

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE 19 20

Centro Dermatológico Pascua

S. S. A.

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA

**Micetoma: Estudio inmunológico
evaluación inmunológica de 12 casos
de micetoma por Nocardia brasiliensis**

TESIS de postgrado en
Dermatología, Leprología y Micología
Dra. Norma Leticia Soto Mendoza

Asesor: Dra. Patricia Súchil

Dr. Fernando Latapi
Profesor del Curso

Dra. Obdulia Rodriguez
Directora del C. D. P.

**TESIS CON
VALIA DE CREA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCION.....	1
II. JUSTIFICACION.....	3
III. MARCO TEORICO.....	4
1.- MICETOMA.....	5
- Definición.....	5
- Historia.....	7
- Etiología.....	12
- Epidemiología.....	13
- Cuadro clínico.....	21
- Complicaciones.....	26
- Procedimientos diagnósticos.....	29
- Diagnóstico diferencial.....	35
- Pronóstico.....	35
- Tratamiento.....	37
2.- ACTINOMICETOS.....	42
- Generalidades.....	42
- Taxonomía.....	43
- Cultivo.....	54
. Características macroscópicas y microscópicas.....	54
- Patogenicidad.....	57
3.- INMUNOLOGIA.....	69
- Generalidades.....	69
- Inmunología de los padecimientos crónicos.....	82
- Evaluación del estado inmunológico.....	87
- Aspectos inmunológicos del micetoma.....	98

	Pág.
IV. HIPOTESIS.....	123
V. OBJETIVOS.....	124
VI. MATERIAL Y METODOS.....	125
VII. RESULTADOS.....	129
VIII. DISCUSION.....	145
IX. CONCLUSIONES.....	149
X. RECOMENDACIONES.....	150
XI. BIBLIOGRAFIA.....	151
XII. ANEXOS.....	162

1. INTRODUCCION

En nuestro país existen numerosos pacientes afectados de Micetoma, padecimiento del medio rural. Se trata de un Síndrome caracterizado por aumento de volumen, fístulas, deformación de la región y la presencia de "granos" en la secreción. Este síndrome predomina en el sexo masculino, preferentemente -- afecta al adulto joven; hace su aparición en la etapa productiva de la vida, esto trae como consecuencia un problema de tipo socioeconómico en este grupo de pacientes. El micetoma a pesar de tener características clínicas específicas, que varían dependiendo del agente causal (ejem. *A. madurae*); presenta sin embargo, diferencias en su intensidad aún tratándose de un mismo agente (en nuestro estudio *Nocardia brasiliensis*), así tenemos desde manifestaciones mínimas (minimicetoma), hasta micetomas diseminados, que en ocasiones llegan a profundizar a órganos internos (vísceras, cerebro...) y hasta producir la muerte.

El manejo de este padecimiento es difícil por su carácter crónico y la población a la que afecta, lo cual dificulta el tratamiento que debe prolongarse por muchos meses y en ocasiones, años, en pacientes de escasos recursos, que no siempre -- tienen acceso a los medicamentos; esto provoca que algunos pacientes presenten una deficiente respuesta al tratamiento o -- hasta una falta de respuesta, probablemente debida a resistencia del agente causal a los diferentes fármacos o a un tratamiento inadecuado. Un aspecto interesante es la falta de conocimiento desde el punto de vista inmunológico, para poder determinar si existe o no un déficit de la inmunidad celular y/o humoral para la resistencia a esta infección.

Se ha observado que existen diferentes patrones de respuesta hacia un mismo agente causal, que se manifiesta en la variable evolución del micetoma; que existen pacientes con buena respuesta terapéutica en contraste a algunos resistentes al tratamiento y por último, el conocimiento sobre el comporta---

miento inmunológico de los pacientes en el micetoma es muy limitado.

Estos hechos son los que han motivado la realización de esta Tesis, en la cual se evalúa el estado inmunológico de los pacientes de micetomas comparándose con el de la población normal con la finalidad de determinar si existe alguna alteración inmunológica y de ser posible a qué nivel.

II. JUSTIFICACION

El Micetoma constituye un problema de salud en nuestro medio rural, ya que afecta principalmente campesinos, en plena edad productiva (entre 20 y 50 años).

Es un padecimiento de muy larga evolución cuyas complicaciones pueden llevar a la incapacidad funcional, la invalidez y aún ser mortal.

Estas complicaciones tienen como consecuencia un mayor deterioro socioeconómico de los familiares, dependientes del paciente; además constituye un problema terapéutico, ya que no en todos los casos se obtiene una respuesta satisfactoria a la terapéutica establecida.

Por lo tanto, debido a que existen muy pocos trabajos sobre la inmunología del Micetoma y considerando que este factor es muy importante en la evolución del padecimiento, esperamos por medio de nuestro estudio, un conocimiento más profundo del problema, que nos permita, en un momento dado, encontrar medidas terapéuticas más efectivas.

III. MARCO TEORICO

1.- MICETOMA

- DEFINICION

Clásicamente se ha definido al micetoma como un síndrome-anatomoclínico caracterizado por: aumento de volumen con deformación de la región, fístulas y granos en la secreción.

En sentido estricto el micetoma es un proceso inflamatorio crónico, progresivo, que no cura espontáneamente, afecta piel, tejido subcutáneo, frecuentemente hueso, en ocasiones órganos internos (vísceras, médula ósea, cerebro...) causado por la inoculación traumática exógena de organismos filamentosos aerobios que forman granos. (58) (26)

Esta forma de definirlo excluye y permite separarlo de otras entidades que se pueden denominar como:

- Paramicetoma
- Pseudomicetomas
- Bolas fúngicas

Los Paramicetomas clínicamente se tratan de procesos fistulosos con granos, incluye 2 entidades:

- Actinomicosis: causada por Actinomyces israelii, A. bovis principalmente, producen granos filamentosos, estos agentes son actinomicetos pero anaerobios o microaerofílicos, además se excluye del verdadero micetoma por tratarse de una "infección endógena".
- Botriomicosis: clínicamente semejante al micetoma, en este caso el grano no es "filamentoso", es producido por eubacteria (coccoides o bacilares) como el Staphylococcus aureus o por Pseudomona Auriginosa, entre otras; a pesar de ser causada por inoculación exógena, la dife

rencia radica en que el "grano" no es filamentosos.

Los Pseudomicetomas son procesos fistulosos "sin granos", de diversa etiología, como ejemplo tenemos: Osteomielitis, tuberculosis ulceroganglionar u osteoarticular, esporotricosis, coccidioidomicosis...

Las Bolas Fúngicas, consisten en el crecimiento de un hongo que forma una masa compacta de micelio en una cavidad preexistente en los pulmones (bronquiectasia, cavidad tuberculosa...) no hay invasión del tejido que circunda esta cavidad, no hay formación de granos ni de fistulas, Aspergillus fumigatus es el más frecuentemente implicado. (54) (26)

- HISTORIA

I N D I A

Los primeros reportes que se tienen de esta enfermedad,-- se encuentran en un tratado del siglo XVII, escrito en sanscrito llamado Atharwaveda: en este documento indú se le denominaba "Padavalmikan" que significa hormiguero del pie. (15)(78)

1842 - Gill en un dispensario de Madura (distrito de la India), realiza la primera descripción de la enfermedad, la llama "tumor del pie": Enfermedad caracterizada por deformación y "fungosidad" así como por la salida de un líquido aceitoso y fétido, además de la destrucción de -- huesos y cartílagos.

1844 - Godfrey, reporta 4 casos entre 1844 y 1845. Se trataba de un pescador y 3 campesinos, refiere que presentaban úlceras induradas en el pie de varios años de duración, pensó que se trataba de una enfermedad diferente a todas las ya conocidas, por lo que le llama "enfermedad-- tubérculos del pie" o "Morbus tuberculosis pedis", la amputación era el único tratamiento efectivo. (63)

1846 - Collebrook, le llamó "pie de Madura", debido a la parte del cuerpo que generalmente afectaba y por la región de Madura (India). Estudios posteriores demostraron lo impropio de este nombre. (21)

1860 - Minas describe la enfermedad en el distrito de Hisaar,-- observa que en la mano se pueden desarrollar lesiones similares, refiere que los casos que drenaban granos osuros eran más numerosos que los de granos pálidos, resalta además, la prevalencia en hombres.

1860-- Van Dyke Carter en Bombay descubre la naturaleza micósi

ca de los granos. Cree que los granos oscuros se degradaban y se transformaban en pálidos, le da el nombre de micetoma que significa tumor de hongos.

Del griego mykes: hongo y oma: tumor.

1874 - Carter escribe una monografía titulada: "On mycetoma or the Fungus Disease of India", en ella hace una descripción detallada del micetoma y enfatiza su naturaleza micósica, muchos de sus dibujos describen al hongo que actualmente se conoce como Madurella mycetomatis.

1893 - Boccaro en Bombay realiza un estudio detallado de 100 casos de micetoma, tanto clínica como histopatológicamente. Debido a que en sus cortes no observaba granos blancos y negros simultáneamente, infiere que se trataban de diferentes agentes etiológicos.

A F R I C A

1894 - Le Dantec reporta el primer caso africano de micetoma en el Senegal, refiere la importancia del factor climático en su aparición, ya que observa su prevalencia en toda el área semidesértica de Africa, desde el Atlántico hasta el Mar Rojo.

En ese mismo año, en Argelia Vincent aísla por primera vez un actinomiceto de un micetoma y lo llama Streptothrix madurae.

1902 - Laveran aísla al Actinomadura pelletieri en Senegal.

Brumpt describe en este mismo país un hongo que obtiene de granos negros para el cual crea el término de Madurella mycetomi.

- 1906 - Brumpt realiza una tesis, donde precisa la etiología diversa del micetoma y en Africa del este, describe a Streptomyces somaliensis.
- 1913 - Pinoy distingue los micetomas causados por actinomicetos de los de hongos verdaderos.
- 1916 - Chalmers y Archibald establecen la clasificación de los micetomas: actinomicóticos y maduromicóticos, e introducen los términos Paramicetoma y Pseudomicetoma.
- 1954 - Abbot realiza un estudio epidemiológico, micológico e histopatológico del micetoma en el Sudán, analizando 107 pacientes entre enero de 1952 y junio de 1954. En estos dos años y medio encuentra 1231 pacientes reportados en todo el país.
- 1958 - Destombes y cols. demuestran que el estudio del grano es básico y que sus características histológicas permiten llegar a un diagnóstico etiológico. (15) (63) (1) (54)

A M E R I C A

- 1874 - En la obra de Hyde y Montgomery sobre enfermedades de la piel se mencionan 3 casos de micetoma observados por Mc. Questin en el Hospital Civil de Hermosillo, Son. (21)
- 1898 - Wright logra el cultivo de un hongo aislado de un caso de micetoma por granos negros en Boston E.U.A. Probablemente se trataba de Madurella Mycetomi.
- 1909 - Lindenberg es el primero en aislar a Nocardia brasiliensis (en Brasil) de un micetoma en tobillo. Lo llama Discomyces brasiliensis.

