BOSTON., E.U.A. JOURNAL OF THE RECENTICULOENDOTHELIAL SOCIETY, 31:3-16.
53. SNYDERMAN RALPH. 1984. "REGULATORY MECHANISMS OF A CHEMOATTRACTANT RECEPTOR ON LEUKOCYTES", CAROLINA., E.U.A., FEDERATION PROCEEDINGS, 43(12):2743-2748.
54. SNYDERMAN, RALPH; EDWARD J. GOETZE. 1981. "MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF LEUKOCYTE CHEMOTAXIS", CAROLINA., E.U.A. SCIENCE, 213-(21): 830-837.
55. STITES, P. DANIEL. 1982. "METODOS CLINICOS DE LABORATORIO PARA LA LOCALIZACION DE LA FUNCION INHUNITARIA CELULAR ", MEXICO, EN STITES, D.P.; WLLS, J.V.: IMMUNOLOGIA BASICA Y CLINICA, ED. EL MANUAL MODERNO, S.A. DE C.V. 3a ED. CAP 27:390-406.
56. STOSSEL, P. THOMAS. 1978. "THE MECHANISM OF LEUKOCYTE LOCOMOTION", BOSTON., E.U.A, RAVEN PRESS, 143-160.
57. STOSSEL, P. THOMAS; JOHN H. HARTWING; HELEN, L. YIN; FRED, S. SOUTHWICK; KEN, S. ZANER. 1984. "THE MOTOR OF LEUKOCYTES", BOSTON., E.U.A FEDERATION PROCEEDINGS, 43(12): 2760-2763.
58. TALWAR, PUSHPA; S.C. SEHGAL. 1979. "MYCETOMAS IN NORTH INDIA", INDIA SABOURANDIA, 17:287-291.
59. TONO, O. TATSUHITO; NORIHIRO, VENO; TAKAHIDE, MATSUMOTO; MASATO, OHKAWA; SHUZO, MATSUMOTO. 1983. "CHEMILUMINESCENCE OF WHOLE BLOOD", JAPAN, CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, 26: 66-75
60. WALDORF, R. ALAYN; RICHARD, D. DIAMOND. 1985. "NEUTROPHIL CHEMOTACTIC RESPONSES INDUCED BY FRESH AND SWOLLEN Rhizopus oryzae SPORES-AND Aspergillus fumigatus CONIDIA", BOSTON., E.U.A., INFECTION AND IMMUNITY, 48(2):458-463.
61. WERNER, FALK; RICHARD, H; GOODWIN, JR; EDWARD, J. LEONARD. 1979. "A-48 WELL MICRO CHEMOTAXIS ASSEMBLY FOR RAPID AND ACCURATE MEASUREMENT OF LEUKOCYTE MIGRATION", U.S.A.
62. GOIHMAN, Y. MAURICIO; ERVIN, E; MARIA C. DE A; LUIS, C; MARIA, H DE G; BLANCA, S; ANA, O; FRANCISCO, G; JACINTO, C. 1980. "DEFECT OF in vitro DIGESTIVE ABILITY OF POLYMRPHONUCLEAR LEUKOCYTES IN Paracoccidioidomycosis", CARACAS., VENEZUELA. INFECTION AND IMMUNITY, 28-(2): 557-566.

63. ZIGMOND, H. SALLY; JAMES, G. HIRSCH. 1973. "LEUKOCYTE LOCOMOTION AND CHEMOTAXIS", NEW YORK., E.U.A. THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 137:387-410.
64. ROJAS, M. WILLIAM. 1983. "INMUNOLOGIA", MEXICO, ED FONDO EDUCATIVO-- INTERAMERICANO, 5a ED. : 29, 40, 51-69.
65. SAUL, A, M.D; ALEXANDRO, BONIFAZ, M.B. 1987. "MYCETOMA DUE TO No---  
cardia caviae", MEXICO, INTERNATIONAL JOURNAL OF DEMATOLOGY 26(3)-- 174-177.

---

FE DE ERRATAS

---

PAGINA	REGLON	DICE	DEBE DECIR
21	9	DESPOLARIZACION	DEPOLARIZACION.
37	13	DECREMENTA LA QL	DECREMENTA EL TIEMPO DE LA RES- PUESTA QUIMIOLUMI- NISCENTE.
41	6	FRUCTUO DE 8 MESES A 3 AÑOS.	FLUCTUO DE 8 MESES A 1 AÑO.
41	7	EVOLUCION DE 4,5,6, 7,8	EVOLUCION DE 3,4,5 6,7,8
GRAFICAS DE LOS PACIENTES 1 AL 15.		RESPUESTA QUIMIOLU- MINISCENTE.	RESPUESTA QUIMIOLU MINISCENTE.