- 1911 - El 22 de junio de ese año, el Dermatólogo Ricardo Cicero presenta ante la H. Academia Nacional de Medicina, - el primer trabajo mexicano sobre micetoma. (55) En él - informa que ha observado 5 casos de micetoma: el primer caso en 1900 en un campesino originario de Yautepec. -- Para 1912 tiene ya noticia de 9 casos en México, 5 que él personalmente ha observado, uno en el Hospital de Jesús, del cual sólo tiene conocimiento por referencias y fotografías que un colega le muestra, los otros 3 casos son los reportados por Mc. Questin en Hermosillo. (21)
- 1914 - Ocaranza publica un artículo sobre el "Micetoma en Sonora", observa en Guaymas 4 casos, 3 en pie y uno en mano; tanto Cicero como Ocaranza atribuyen sus casos a Streptotrix madurae.
- 1921 - Boyd y Crutchfield realizan un estudio del micetoma en América del Norte. De 32 casos recopilados, 19 corresponden a pacientes mexicanos (15 estudiados en México y 4 en E.U.A.); obtienen un cultivo de un paciente mexicano residente en Los Angeles, California y le denominaron Actinomyces mexicanus. (37)
- 1942 - González Ochoa aísla este actinomiceto de 7 casos.
- 1943 - Waksman y Henrici, establecen las bases actuales para la clasificación de los actinomicetos: Género Actinomyces para las especies anaerobias y el Género Nocardia para las especies aerobias y que son parcialmente ácido-alcohol-resistentes. (38)
- 1945 - González Ochoa estudia las propiedades fisiológicas del Actinomyces mexicanus y las compara con las del Actinomyces brasiliensis y el Actinomyces asteroides (Eppinger 1898) concluyendo que el A. brasiliensis y el A. asteroides son dos especies diferentes, pero que el A.

mexicanus y el A. brasiliensis son la misma especie. (37)
(38)

- 1947 - Latapí utilizando promín (sulfona) en una enferma de Lepra Lepromatosa Nodular, que además presentaba micetoma en una pierna, observa notable mejoría de las dos patologías al tratamiento médico; con este resultado cambia el tratamiento del micetoma a tratamiento médico el --- cual era quirúrgico hasta este momento. (69)
- 1949 - Mackinnon en Uruguay descubre Madurella grisea y precisa las bases para la clasificación de agentes causales "hongos y actinomicetos".
- 1963 - Mariat realiza una encuesta epidemiológica mundial, para determinar la distribución geográfica de los diferentes agentes etiológicos. Incluyó 850 casos que le fueron reportados.
- 1978 - I Simposio Internacional de Micetoma en Barquisimeto, - Venezuela.
- 1987 - II Symposium Internacional del Micetoma, Taxco, Gro. -- México. Se acepta la definición propuesta por el Dr. - Lavallo incluida en esta tesis y se revisan los diferentes esquemas terapéuticos. Como aportaciones se reporta la existencia de una enzima osteolítica en el género Nocardia.

- ETIOLOGIA

AGENTES ETIOLOGICOS

ACTINOMICETOS:

Granos pequeños:

Nocardia brasiliensis (Lindenberg, 1909)

Nocardia asteroides (Eppinger, 1890)

Nocardia caviae (Erikson, 1935)

Actinomyces madurae (Vincent, 1894)

Actinomyces pelletieri (Laveran, 1906)

Streptomyces somaliensis (Brumpt, 1906)

EUMICETOS:

Granos negros:

Madurella mycetomi (Laveran 1902)

Madurella grisea (Mackinnon, Ferrada-Urzuá & Montemayor, 1949)

Pyrenochaeta romeroi. (Borelli, 1959)

Lestosphaeria senegalensis. (Segretain Baylet, Camain 1959)

Lestosphaeria tompkinsii.

Exophiala jeanselmei (Langeron 1929)

Curvularia lunata (Wakker)

Granos blancos:

Pseudallescheria boydii. (Shear 1921), ascomiceto, forma sexuada:

Scedosporium apiospermum (Saccardo. 1911)

Acremonium falciforme (Carrión 1951)

Acremonium recifei (Leao y Lobo 1934)

Neotestudina rosatii (Segrétain y Destombes 1961)

Fusarium sp (Destombes, Segrétain 1972)

Aspergillus nidulans (Eidom)

Trichophyton sp. (Camain 1972)

- EPIDEMIOLOGIA

DISTRIBUCION MUNDIAL

El micetoma es una enfermedad cosmopolita, pero la zona de mayor endemia mundial está comprendida entre los 10 y 25° de latitud Norte, constituyendo una banda territorial a lo largo del trópico de cáncer, (mapa No. 1).

Fuera de este cinturón también existen focos endémicos importantes: en América del Sur, África del Norte y Sur, con una menor incidencia en Estados Unidos, Europa meridional (Bulgaria y Rumania), Medio Oriente y Japón.

La única encuesta mundial que existe hasta la fecha, es la realizada por el Profr. Mariat en 1963, muestra 854 casos de micetoma recopilados entre 1940-1960, según este estudio, las áreas de mayor endemia (en orden decreciente) son:

África: el cinturón que va de Dakar, Somalia y Etiopía.

América: México (país con alta incidencia que se encuentra también en el cinturón de mayor endemia).

Después siguen: Venezuela y Brasil.

Asia: aunque no presenta datos de la India un país que se considera de alta incidencia.

Europa: casos esporádicos.

Los factores geográficos han tenido definitivamente gran-

influencia en la existencia y frecuencia de esta enfermedad.-- Los agentes causales del micetoma tienen una existencia saprófita en la tierra, los factores climatológicos como temperatura y en especial la precipitación pluvial, determinan características específicas en el suelo, las cuales condicionan el hábitat ideal de los diferentes agentes causales del micetoma. (1)

Se ha encontrado que las áreas de mayor endemia presentan una estación de lluvias corta (4-6 meses) con una temperatura de 30-37°C día y noche. (Humedad constante relativa de 60-80%) seguido de una estación seca (6-8 meses) con una humedad relativa de 12-30%, con temperaturas de 45-50°C por el día y la temperatura nocturna de 15-18°C.

La mayoría de las zonas del mundo donde se encuentra el micetoma tienen un clima parecido. (63)

La distribución geográfica de los microorganismos causales del micetoma se relaciona más con la precipitación pluvial. La gran mayoría de los casos de micetoma se presentan en las áreas cuya precipitación pluvial va de 50-1000 mm. por año. (Prevalencia de agentes etiológicos, según diferentes áreas de precipitación pluvial, Tabla No. 1).

Etiología del Micetoma en las áreas de mayor endemia:

AFRICA:

Predominan los casos por hongos, el área de mayor endemia

corresponde a la zona tropical Norte (cinturón de Dakar, Somalia y Etiopía).

Madurella mycetomatis (35-45%) es el agente más frecuente en Africa. (46) Se encuentra dentro de toda la zona tropical y A. madurae corresponde también a esta zona.

Streptomyces somaliensis, predomina en los casos del Este de Africa, en el Sudán, Somalia y Kenia.

A. pelletieri y L. senegalensis predominan en el oeste de Africa, sobre todo en Senegal.

S. somaliensis: predomina en el Norte desértico de Africa. (83)

AMERICA:

A diferencia de Africa, predominan los casos por actinomicetos. Madurella grisea casi se limita a América del Sur.

MEXICO:

El 97.2% de los casos son causados por actinomicetos. Nocardia abarca un 85.6% de los cuales N. brasiliensis -- constituye el 71.9%.

A. madurae: 9.6% S. somaliensis: 1.6%

A. pelleteri: 0.2%

Los Eumicetoma constituyen el 2.8% de los casos.

M. mycetomatis (2 casos)

M. grisea (2)

especie indeterminada⁽¹⁾, Acremonium, Fusarium spp, Pseudallescheria boydii, son otras de las especies encontradas. (15)

VENEZUELA:

Predominan los actinomicetos. (actinomicetos 3: 1 eumicetos).

Se listan los agentes etiológicos en orden decreciente de frecuencia: A. madurae, N. brasiliensis, S. somaliensis, H. asteroides, N. cavie.

Entre los eumicetos: M. grisea, S. apiospernum. (6)

ASIA:

Al parecer el país con más alta incidencia es la India. No se ha precisado bien qué tipo de micetoma predomina (eumicetoma o actinomicetoma). Los agentes más frecuentes son: M. mycetomatis y Nocardia. (78)

- EPIDEMIOLOGIA DEL MICETOMA EN MEXICO

En 31 años (1956-1987) se han estudiado 566 casos de micetoma (datos estadísticos del Centro Dermatológico Pascua). (15)

Distribución año-frecuencia: promedio 19 casos por año.

En 1983: 0.04% de la consulta dermatológica general de la vez del Centro Dermatológico Pascua.

1.7% de todas las micosis. Fueron el 52.6% de todas las micosis profundas.

De 1985-1997 se han estudiado 64 casos. (15)

En México se han realizado varios estudios epidemiológicos:

Estudio de 197 casos de Latapí y Ortiz en el Hospital General de México de 1947-1961. (52)

Aceves Ortega, epidemiología del micetoma en Guadalajara, Jal. (2)

Márquez, Epidemiología del Micetoma en Jalisco. (69)

Welsh, Epidemiología de los micetomas en Nuevo León. (94)

Bout, Aspectos epidemiológicos del micetoma (CDP). (15)

López Martínez. Epidemiología del Micetoma en México, éste último estudio fue realizado en 12 de los Centros Dermatológicos más importantes del país, recopiló 2,105 casos de micetoma de 1956-1984 (28 años). (61)

SEXO:

El micetoma predomina en hombres en una relación de: 4:1.- Este dato es consistente tanto en estadísticas nacionales como internacionales. (Latapi-Ortiz, Acevedo Ortega, Abbott, Mahgoub).

Al parecer en el área rural, tanto hombres como mujeres es tan expuestos a los diferentes agentes etiológicos, debido a la falta de uso de zapatos, a las actividades en el campo, por lo que dentro de las posibles causas de esta incidencia desigual de la enfermedad se postula:

1.- Un factor antimicetoma en mujeres. Antes de la pubertad no existe este factor por lo que ambos sexos son afectados con la misma frecuencia. (55) Este factor probablemente sea de tipo hormonal ya que el micetoma se ha visto exacerbado en el embarazo, Lavallo refiere el caso de una paciente que presentaba recidiva de su micetoma en cada embarazo. (55)

Esta relación varía en cuanto al agente etiológico: en el caso particular de A. madurae, se invierte la proporción siendo de 3:2 en favor de la mujer (hecho descrito por Lavallo). (55)

OCUPACION:

Definitivamente los más afectados son: los campesinos y --amas de casa del área rural. Entre otras múltiples actividades que se han descrito, pero que en algún momento de su actividad--

están en contacto con tierra o plantas, lo que los expone al -- contacto de los agentes etiológicos. Esto influye en el área-- afectada: en los campesinos afecta principalmente el pie, en--- los cargadores de caña afecta el dorso.

EDAD:

Los grupos de edades más afectadas se encuentran entre la- 2da. y 4ta. década de la vida.

Bout : 16-45 años. (15)

González Ochoa : 20-40 años. (46)

Abbott : 20-35 años. (1)

Latapi-Ortiz : 30-40 años. (52)

Podemos señalar un promedio de 35 años, es decir la etapa-- más productiva.

La edad más pequeña reportada en México es de 2 años en -- una paciente femenina, Lavallo. (55)

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LOS CASOS DE MICETOMA, INCIDEN- CIA DE AGENTES ETIOLOGICOS.

Los micetomas por Nocardia se encuentran en todos los esta- dos donde hay micetomas.

86.6% de los casos son causados por Nocardia, el 71.1% por N. brasiliensis. México es el país donde el micetoma por N.-- brasiliensis es el más frecuente, se asocia a un clima tropical húmedo.

9.8% de los micetomas son producidos por A. maduræ y pro- vienen de 2 focos principales:

El Centro Occidental: (64%) Sur de Gto., Nte. de Mich., Jal. alrededor del lago de Chapala, y Qro.

El Centro meridional: Sur de Pue., Nte. de Oax. y pequeña parte de Gro. (56) (58)

Los casos por S. somaliensis representan el 1.6%.

A. pelletieri 1 solo caso en el norte de Oaxaca.

Eumicetos 2.8%, 9 casos.

Granos negros:

M. mycetomatis 1 caso S.L.P.

M. grisea: 2 casos Gro. y Hgo.

No identificados: 2 casos, Coah.

Granos blancos:

Acremonium spp: 1 caso, Qro.

Fusarium spp.: 1 caso, Oax.

A. boydii: 1 caso en Ver.

No se han identificado: 1 caso de Gro.

El estado de Coahuila representa un foco potencial de micetomas por hongos de granos negros.

Los estados de mayor incidencia: Morelos, Guerrero, Veracruz, Michoacán, Oaxaca, Guanajuato.

Estados en los que no se han encontrado casos de micetoma: Tlaxcala, Tabasco y Quintana Roo, esto es probablemente debido en los 2 últimos a que no hay temporada seca. (15)

MODO DE INFECCION

Los agentes etiológicos viven saprófitamente en la tierra, (como ya se ha explicado, de acuerdo a condiciones de precipitación pluvial, temperatura, se condicionan en el suelo los diferentes hábitats.

Se han aislado los diferentes agentes del suelo.

N. asteroides fue el primer agente aislado (Gordon 1936).

N. mycetomatis se ha aislado de madera seca (Brault 1913).

Además los granos de micetoma pueden sobrevivir en la tierra por tiempo prolongado. (1)

En México, González Ochoa en 1962, aisló N. brasiliensis y N. asteroides del suelo. (45) (Y así se han ido aislando del suelo casi todos los agentes etiológicos).

Los agentes etiológicos que se encuentran en la tierra son introducidos por medio de traumatismos a través de soluciones de continuidad de la piel. Estos traumatismos son favorecidos por la falta de uso de zapatos; son causados por astillas, piedras, piquetes de insectos, entre otros muchos traumatismos.

Las áreas de endemia del micetoma presentan un tipo especial de arbustos espinosos, la Acacia spp., el Balanites aegyptia, mimosáceas y cactáceas; la relación del micetoma y el traumatismo con espinas de estos arbustos, como causa de la penetración de microorganismos a través de piel ha sido señalada por diferentes investigadores. (Bocaro, Abbott, Rey). (1) (58)

Se han aislado los agentes etiológicos de estas espinas secas. En estudios histopatológicos se han encontrado espinas en lesiones de micetoma. Pero el área de endemia del micetoma es más localizada, que el área donde se encuentran estos arbustos; es decir, existen áreas donde existen estos arbustos espinosos y no existe la enfermedad.

La enfermedad no se transmite de hombre a hombre. El grano que sale de las fístulas de lesiones de micetoma y que de nuevo llega a la tierra, puede sobrevivir hasta que la lluvia haga que desarrolle su fase saprofítica en el suelo, la cual entonces sí es infectante. (1)

- CUADRO CLINICO

TOPOGRAFIA:

La mayor parte de los casos son localizados: 75% de los casos a miembros inferiores (44% afecta pie), 10% miembros superiores, 10% tronco, 4% cuello y 1% cara. (Latapí, Ortiz, Saúl. (52) (51) (72).

La topografía del micetoma varía de acuerdo a la actividad de riesgo para adquirir esta enfermedad y agente etiológico

(Datos del estudio epidemiológico del C.D.P. 502 casos, - 1956-1984, Bout. (15)

En general las diferentes estadísticas concuerdan.

El porcentaje de casos diseminados es pequeño: Micetomas-- localizados: 94.4%; Diseminados: 5.6%, y como mecanismos probables de diseminación tenemos:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| I. Inoculación múltiple | II. Extensión por contigüidad. |
| III. Diseminación linfática | IV. Diseminación hematógena. |

I. Extensión progresiva por contigüidad: El micetoma se extiende por piel, tejido subcutáneo, después afecta músculos y-- huesos, su extensión es tanto en profundidad, como en el plano horizontal. Los macrófagos en un intento de eliminar al agente agresor, fragmentan el grano y lo transportan fuera del granuloma donde se libera y se desarrolla de nuevo, también se postula que al movimiento los músculos lo impulsan a través de planos-- tisulares laxos. (15)

Estos casos de micetoma son únicos y llegan a afectar 2 o-- más segmentos: como nuca y dorso, cuello y tórax.

II. En los casos de micetoma múltiple queda en duda si se-

trata de inoculación múltiple o de diseminación hematógica, Lavalle reporta el caso de un adolescente que presentaba 4 micetomas diseminados por N. brasiliensis (en mejilla izquierda, abdomen y brazos). (55)

Así también en las estadísticas del C.D.P. se reportan casos con lesiones bilaterales: pie izquierdo y tobillo derecho, o que afectan miembros inferiores y tórax.

Lavalle reporta el caso de un paciente con lesiones de micetoma por N. brasiliensis en miembro inferior izquierdo y posteriormente cuadro pulmonar causado por N. brasiliensis refería: "Micetoma tóraco-pulmonar secundario, que se formó "de dentro--para afuera" y cuya explicación más factible era la diseminación hematógica". (55)

III. La diseminación hematógica también se postula como explicación de los casos de micetoma intraóseos y periósticos, -- sin lesiones cutáneas. (Abbott). (1)

IV. La diseminación linfática: Se ha comprobado por la -- existencia de casos en los cuales se presentan lesiones de micetoma localizadas a miembro inferior y posteriormente aparecen en región inguinal, lesiones de micetoma. (51) (29) (63)

En algunos casos se combinan la diseminación linfática, hematógica y de extensión progresiva por contiguidad, ejemplo de esto es el caso reportado en 1982 por Arenas, Lavalle, SÚchil, -- con Evolución fatal, el cual inicialmente presentaba el micetoma en pierna izquierda se extendió a todo el miembro inferior, -- después ingle, cavidad abdominal y genitales; falleciendo posterior a los 19 años de evolución.

La causa de por qué algunos casos permanecen localizados y otros se diseminan debe tener un fondo inmunológico o diferencia de virulencia del agente. (87)

MORFOLOGIA

El cuadro clínico del micetoma típico está caracterizado-- por la triada clásica:

- aumento de volumen, con deformación de la región.
- y presencia de orificios fistulosos por los que drena un líquido filante, a veces purulento o sanguinolento, en el que-- se expulsan los granos, que difieren en sus características físicas de acuerdo al agente etiológico del cual se trate.

Las fístulas pueden encontrarse en la cima de un mamelón o en una depresión, pueden encontrarse ocluidas por costras o haber formado una cicatriz deprimida. Además existe hipo o hiper pigmentación. (58)

La evolución de la enfermedad es muy prolongada. El tiempo de incubación probablemente muy prolongado (en realidad no-- se conoce), el paciente consulta después de años de evolución. (15) (1)

El micetoma inicia como un tumor subcutáneo, pequeño, firme y no doloroso, lentamente va aumentando de tamaño, después-- aparecen los pseudonódulos que posteriormente fistulizan, drenando una secreción filante que contiene los granos, estas fístulas se comunican a tejidos profundos donde se encuentran las colonias del microorganismo causal.

El cuadro clínico varía de acuerdo al agente causal:

El micetoma causado por N. brasiliensis tiende a localizarse en el tobillo y en el tercio inferior de la pierna, su aspecto es muy inflamatorio y con numerosas fístulas secretantes. -- Tiene gran tendencia a la invasión ósea. (58) (53)

Micetoma por A. madurae:

Invade todo el pie sobre todo la planta, rara vez tiene localizaciones extrapodales, su aspecto es menos inflamatorio que el del micetoma por N. brasiliensis, hay más fibrosis, por lo--

que se produce más aumento de volumen (aspecto abollonado), más dureza y menos fístulas, escasa secreción. Menor tendencia que N. brasiliensis y A. pelleteri para invadir hueso.

Micetoma por Actinomadura pelleteri:

Clínicamente se parece al micetoma por N. brasiliensis, ya que es muy inflamatorio, con numerosas fístulas secretantes, -- tiene tendencia a localizarse fuera del pie, osteofilia muy mar cada dando imagen radiológica característica con geodos minúsculos e irregulares. (imagen en encaje o de madera carcomida) e intensa reacción perióstica.

Su extensión es bastante rápida, así como su diseminación linfática.

Micetoma por S. somaliensis:

Clínicamente se parece más a los causados por A. madurae, generalmente afectan todo el pie y pueden extenderse a la pierna, raramente fuera de miembro inferior. Son poco inflamatorios, menos que los causados por A. madurae, con menos fístulas y más fibrosis pero en relación a este mismo agente es más osteofílico. (58) (53)

Los micetomas por actinomicetos son considerados más agresivos que los eumicetos, porque su extensión es más rápida, son más inflamatorios y de límites menos precisos, así como la afectación ósea ocurre más tempranamente y es más extensa. (Abbott, -- Mahgbub). (1) (63)

En los Eumicetomas:

La lesión tumoral subcutánea inicial crece muy lentamente y se encuentra muy localizada, la inflamación es mínima, el micetoma sigue aumentando de tamaño, se puede decir que está encapsulada (esta estructura encapsulada la mayor parte de las veces es móvil, firme o suave), por lo menos inicialmente, lo que permite su extirpación quirúrgica completa en esta etapa ini--

cial de evolución. No altera las estructuras anatómicas que lo rodean, tardíamente aparecen las fístulas que drenan los granos, tardíamente se afecta el hueso, algunas fístulas curan dejando cicatriz, pero otras nuevas aparecen en otros sitios. (1) (63)

Variedades de formas clínicas:

Micetoma sin fístulas:

Puede considerarse como una etapa evolutiva temprana en la cual no se han formado los trayectos fistulosos, aunque Abbott refiere 31 casos de 83 micetomas subcutáneos, no presentaban fístulas y algunos tenían más de 6 años de evolución.

Formas intraóseas:

Abbott refiere el micetoma localizado a la metafisis superior de la tibia (3 casos) y en el extremo inferior de la ulna en 1 caso de 213 casos estudiados, eran niños menores de 13 años, con micetomas causados por M. mycetomatis. El área afectada era dolorosa, sin aumento de volumen de partes blandas, ni alteración de la piel suprayacente, asimismo refiere:

Forma perióstica:

Observada en 5 casos de 213, el micetoma se formaba sobre o dentro del periostio de algún hueso largo y se presentaba como tumefacción lisa, dura, no dolorosa, en sus casos se presentó en la superficie subcutánea de la tibia, el micetoma se encontraba encapsulado, lo cual permitió extirparlo quirúrgicamente, no había invasión ósea. (1)

En México el Dr. Bravo reportó 1 caso de micetoma como críptico, el cual afectaba tejido subcutáneo, hueso escafoides, tenía una evolución de 13 años, y clínicamente se manifestaba por aumento de volumen en dorso del pie y dolor. Se realizó una biopsia, encontrándose la presencia de granos de un hongo blanco. (17)

Minimicetomas:

Es un micetoma pequeño, limitado a estructuras superficiales, sin aumento de volumen, ni deformación de la región, presenta una o pocas fístulas, se presenta en niños o jóvenes; son lesiones únicas o múltiples.

Afectan dorso, cara, brazos, raramente miembros inferiores. Se ha determinado que el agente causal es N. brasiliensis, en el estudio histopatológico de algunos casos se han encontrado células Gigantes multinucleadas, su respuesta al tratamiento es satisfactoria ya que en 2-3 meses cura. (58) (3)

SINTOMATOLOGIA

En general las lesiones de micetoma son indoloras, la tumo_ración poco a poco aumenta de tamaño sin causar dolor, aunque-- sí puede llegar a causar la sensación de un gran peso sobre todo cuando afecta extremidades, en las etapas avanzadas se presenta el dolor sobre todo cuando existe infección bacteriana -- agregada; osteitis y artritis.

Estado General:

Solamente se afecta si se presenta alguna complicación.

- COMPLICACIONES

- 1.- Infección secundaria de las lesiones.
- 2.- Incapacidad funcional: Esto se presenta debido a la inflamación de la región, deformación, fibrosis de los tejidos --- blandos, dolor, afección osteoarticular, atrofia de los mús_culos adyacentes; como consecuencia de esto se llega a
- 3.- Invalidez: que también puede ser consecuencia del tratamien_to quirúrgico (amputación).
- 4.- Afección ósea:

Hueso: Mencionaré los agentes etiológicos según su osteofilia en orden descendente: A. pelleteri, Nocardia spp., S. somaliensis, A. madurae, hongos de granos blancos, hongos de granos negros.

No todos los huesos son igualmente sensibles, los más intensamente afectados son los huesos cortos como los del carpo y tarso. En el caso del micetoma localizado a pies se ha notado una mayor afección en los huesos de la segunda línea del tarso y en la base de los metatarsianos adyacentes.

El ataque al hueso: primero tiene que extenderse el micetoma en profundidad al tejido subcutáneo, después aponeurosis y plano muscular, llega entonces al hueso afecta el hueso compacto el tejido esponjoso y por contigüidad se extiende hacia las articulaciones.

El grano rodeado de polimorfonucleares cerca del hueso produce osteoclasia, es decir se reabsorbe el hueso frente al invasor, el cual penetrará dentro del defecto que se ha producido en la cortical del hueso, después se produce una reacción perióstica, que trata de reconstruir el hueso, formándolo alrededor del grano. De esta manera se forman los geodos.

La reacción perióstica origina hiperostosis, condensación y formación de espículas (osteofitosis).*

Asociado a todo este daño directo tenemos:

- Desmineralización ósea: alrededor de las articulaciones poco funcionales. Se aprecia sobre todo en partes óseas sin invasión del micetoma. Esta alteración también es debida al daño vascular del hueso.

* enzimas osteolíticas (fosfatasa ácida) se han reportado en el género Nocardia. (108)

- Fracturas patológicas: ocasionales, al consolidar lo hacen en actitudes viciosas, se produce más deformación.
- Fusión ósea: como resultado de la hipovascularización y la -- hipoinactividad funcional, (aparece en etapas tardías).

Los nervios y tendones: en general resisten, por lo que en general no hay cambios tróficos por daño neurológico.

No siempre existe una correlación exacta entre el daño osteoarticular y la severidad de la incapacidad funcional, ya que ésta puede ser producida tan sólo por la fibrosis de partes -- blandas.

5.- Afección a Vísceras y órganos profundos

- a) Micetoma en región inguinal: puede diseminarse a vísceras de cavidad pélvica y abdominal, así como a genitales. (4)
- b) Micetoma en tórax: puede causar diseminación pulmonar. (28)
- c) Localización a dorso: extensión raquídea por compresión medular, causando paraplejias.
- d) Localización a cabeza: afección de la cavidad craneana. (95)

Cuando se presentan las complicaciones ya sean por sí mismas o por impedir al paciente trabajar, el estado general se -- afecta, se produce pérdida de peso, desnutrición, caquexia, lo cual puede llevar al desenlace fatal.

Además no se puede olvidar la alteración del estado psicológico del paciente, por presentar un padecimiento de tal cronidad.

- PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

Cuando el caso de micetoma es típico con su triada clásica: aumento de volumen, deformación de la región y presencia de fístulas, el Diagnóstico se sospecha clínicamente, no ocurre así-- en las formas atípicas. (Por ejemplo: las formas intraóseas).

Se confirma y se clasifica etiológicamente el caso por medio de los siguientes estudios:

1. Examen directo macroscópico y microscópico de la secreción en busca de los granos. ("Si no hay grano, no hay micetoma").⁽⁸⁵⁾ (Figura 1, 4).

Los granos fúngicos y los de A. madurae se pueden ver a -- simple vista, los demás sólo por examen directo al microscopio. El estudio del grano comprende: tamaño, forma, color, consisten-- cia, presencia o ausencia de clavos y sus afinidades tintoria-- les.⁽⁵⁸⁾

Un grano negro nos sugiere un agente fúngico como causa -- del micetoma. Un grano blanco puede ser un actinomiceto o un-- eumiceto, por medio del estudio microscópico se confirma no sólo el diagnóstico de micetoma (cuando no son visibles los gra-- nos a simple vista), sino también se logra precisar si el agen-- te es eumiceto o actinomiceto.

2. Cultivo. Se realiza en gelosa de Sabouraud, con o sin-- antibióticos, la temperatura y las características del medio óp-- timas pueden variar de acuerdo a cada especie, el desarrollo -- del cultivo ocurre en varios días, los eumicetos crecen más rá-- pido que los actinomicetos.

La identificación de las especies se realiza por el estu-- dio de las características morfológicas macroscópicas y micros--



Figura No. 1.- Granos de Nocardia al examen directo.
Forma arriñonada y vermiforme.

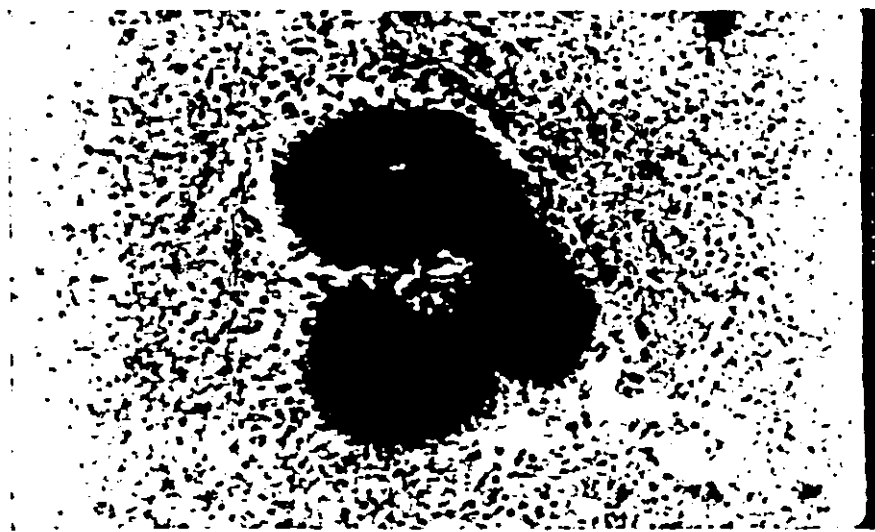


Figura No. 2.- Grano de Nocardia en Histopatología.
Micetoma Experimental. Tinción de --
Ziehl-Gram.

cópicas y por las propiedades fisiológicas de las colonias. Como en el caso del género Nocardia, las pruebas fisiológicas son las siguientes: (48)

Sustratos	N.asteroides	N.brasiliensis	N.cavie
Hidrolizados			
CASEINA	-	+	-
GELATINA	-	+	-
HIPOXANTINA	-	+	-
TIROSINA	-	+	-
MANTINA	-	-	+

El grano que se obtiene de la secreción de las fístulas está contaminado por bacterias y restos de tejido, por lo que -- cuando es posible, cuando es macroscópico se realiza un lavado del grano en agua estéril o se pasa rápidamente por alcohol de 70°, antes de sembrarlo en el medio de cultivo.

Los hongos causales del micetoma son sensibles al actidiones, por lo que este antibiótico no se adiciona al medio de cultivo. Los actinomicetos, son sensibles a los antibióticos anti bacterianos. (65) (48)

3. El estudio histopatológico es de gran utilidad ya que - permite identificar la especie de la cual se trata, actualmente se conocen las características específicas histopatológicas de los granos.

La biopsia debe ser realizada llegando hasta planos profundos si es posible de una lesión aún no fistulizada. Varias tinciones (PAS, Gomori, Gram) pueden utilizarse en los cortes, pero la fundamental es la de hematoxilina y eosina. (Fig. 2,3,5,6, 7).

IMAGEN HISTOPATOLOGICA:

Epidermis: Acantosis irregular, elongación de procesos interpa-



Figura No. 3.- Grano de *Actinomadura madurae* en histopatología. Hematoxilina-Eosina.

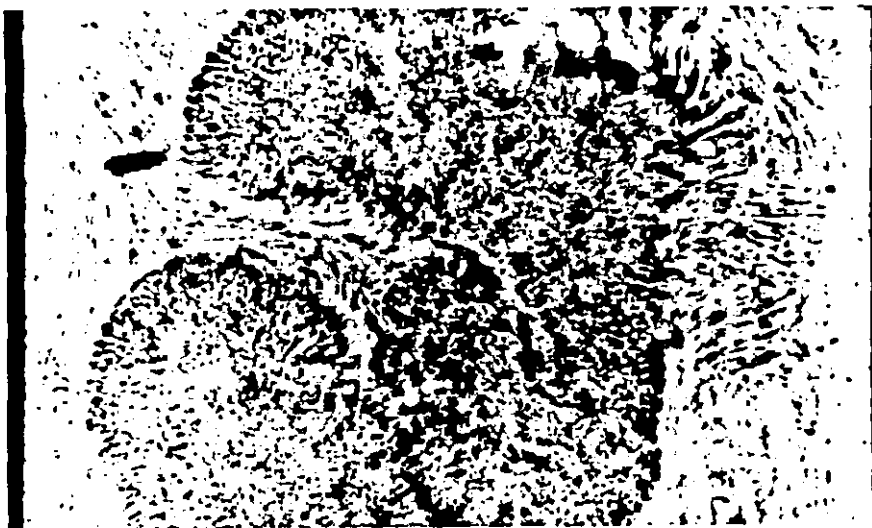


Figura No. 4.- Grano de *Actinomadura madurae* al examen en fresco, detalle del fleco.

pilares, papilomatosis. Con frecuencia hiperqueratosis con paraqueratosis aislada. Cerca de los orificios fistulosos, puede haber hiperplasia pseudo-epiteliomatosa.

Dermis: Presenta un infiltrado de linfocitos, histiocitos, -- macrófagos, plasmocitos con formación de microabscesos de PMN; en el centro de éstos está el grano, en la periferia estos abscesos están limitados por fibras reticulares, numerosos fibroblastos, linfocitos y macrófagos.

Las estructuras foliculares son raras, cuando existen en su centro presentan acúmulos de neutrófilos, -- siendo frecuente encontrar células gigantes multinucleadas, tipo Langhans y de cuerpo extraño. (Sobre todo en eumicetomas y micetoma por S. somaliensis), -- entre el infiltrado.

Existen zonas de necrosis, neoformación vascular, -- con engrosamiento de las paredes de los vasos y a veces obstrucción. (72)

4. Radiología del área afectada: Por medio de una radiografía podemos apreciar los siguientes estadios evolutivos:

- afección sólo de piel y tejido blandos, los cuales se ven opacos y con aumento de tamaño.
- ataque de la corteza ósea.
- rotura de la corteza con invasión a otras áreas del hueso.

Imágenes radiológicas:

1. Erosiones óseas formando cavidades o "geodos", pequeños y numerosos en el actinomicetoma (microgeodos); grandes y escasos en el Eumicetoma (macrogeodos).



Figura No. 5.- Grano Blanco de Eumicetoma.
Neotestudina rosatii.

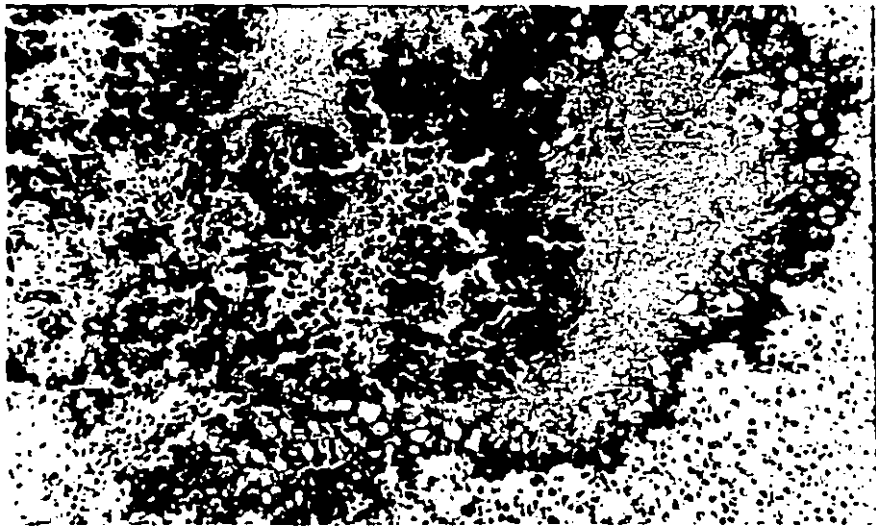


Figura No. 6.- Grano Negro. Leptosphaeria senega--
lensis.

2. Erosión del hueso por fuera sin cavitaciones.
3. Formación de hueso perióstico, en forma de espículas sobre la corteza. (Imagen en pelos de brocha).
4. Engrosamiento difuso del hueso, con pérdida de la estructura del hueso (característico de huesos del cráneo) como consecuencia del aumento de la densidad ósea.

Se pueden observar también las alteraciones asociadas (mencionadas cuando se refirieron las alteraciones óseas):

- Desmineralización, fracturas patológicas, fusión ósea. (80)

- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con las siguientes entidades:

Botriomicosis, Tb. cutánea, Tb. osteoarticular, Osteomielitis, Esperotricosis, Quiste pilonidal, Coccidioidomicosis, Actinomicosis.

- PRONOSTICO

Se considera de mejor pronóstico los actinomicetomas, ya que existen medicamentos a los cuales son sensibles estos agentes, pero el pronóstico está definitivamente ligado a factores como: localización: por el peligro de invadir órganos internos; tiempo de evolución, presencia de complicaciones; disposición y recursos para continuar un tratamiento que es prolongado. La Historia Natural del padecimiento es continuar lentamente extendiéndose, tanto en superficie como a planos profundos, llevando a la invalidez.



Fig. No. 7.- Grano de Botriomycosis en Histopatología. Gram. Diagnóstico Diferencial con Micetoma.

Existen historias de evolución de casos de pacientes de micetoma impresionantes, de los más largos 50 años⁽⁵⁾, definitivamente mucho antes de esto por la invalidez o por alguna complicación se afecta no sólo el pronóstico de vida; sino algo más importante:

- La calidad de vida del paciente.

- TRATAMIENTO

El tratamiento de los actinomicetomas y los eumicetomas es diferente por lo que identificar el tipo de agente etiológico es importante.

EUMICETOMAS:

En el caso de los eumicetomas el tratamiento quirúrgico casi continúa siendo la única opción de tratamiento: si es realizado en etapas iniciales, cuando la lesión aún es pequeña y se encuentra encapsulada⁽¹⁾; se puede extirpar totalmente y cubrir el defecto con un injerto.

Además, la cirugía debe ser realizada por un médico capacitado para este tipo de problemas, ya que cuando accidentalmente se corta el tejido que contiene el hongo, se puede promover la recurrencia, al dejar caer partículas de hongo en otros sitios del campo operatorio. En casos avanzados, puede requerirse realizar amputación, algunos autores recomiendan tratar al micetoma como un tumor maligno.

Se han realizado estudios in vitro sobre la actividad antifúngica de diferentes sustancias: anfotericina B, 5 fluorcitosina, ketoconazol, itraconazol, miconazol y flouconazol. Se han realizado con casi todos los agentes causales del eumicetoma: M. mycetomatis, L. senegalensis, Pyrenocheta romeroi, Neo-

testudina rosatti, Pseudolescheria boydii. (30) (25)

Pero como ya se ha observado con anterioridad los resultados clínicos son diferentes a los resultados de las pruebas in vitro. (58) Ya que las especies que son sensibles in vitro, en los casos clínicos se obtiene una respuesta variable, así tenemos: que se ha logrado curación en algunos casos de micetoma por P. boydii con el ketoconazol, en otros sólo mejoría. También hay reportes de curación con ketoconazol de algunos casos por M. mycetomatis. (66) (65) Con 5-fluorcitosina se reporta curación de un caso de L. senegalensis. Estos reportes aislados solamente muestran que la respuesta a estos medicamentos es variable, incierta. (39)

Actualmente se evalúa clínicamente, el más potente de los triazoles orales: el itraconazol, es la más nueva esperanza en cuanto a la quimioterapia de los eumicetomas. Y ya se han reportado algunos resultados positivos (30) y otros negativos. (28)

Tratamiento de los Actinomicetomas

A partir de 1947 se empezaron a utilizar las sulfonas (La tapí), como tratamiento de los actinomicetomas. El concepto del tratamiento de los actinomicetomas cambió radicalmente, ya que antes se utilizaban algunos medicamentos sin éxito (arsénico, yoduro de potasio, mercurio) y cuando era posible se realizaba la amputación de la extremidad afectada, teniendo además, un alto índice de recidivas.

Definitivamente, el tratamiento quirúrgico está contraindicado en los actinomicetomas.

A partir de 1947 se han ido utilizando los siguientes medicamentos al ir comprobando una mayor efectividad:

- Diazones
- Diaminodifenilsulfona (39)

- Sulfas de acción prolongada (57)(44)
- Sulfametoxazol-trimetoprim (36)(44)(79)

HAIN, estreptomina, rifampicina, clofazimina, amikacina.

La búsqueda de nuevos medicamentos, ha sido impulsada por la existencia de casos resistentes a los tratamientos habituales, por los casos cuya localización confiere gravedad, y por el prolongado periodo de tratamiento que se requiere para lograr la curación, (6 a 12 meses o más; y un seguimiento de 2-3 años).

Por estas razones se han utilizado combinaciones de 2 o más de los medicamentos mencionados.

En México se ha comprobado la mayor efectividad de la combinación: DDS (100-200 mg/24 hrs) y Sulfatometoxazol-trimetoprim, este último a la dosis de 160-800 mg; en el tratamiento del micetoma por *N. brasiliensis*, (combinación más efectiva que cualquiera de estos 2 medicamentos aislados), por lo que algunos clínicos la consideran de primera elección. (58)(65)(19)

Los casos que resultan resistentes a este esquema de tratamiento, o en los causados por *A. madurae*, *S. somaliensis* o *A. pelleteri* se utilizan combinaciones como:

Trimetoprim-sulfametoxazol (80-400 a 160-800 mg al día + estreptomina 1 g./24 hrs, (por 1 mes; después en esquemas cortos.

Otra combinación:

DDS (100-200 mg/24 hrs) + Estreptomina (1 g./24 hr)

Mahgoub refiere buenos resultados en casi todos sus casos de actinomietomas con la combinación: Estreptomina y SMX - TMP.

En la casuística de sus casos de actinomicetomas, predominan los causados por S. somaliensis, A. madurae, A. pelleteri, encontrando pocos casos por N. brasiliensis, por lo que su mayor experiencia se refiere a los 3 primeros agentes mencionados.

En la mayoría de los casos por A. madurae y en unos pocos por S. somaliensis, encuentra una mejor respuesta a:

Estreptomicina + DDS (100 mg c/24 hr.)

Si los dos esquemas anteriores fallan, entonces utiliza:

Rifampicina + Estreptomicina

Como datos interesantes mencionaré que Mahgoub considero logrado la curación de un caso, no sólo por datos clínicos, si no también por la negativización de la búsqueda de anticuerpos por contrainmunolectroforesis, en 2 ocasiones sucesivas. (66)(65) Además ha realizado Biopsias de seguimiento en los pacientes curados encontrando que la reacción de polimormonucleares alrededor de grano es substituida por linfocitos y células gigantes, el grano es desintegrado, y cuando la curación es completa todo el tejido granulomatoso es reemplazado por tejido fibroso. (63).

En relación al micetoma por N. brasiliensis, Welsh, in vitro, realizó pruebas de concentración media inhibitoria en 30 cepas de N. brasiliensis, con sulfametoxazol, trimetoprim y amikacina encontrando que la amikacina inhibía más efectivamente el crecimiento bacteriano, pero en las pruebas de sinergismo encontró que la combinación del Sulfametoxazol-trimetoprim y amikacina era más efectiva, que cualquiera de los tres medicamentos individualmente. (92)

Esto también lo ha constatado clínicamente en pacientes -

de micetoma resistentes a otros medicamentos a cuya localización les confiere gravedad: (93)

Esquema de tratamiento:

Sulfametoxazol-trimetoprim: 35mg/kg y 7mg/Kg al día respectivamente.

+ amikacina: 15 mg/kg/día

Este esquema lo ha utilizado en ciclos de 21 días, requiriéndose de 1-3 ciclos para lograr una respuesta evaluada clínica, bacteriológica y radiológicamente.

13 pacientes fueron sometidos a este tratamiento y en los 13-pacientes logró remisión de las lesiones. (93) Esta respuesta satisfactoria también la ha obtenido en casos de micetoma por *N. brasiliensis* con invasión pulmonar. (96)

El control del tratamiento debe basarse en los datos clínicos, micológicos y radiológicos. (las lesiones óseas curan más lentamente).

El tratamiento ortopédico y de rehabilitación: No debe olvidarse con la finalidad de evitar en lo posible las secuelas.

2.- ACTINOMICETOS

- GENERALIDADES

Los organismos vivos rara vez se encuentran viviendo aislados en la naturaleza, como cultivos puros. Por lo general están en estrecha convivencia lo que hace que existan ciertas relaciones entre ellos.

La interacción entre 2 organismos tiene 3 modalidades:

- Comensalismo: uno de los organismos se beneficia y ninguno es metabólicamente dependiente del otro.
- Mutualismo: ambos organismos dependen metabólicamente del otro.
- Parasitismo: el parásito depende metabólicamente del huésped, no le aporta nada y además generalmente destruye o daña las células del este. Este tipo de relación puede causar enfermedades infecciosas o parasitaria. Esta última relación es la que nos ocupa.

Para que se desarrolle enfermedad, el agente agresor debe:

- a) Entrar al huésped
- b) Multiplicarse en los tejidos del huésped
- c) Resistir o no estimular los mecanismos de defensa del huésped
- d) Causar daño al huésped

Por lo tanto en la relación huésped-parásito, es importante estudiar las propiedades del microorganismo agresor en especial las que lo capacitan para producir la enfermedad (patogenicidad); así como la forma de responder del huésped ante la invasión microbiana.

En el desarrollo del presente capítulo y los subsiguientes analizaremos estos aspectos. (91)(27)

- TAXONOMIA

En la actualidad, de acuerdo a características fundamentales los seres vivos pueden ser separados en 5 reinos (esquema de clasificación propuesto por Whittaker, 1969, ampliamente -- aceptado en los círculos biológicos).

REINO	CARACTERISTICAS
I MONERA	Procarióticos (anucleados) unicelulares filamentosos o miceliales, - 14 filum: myxobacterias, actinomicetos, algas verdiazules.
II PROTISTA	Eucarióticos, división mitótica, 30 filum: protozoarios, algas café, - rojas y verdes.
III FUNGI	Eucarióticos, estructura micelial o unicelular, 6 filum: zigomycetos, ascomycetos, basidiomycetos, deuteromycetos, archimycetos. Sin pigmentos fotosintéticos, nutrición - absorptiva del medio.
IV PLANTAE	Eucarióticos multicelulares, nutrición-fotosíntesis.
V ANIMALIA	Eucarióticos multicelulares, nutrición ingestiva de otros organismos digiriéndolos en una cavidad interna.

Reino Monera

Rama Mastigomonera

Filum Actinomycoto

Orden Actinomycetales (91) (26)

Nocardia brasiliensis, pertenece al orden de los actinomicetales, éstos se consideran actualmente bacterias y pertenecen al Reino Monera.

El nombre de Actinomycetales deriva de Actinomyces:

Del griego, actino: emanaciones radiadas, rayos, sol.

mykes: hongo. "Rayos de hongo" u hongo en forma de sol.

Indistintamente se utiliza la palabra actinomicetales y actinomicetos.

Los actinomicetos son bacterias filamentosas, ramificadas, gram +, pocos son móviles, ninguna especie forma endosporas: casi todas las especies son saprófitas, no dañinas, ampliamente distribuidas en la naturaleza, "sobre todo en la tierra", también el agua dulce o salada puede ser su hábitat. Degradan y utilizan los restos de materia orgánica.

Algunas especies causan enfermedad en animales, el hombre o a las plantas; otras son parásitos y sólo se han aislado de sus huéspedes generalmente animales. Los actinomicetos tienen importancia médica e industrial ya que algunos producen antibióticos y otros son utilizados industrialmente como agentes para transformaciones químicas.

En algún tiempo fueron considerados hongos, por su estructura miceliar y por la formación de conidias sobre ramificaciones aéreas, sin embargo sus características morfológicas y químicas los relacionan más con las bacterias. (34)

El orden de los actinomicetales se diferencia de las otras bacterias por su filamentosidad y ramificación verdaderas, forman un micelio bien definido, (18) (esquema # 1).

Aunque esta estructura puede ser tan rudimentaria y transitoria en los géneros Actinomyces y Micobacterium, que casi puede pasar desapercibido o ser esencialmente inexistente, --- (consultar esquema # 2). En el género Bifidobacterium no se ha descrito ningún micelio, "por lo tanto una característica morfológica que no siempre es constante sirve para reunir a los miembros de este grupo, ampliamente diversificando". (Lechevalier) (59)

Los actinomicetos pueden formar micelio vegetativo, solamente o micelio vegetativo y micelio aéreo; o formar solamente el micelio aéreo; algunas especies presentan un micelio completo con conidias y esporángios, cuando se observa motilidad es debido a flagelos, (esquema # 2).

Son considerados como un ejemplo de diversificación procariótica. Los aspectos morfogenéticos de su diferenciación debe haber sido determinada por factores ecológicos y de evolución.

Los actinomicetos tienen un ciclo de desarrollo:

Forma de coco, inducción a formar bacilos, formación de filamento, ramificación primaria, formación de micelio, esporulación, formación de micelio secundario, esporulación de micelio secundario o fragmentación, formas cocoide o bacilares. -- (Esquema # 3). (60)

SIGNIFICADO DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS DE LOS ACTINOMICETOS EN TERMINOS DEL ADAPTACION ECOLOGICA

a) Formación de Filamento:

Esto se logra por elongación o alargamiento en las células individuales, el diámetro de un actinomiceto es comparable a cualquier procariótico -no diferenciado-; la formación de filamentos (y ramificaciones) se puede considerar como un medio para vencer las limitaciones de tamaño características de los procarióticos.

b) Formación de micelio

Después de la formación de los filamentos se producen ramificaciones y las ventajas de la organización micelial son:

Adherencia firme al sustrato, lo cual le permite una mejor explotación de éste, además un organismo ramificado tiene la ventaja sobre la población de células (bacterias) independientes en que puede coordinar la utilización de los productos de degradación. Esto es importante para evitar proporcionar nutrientes a otros microorganismos.

La formación de la colonia bajo condiciones restrictivas de nutrientes representa un ejemplo de crecimiento polarizado es decir:

El margen continúa creciendo mientras que los filamentos del centro están vacíos de citoplasma. (Debemos recordar que en general el hábitat de los actinomicetos es la tierra y "degradan e utilizan los componentes orgánicos"). (60)

La desventaja de un sistema ramificado es un severo impedimento para dispersar a los organismos. Para solventar esta dificultad, el micelio se "fragmenta en bacilos o cocos al final del desarrollo de un ciclo. El micelio puede formar estructuras más adecuadas para lograr la dispersión. Los actinomicetos más evolucionados han logrado desarrollar estructuras sofisticadas de esporulación. (60)

c) Crecimiento de filamento aéreo

El micelio aéreo y de sustrato vegetativo es diferente -- tanto ontogénica, morfológica, estructural y fisiológicamente.

La presencia del crecimiento aéreo es un fenómeno casi -- único entre los procarióticos y se relaciona con su emergencia del medio acuático al terrestre.

La orientación de la hifa posiblemente se logra por la naturaleza hidrofóbica de una capa externa de la hifa, la cual también protege al citoplasma de la rápida desecación.

El desarrollo normal del filamento aéreo es el siguiente:

- proyección aérea de filamentos
- filamentos aéreos no-ramificados
- filamentos esporogénicos (cadenas de esporas)
- estructuras de fructificación más sofisticadas

d) Antibiosis

La producción de antibióticos tiene finalidades de protección para sobrevivencia competitiva en los microhabitats.

"La forma y el tamaño son esencialmente el resultado de la adaptación al ambiente; tiene un gran significado ecológico". (Locci)⁽⁶⁰⁾

Por las características morfológicas antes mencionadas, podemos apreciar la gran similitud de los actinomicetos y los hongos. A continuación señalaré sus diferencias:

- 1.- En el caso de los actinomicetos, su filamento es delgado, (1 μ de diámetro), rara vez su longitud es mayor a unos pocos milímetros, (el hongo verdadero presenta filamentos de 10-20 μ . de diámetro y su micelio a menudo es de varias pulgadas de largo).
- 2.- Son procarióticos. (Los hongos son eucarióticos). La célula procariótica es más simple que la célula eucariótica, a cualquier nivel a excepción de la pared celular:

Núcleo: ausencia de membrana nuclear y huso mitótico, posee 1 cromosoma único.

Citoplasma: carece de mitocondrias y cloroplastos, por lo tanto, las enzimas del transporte de electrones se encuentran localizadas en la membrana celular.

Membrana celular: ausencia de esteroides y existencia de mesosomas. (18)

- 3.- La pared de los actinomicetos contiene peptidoglucanos: ácido murámico y ácidos diamino-pimélicos, encontrados sólo en las bacterias. No contienen quitina como los hongos.
- 4.- No presentan fenómenos sexuales como los hongos. (34)

Por otro lado, los fragmentos de micelio de los actinomicetos son difíciles de distinguir morfológicamente de las células bacterianas; además son sensibles a los mismos antibióticos que muchas bacterias gram +. Las técnicas útiles en el estudio de estos organismos son generalmente aquellas utilizadas en bacteriología.

Por todas estas características los actinomicetos se clasifican en la actualidad como bacterias filamentosas (o bacterias superiores).

El orden de los actinomicetales se divide en 8 familias:

Actinomicetos parásitos
o fermentadores*

— I Actinomycetaceae (5 géneros)

Actinomicetos de tierra
u oxidativos*

II Mycobacteriaceae (1 género)

III Frankiaceae

IV Actinoplanaceae (10 géneros)

V Dermatophilaceae

VI Nocardiaceae (2 géneros)

VII Streptomycetaceae (4 géneros)

VIII Micromonosporaceae (6 géneros)

*(59) Lechevalier.

Los actinomicetos han sido también separados en diferentes grupos según determinadas características:

- 1.- Fermentadores o parásitos.
- 2.- Actinomicetos oxidantes, cuyo hábitat es la tierra.

Por su composición química de la pared celular: lo cual es posible determinar por medio de estudios de cromatografía. Así existen 4 grupos: (Lechevalier)

PRINCIPALES CONSTITUYENTES DE LA PARED CELULAR*

<u>Tipo de pared celular</u>	<u>Constituyentes</u>	<u>Principal carbohidrato TIPO</u>
Streptomyces*** Tipo I	L-DAP**, glicina	
Actinomadura Tipo III	meso-DAP	B madurosa C ninguno
Nocardiae Mycobacterium, Tipo IV	meso-DAP	A arabinosa, galactosa
Micromosporo Tipo II	meso-DAP	D glicina, xilosa, y arabinosa

*Todos los géneros de actinomicetos pertenecen a uno de estos 4 grupos. Sólo se mencionan los importantes.

Todos los tipos de paredes contienen cantidades importantes de: alanina, glutamina, glucosamina y ácido murámico.

**DAP = 2,6-diaminopimélico.

***Este género incluye las formas de tierra más comunes y los productores más importantes de antibióticos. (59)

I Familia Actinomycetaceae

Se consideran las formas parásitas de los actinomicetos que se encuentran en cavidades mucosas del hombre y animales son gram +, van de especies anaerobias a aerobias, pero generalmente microaerófilos. Forman un micelio transitorio o ligeramente unido, no presentan esporas ni formas celulares móviles.

Se incluyen dos especies de organismos distribuidos en -- cinco géneros (detalles sobre géneros y especies, así como la patología que causan se encuentran en la tabla # 2).

II Familia Micobacteriaceae:

Rara vez forman un micelio verdadero, ramificación limitada, cualquier filamento corto que se forma tiende a romperse - en fragmentos baciloides. Son gram positivos, no móviles, no forman esporas, conidias ni hifas aéreas. (16)

Su peculiaridad es ser acido-alcohol resistente (AAR); esta característica solamente se encuentra en especies relacionadas (algunas nocardias, aunque es débil y no constante) esta propiedad la confieren las cantidades de ceras, que posee en su pared celular esta familia.

La mayoría de las especies que conforman esta familia son saprófitos, su hábitat el suelo, en donde descomponen materia orgánica. (34) (16)

VI Nocardiaceae

Su filamentosidad es abundante, a menudo se forma filamento aéreo, produce un micelio que se fragmenta en cuerpos cocoides o bacilares, o en ambos tipos.

Las hifas tienen un diámetro de 0.5-1u. Son aerobios --- obligados, gram +, ocasionalmente algunas especies son ligeramente ácido-alcohol-resistentes, no son móviles. Las colonias de este género son similares macroscópicamente a las de las micobacterias pero presentan micelio aéreo.

Cadenas cortas de artrosporas se pueden encontrar. Hidrolizan la alantoina y la urea, el nitrato es reducido a nitrito, en medios enriquecidos forma un pigmento café soluble en agua.

El género Nocardia es resistente a la lizosima, forma áci-

do a partir de glucosa, fructosa y glicerol y puede utilizar - acetato, n-butirato, malato, propionato, piruvato, succinato y parafina, como fuente única de carbón para obtener energía y - lograr su crecimiento, su pared celular contiene:

ácido meso-diaminopimélico, arabinosa y galactosa

El género Nocardia contiene ácidos micólicos y los lípi-- dos LCNA. Numerosas nocardias se han aislado como agentes pa-- tógenos en el hombre y en animales, su reservorio es la tierra y la enfermedad no es transmisible de hombre a hombre o animal a animal.

El género Nocardia está correlacionado con el género Myco-- bacterium por lo siguiente:

Son ácido-alcohol resistente; esta propiedad la presentan algunas nocardias no es tan intensa, ni constante, además que-- se puede realizar la extracción con piridina en la Nocardiae - y no así en Mycobacterium, que no es afectado. (16)

COMPOSICION QUIMICA

Composición de la pared celular

La molécula glican del peptidoglucano es uniforme: se al-- terna sucesivamente el B-1, 4-N-acetil glucosamina con N-ace-- tilmurámico.

Los géneros Mycobacterium, Nocardiae y Actinomadurae, con-- tienen alanina, glutamato y ácido-diaminopimélico en su pepti-- doglucano.

El género Actinomadura difiere de Mycobacterium y Nocar-- diae, en que su pared no contiene arabinosa y galactosa. Y co-- mo ya se ha mencionado los constituyentes diagnósticos de cada especie son los siguientes:

GENERO	CONSTITUYENTES DIAGNOSTICOS
Actinomadura	meso-DAP, algunas veces madurosa
Mycobacterium	meso-DAP, arabinosa, galactosa
Nocardiae	meso-DAP, arabinosa, galactosa
Streptomyces	L-DAP, glicina. (59)

El estudio de la composición de la pared celular ha sido un método para diferenciar entre los géneros:

Streptomyces, Nocardia, actinomadura

A partir de este método el debate que sostenían los actinomicetólogos de si las especies (productoras de micetoma), "madurae" y "pelletieri" debían ser colocadas en el género --- streptomyces o en el género Nocardia, ha terminado:

Ya que H.A. Lechevalier (1970) estableció el género Actinomadura con 3 especies:

- A. madurae
- A. pelletieri
- A. dassonvillei.

Encontrando como diferencia en su pared celular la:

MADUROSA: 3-O-metil-D-galactosa

COMPOSICION DE LOS LIPIDOS

Los ácidos micólicos: Ácidos B hidroxilados de cadena larga -- que tienen una ramificación alquil larga en la posición alfa.

Los géneros Mycobacterium, Nocardia y Corynebacterium, --

contienen meso-DAP, arabinosa y galactosa, asociada a esta pared se encuentran los ácidos micólicos.

Existen tres tipos de ácido micólicos:

- Aquellos que poseen un esqueleto de 80 átomos de carbono, se asocia al género Mycobacterium (ácidos micólicos en sentido estricto). (16)
- Los de un esqueleto de carbono de cerca de 50 átomos se asocia al género Nocardia (ácidos nocardomicólicos).
- Y los más pequeños con un esqueleto de carbono de 30 átomos asociados con ciertas cepas de corynebacterium (ácidos corynomycólicos).

Debido a las similitudes que existen en su composición química, el género Nocardia y Mycobacterium se correlacionan y por medio de estudios serológicos, como aglutinación, fijación de complemento, sensitinas, inmunodifusión e inmunoelectroforesis, se ha encontrado que varias especies de Nocardia y Mycobacterium tienen antígenos en común. (16) (59)

Como se mencionó antes, la pared celular de mycobacterium y nocardiae, ambas contienen arabinogalactosa y este polímero es probablemente responsable de las reacciones cruzadas serológicas.

VII Familia Streptomycetaceae

Géneros: Streptomyces, streptovericulum, Sporichthya, microellosbosforium.

El género Streptomyces forma un micelio abundante, muy largo y ramificado, presenta micelio aéreo no fragmentado, por lo tanto, posee hifas vegetativas e hifas aéreas, produce esporas, contiene en su pared ácido L-L-diaminopimélico unido a --

glicina, presenta en su micelio aéreo conidias que pueden formar largas cadenas, curvas o rectas. Son los más evolucionados. Muchos producen antibióticos. (34)

En el Esquema # 2 se puede apreciar un esquema filogenético de los actinomicetos aerobios.

En la tabla No. 3 se listan las especies de actinomicetos aerobios de especial importancia.

- CULTIVO

Los actinomicetos que han sido identificados como agentes causales del micetoma son los siguientes:

Nocardia brasiliensis

Nocardia asteroides

Nocardia caviae

Actinomadura madurae

Actinomadura pelletieri

Streptomyces somaliensis

Mencionaré las características de cultivo (macroscópicas y microscópicas) de cada uno de ellos.

NOCARDIA sp (Fig. 8)

Las colonias se obtienen con relativa facilidad, en gelosa y glucosada de sabouraud, en 8 a 15 días a temperatura ambiente.

Las colonias de Nocardia son ligeramente convexas, plegadas, pueden ser membranosas o granulares, el color de la colonia es variable: blanca, beige, rosa, naranja o café, es posible observar las hifas aéreas pero en general, se requiere la-



Figura No. 8.- Nocardia brasiliensis en cultivo,
3 cepas diferentes.

ayuda del microscopio, la superficie se vuelve yesosa blanca - al formarse la hifa aérea; en el caso de N. brasiliensis, su - superficie plegada, consistencia acartonada (aspecto comparado a palomitas de maíz) son de color blanco o blanco amarillento, en la periferia el color va de anaranjado a ocre. (55)

Las características de los cultivos de las 3 especies de Nocardia tanto macroscópicas como microscópicas, son similares pero existen diferencias en sus características fisiológicas, - lo cual puede consultarse en la tabla No. 4.

Microscópicamente el cultivo se caracteriza por filamen- - tos ramificados delicados, se fragmentan en formas bacilares o cocoides, son Gram + y parcialmente AAR. Las colonias mues- - tran hifas aéreas y vegetativas.

ACTINOMADURA MADURAE

Cultivo en sabouraud tarda de 1-2 meses, crece a una tem- - peratura de 30°C, siendo más favorable a 37°C..

Características macroscópicas

Colonias poco elevadas y plegadas. El color varío: blan- - cas a veces rojas (por lo que puede confundirse con A. pelle- - tieri).

Características microscópicas

Filamentos cortos de 0.5u de diámetro, con hifas aéreas - dispersas que presentan cadenas de esporas. (Características - fisiológicas referidas en la Tabla No. 4). (53)(55)(63)

ACTINOMADURA PELLETIERI

La temperatura óptima de crecimiento del cultivo es a 37°C - relativamente lento el crecimiento aparece en 4-7 días.

Características macroscópicas

Colonia plana y cerebriforme o con un pico central y ---

pliegues radiados. De color rojo con un halo pálido.

Características microscópicas

Hifas ramificadas menores de 1 µ de diámetro no se fragmentan (gram + y no son AAR).

STREPTOMYCES SOMALIENSIS

La temperatura óptima de crecimiento de la colonia es de 37°C, en medio de Sabouraud o agar nutritivo, de preferencia - medio de Lowenstein-Jensen. Su crecimiento es relativamente - lento.

Aspecto macroscópico

Colonia pequeña, cerebriforme, su color amarillo con sombras café o grises. O puede variar hasta el negro azulado.

Características microscópicas

Filamento microsifonado ramificaciones perpendiculares, - cadenas de conidias, si se desarrolla micelio aéreo es rudimen- tario y las esporas difíciles de demostrar.

Las características fisiológicas están referidas en la ta- bla No. 4. (53)

- PATOGENICIDAD

Dentro del género Nocardiae las especies reconocidas como patógenas: N. asteroides, N. brasiliensis y N. caviae, pueden - las tres causar las siguientes patologías en el humano:

MICETOMA

Nocardiosis Pulmonar (Pneumonia aguda, Formación de absce- sos, Infiltración granulomatosa).

Nocardiosis Sistémica

Nocardiosis en Sistema Nervioso Central

Infecciones extrapulmonares localizadas: abscesos generalmente limitados a piel y tejidos subyacentes.

Por lo antes expuesto podemos apreciar que el espectro de infección varía: de abscesos dérmicos benignos, autolimitados a lesiones crónicas como el actinomicetoma; y de infecciones benignas autolimitadas (aún subclínicas) pulmonares, a infecciones agresivas que pueden diseminarse por vía hemática. (Procesos agudos, fulminantes -subagudos- crónicos).

Estas enfermedades (a excepción del micetoma) se han reportado preferentemente en pacientes con enfermedades subyacentes o que están sometidos a tratamientos inmunosupresores: Tuberculosis, cáncer, trasplante de órganos, tratamiento con esteroides.

Se consideran enfermedades oportunistas, aunque también se han reportado casos que no presentan este tipo de antecedentes, el porcentaje de éstos no se ha precisado.

La mayoría de las infecciones a nivel pulmonar y sistémico son causadas por N. asteroides, pero N. caviae y N. brasiliensis también la producen; a diferencia de esto, la localización cutánea: abscesos y micetoma, principalmente son causados por N. brasiliensis.⁽⁸⁾

Las razones de la variedad de formas clínicas que puede causar un mismo agente patógeno (o agentes, como en este caso, de un mismo género), pueden tener su explicación en el estado inmunológico del huésped.⁽¹⁰²⁾ Este hecho ya ha sido comprobado experimentalmente.⁽¹⁰⁾

Es así como en enfermedades crónicas como la lepra, tuberculosis y Leishmaniasis se ha creado todo un espectro de cua--

dros clínicos. (101)

Otra causa es la diferente virulencia de estas especies, - lo cual será el tema a tratar en este capítulo:

Parogenia es la capacidad de un organismo para causar daño y por lo tanto, producir una enfermedad en otro animal o -- planta. Es producto de la interacción entre al menos dos organismos: agente patógeno-huésped.

Virulencia consiste en los mecanismos básicos para producir enfermedad, los cuales son:

- Fijación a superficie epitelial.
- Penetración y capacidad de invasión. En este caso el microorganismo como mecanismos de virulencia presenta características estructurales que interfieren con fagocitosis: cápsula, o elabora enzimas, como hialuronidasa que es un factor de di fusión.
- Producción de toxinas.
- Capacidad para cambio genético. De esta forma un microorganismo puede continuar siendo virulento ya que sus mutaciones periódicas lo hacen adquirir nuevos determinantes antigéni--cos para los cuales el huésped no es inmune.

El estudio de los mecanismos patogénicos implica estudiar la interacción: huésped-agente patógeno. Esto es posible utilizando un modelo experimental animal, el cual debe ser representativo del proceso natural, además no sólo es posible estudiar en él la patogenia, también la inmunobiología de la enfermedad, aspectos clínicos como periodo de incubación, histopatología y realizar ensayos terapéuticos.

Exitosamente el micetoma humano ha sido simulado en modelos murinos ya que éstos presentan todas las características - clínicas de la enfermedad humana.

González-Ochoa en 1969, inoculando la almohadilla plantar del ratón blanco, produce tumoración fistulosa crónica con granos actinomicéticos sin clavos, era un micetoma típico que se extendía por contigüidad, sin tendencia a la curación espontánea. Este micetoma fue producido con un inóculo de 20, 10, 2, 1 y 0.2 mg de *Nocardia brasiliensis*, el inóculo pequeño producía lesiones mínimas que al cabo de unos meses tenía igual tamaño que las causadas por inóculo grandes. Los inóculos más grandes causaban amputación espontánea de la extremidad y en el muñón continuaba el micetoma (como ocurre en los pacientes).

Histopatológicamente también era muy semejante por el tipo de nódulos separados por tejido fibroso y en el centro microabscesos en torno a los granos actinomicéticos, con tendencia a respetar músculos y nervios, con gran afinidad para invocar hueso formando cavidades. (42)

En los primeros intentos para producir el micetoma experimental se habían utilizado diferentes vías de inoculación (intraperitoneal, intravenosa, subcutánea), en diversos animales de laboratorio. Las lesiones producidas curaban espontáneamente o mataban al animal.

González-Ochoa en 1952 logra el micetoma experimental por primera vez al inocular al ratón con *Nocardia brasiliensis* por vía intraperitoneal.

Posteriormente se realizaron otros ensayos como el de Mackinnon & Artaguvegti-Allende (1956), el de Macotela y Mariat (1963). Estudios similares al de González-Ochoa de 1969 han sido realizados por: Melendro y col (1978), Rico y col. (1981) Ximénez y Col. (1980).

Pero sólo hasta 1982, Conde y col. y Calegari, estandarizan esta técnica.

Se ha inducido el micetoma experimental, con inoculación de N. brasiliensis, N. asteroides y N. cavie, por vía intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, en suspensión salina, con o sin adyuvante de Freund (Folb)⁽³²⁾ (Zlotnick).⁽¹⁰⁰⁾

En 1984, Suchil, Fromenti y Mariat, por medio de inóculo estandarizado de N. brasiliensis inyectado en la almohadilla plantar del ratón albino suizo inducen la aparición del micetoma a los 14 días.

Los granos que obtienen carecen de clavos como lo habían reportado González-Ochoa (1969).

Proponen un método simple, reproducible en cualquier laboratorio, rápido, de estandarización del inóculo de los agentes de micetoma, para utilizarlo en la almohadilla plantar del ratón.

Consideran que los métodos utilizados hasta el momento -- eran poco fiables, subjetivos, no claros, el método que se utiliza en este estudio se basa en la lectura de la densidad óptica de la suspensión diluida en 1/10; el cual es rápido, preciso y reproducido. (Suchil)⁽⁸⁶⁾

En la actualidad se han establecido modelos marinos excelentes para N. asteroides, N. brasiliensis, y N. cavie; es posible estudiar tanto la patogenia de estas bacterias como la resistencia del huésped ante ellas, además la inmunobiología -- del ratón se ha estudiado más que ninguna otra especie y aunque tiene diferencias en relación con la del humano, es lo suficientemente similar para permitir realizar estudios análogos de inmunología e interacción huésped-parásito.

MECANISMOS PATOGENICOS

Una característica fundamental en el micetoma es la formación del grano (microcolonia del agente causal) que posee una-

pared dura, es una aglomeración organizada de filamentos de actinomicetos (o de filamentos fúngicos en el caso de eumicetoma), con una forma, composición y color específicos.

Para que el actinomiceto crezca en forma de grano en los tejidos deben existir ciertas condiciones en la interacción huésped-parásito que lo propician, las cuales desconocemos y que impiden su crecimiento como filamentos libres, (como ocurre en su hábitat natural o en la Nocardiosis). (49) (74)

El hecho de su alta incidencia en extremidades inferiores y que fue referido por un tropismo hacia áreas frías del organismo (42), ha sido comprobado, ya que experimentalmente inoculando *Nocardia brasiliensis* intravenosamente en el ratón, Beaman (13) observó que tenía predilección por las partes más frías de este mamífero, por largos periodos permanecía en los músculos de piernas, en nariz, dedos y el cráneo; en 4-5 meses, posteriores a la inoculación, aparecían lesiones de micetoma típicas en el rabo, patas y región nasal a menudo los órganos internos no presentaban ningún signo de infección. (12)

La virulencia de Nocardia puede ser ocasionada por los componentes de la superficie de la célula o por algún otro componente estructural como su pared celular, se ha encontrado que formas variantes de N. asteroides contienen una cantidad mayor del lípido: trehalosa del ácido micólico, y se ha demostrado que esta sustancia tiene un papel importante en la virulencia de otros gérmenes como Mycobacterium ya que es tóxica para las células. (13)

Beaman ha estudiado las formas L tanto de N. caviae como de N. asteroides, descubriendo que son patógenas en el modelo murino; son capaces de inducir el micetoma en esta especie, están involucradas en la respuesta del huésped. En el caso de las formas L de N. caviae observa que son capaces de persistir en los tejidos del huésped durante largos periodos y juega un

papel en la latencia de la enfermedad, por lo tanto la integridad estructural de la pared celular no es esencial para el desarrollo de Nocardia en los tejidos, pero sus componentes específicos sí se requieren y determinan la patogenicidad del microorganismo. (11)

Nocardia brasiliensis posee actividad proteolítica, las enzimas de este tipo hidrolizan la caseína. Zlotnik en 1983 purifica y caracteriza una proteasa (enzima proteolítica) extracelular de N. brasiliensis, la función de esta enzima se desconoce pero sugiere un papel en el proceso infeccioso. (107)

Ekizlerian y col. aislan fracción lipídica de N. brasiliensis, lo inyectan al ratón obteniendo la lesión fundamental del actinomicetoma, inicialmente se inducía intensa migración de neutrófilos, esto disminuía después y simultáneamente había un incremento de células mononucleares.

El extracto lipídico contenía un glicolípido caracterizado como trehalosa de dimicolato, sustancia análoga al factor record de Mycobacterium, la presencia de estas sustancias pobremente degradable en los tejidos es el principal inductor de la inflamación granulomatosa y estos lípidos además tienen acción quimiotáctica para neutrófilos y mononucleares. (51)

Posteriormente en 1987 Zlotnik y col. purifican y caracterizan una fosfatasa ácida producida por N. brasiliensis, consideran su hallazgo importante por su posible acción en la destrucción ósea que se produce en los actinomicetomas. (108)

En relación a otros actinomicetos:

Rippon y col. descubren que Actinomadura madurae produce colagenasa (enzima que degrada la colágena) in vitro. Posteriormente Rippon y Peck utilizando mutantes de cepas de A. madurae, demuestran in vivo, una relación directamente proporcio

nal entre la cantidad de colagenasa y su virulencia. (49)

Se han realizado estudios comparando el grado de virulencia de N. brasiliensis, N. asteroide y N. cavie.

En 1973 González-Ochoa, experimentalmente encuentra que N. brasiliensis es marcadamente más virulenta que N. asteroi--des y N. cavie; considera que esto se correlaciona clínicamente; ya que N. brasiliensis actúa como un agente patógeno obligatorio mientras que N. asteroides generalmente se comporta como oportunista y N. cavie es similar a N. asteroides y solamente rara vez es agente causal del micetoma. (43)

Complementa este estudio en 1976 al realizarlo con 6 cepas diferentes de estas 3 especies, confirma sus resultados anteriores, pero encuentra diferente virulencia entre cada una de las 6 cepas.

Otros investigadores han establecido que los componentes de la pared celular de Nocardia sufre cambios significativos en su composición química y estructural durante su ciclo de crecimiento: organismos cocoides --- bacilos --- filamentos --- bacilos --- cocos. (12) Y esto se correlaciona con efectos dramáticos en la virulencia del organismo.

En 1978 Beaman estudia la virulencia de N. asteroides en sus diferentes etapas del ciclo de crecimiento. Definiendo las siguientes etapas:

- Fase de crecimiento Lag a las 5 horas.
- Fase de crecimiento logarítmico, 16 hrs. (Fase Log)
- Fase estacionaria temprana: 3 días.
- Fase estacionaria: 1 semana.

Utiliza la cepa de Nocardia asteroides GUH-2 la cual aisla del riñón de un caso fatal de infección humana, al paciente

se le había realizado un trasplante renal. Inocula ratones - hembras suizas, el estudio microscópico reveló que la pared celular en la fase logarítmica de crecimiento era más delgada. - Su capa exterior más osmofílica y con más lípidos que las bacterias que se encontraban en otras fases. La bacteria siguió - mostrando el mismo tropismo hacia el riñón, sin importar en es te caso la fase de crecimiento del cultivo.

Factores como fase de crecimiento del cultivo, tipo de me dio, vía de inoculación, deben tomarse en cuenta y ya que los - diferentes investigadores utilizan variables de este tipo, es - imposible realizar comparaciones entre los estudios de diferen - tes autores, éstas son algunas de las conclusiones de su estudio. (Beaman, 1978).⁽⁹⁾

Comparándose ultraestructuralmente la pared celular de N. brasiliensis y N. asteroides, se ha observado diferencias en - algunos cultivos de estas especies tanto en sus fases de creci - miento, como en el grosor de las 3 capas la pared celular, espe - cialmente la capa interna de peptido glicanos varía de una a - otra cepa de la misma especie de Nocardia.

Estas diferencias parecen correlacionarse con los granos - de virulencia y con las patologías diferentes que causan estos microorganismos.⁽¹⁰⁾

La vía de inoculación afecta también la respuesta de re - sistencia a Nocardia, al inocular N. asteroides y N. cavie en - el ratón por 5 diferentes vías (en la misma fase de crecimien - to), N. cavie fue 30 veces más virulento que N. asteroides --- cuando se administra intranasalmente⁽¹⁰⁾ y esta última es de - 10 veces más virulenta cuando se inocula por vía intravenosa.

Asimismo, Nocardia asteroides ocasionó una inflamación -- más persistente y progresiva que Nocardia cavie cuando los inó - culos se aplican en la almohadilla de la pata del ratón.⁽¹⁰⁾

Beaman concluye en que existe una compartimentalización - de la respuesta del huésped a las diferentes especies de Nocardia.⁽¹⁰⁾

Este mismo autor compara la virulencia de una misma especie y cepa de Nocardia en sus diferentes fases de crecimiento, así determina que Nocardia asteroides GUH-2 en todas sus fases de crecimiento puede multiplicarse dentro de los macrófagos alveolares "normales", pero que cuando se encuentra en la fase de crecimiento logarítmico, muestra su estado " más virulento":

- Son más antifagocíticas y más tóxicas para los macrófagos, - que las células en fase de crecimiento estacionario.⁽¹²⁾
- En macrófagos "activados" (obtenidos de conejos inmunizados) el crecimiento de las células en fase estacionaria es inhibido a las 12 hrs., en cambio, las células en fase Log sólo se retarda temporalmente su crecimiento.
Las células en fase de crecimiento logarítmico (Fase Log) son más virulentas.
- Aun persiste su crecimiento dentro de macrófagos aun ante la presencia de anticuerpos específicos.
- Inhibe la fusión fagosoma-lisosoma dentro de los macrófagos - en un 80% una vez que la célula de Nocardia ha sido fagocitada (la célula en fase estacionaria la inhibe en un 40%). - Este es un mecanismo patogénico importante de Nocardia y se atribuye esta acción a los ácido micólicos o a los sulfolípidos.⁽¹²⁾
- La fase Log contiene más trehalosa del ácido micólico (sustancia tóxica para las células).
- El grado de polinsaturación en la molécula de su ácido micólico en la cadena alfa y beta es mayor.

- Las cepas más virulentas de Nocardia en especial en "fase -- Log" contienen ácidos micólicos más largos y más polinsaturados.
- Esta "fase log" produce más dismutasa de superóxido y catalasa, las cuales inhiben la acción de aniones superóxidos producidos por neutrófilos y monocitos, por tanto estos fagocitos no pueden destruir las células de Nocardia.
- Un requerimiento importante de las células de Nocardia en -- los tejidos del huésped es el hierro, compete por este ion -- con él y produce una molécula quelante del hierro denominada Nocobactin, las cepas más virulentas de N. asteroides producen más nocobactin que las cepas avirulentas, y de las primeras las que se encuentran en "fase log" de crecimiento producen más nocobactin. (12)

Para este autor no sólo N. asteroides, sino también N. brasiliensis y N. cavie son 10 veces más virulentas en "fase -- log" para el ratón que la misma cepa en la fase cocobacilar o fase de crecimiento estacionario.

Conde y col. difieren en este último punto, ya que experimentalmente no encuentran diferencia de virulencia en las diferentes fases de crecimiento de Nocardia brasiliensis; refieren que estos resultados diferentes pueden explicarse por los diferentes diseños experimentales utilizados por los investigadores: Ratones de diferente genotipo, diferentes vías de inoculación, diferentes cepas de la misma especie de nocardia, diferente tropismo. Diferentes técnicas de preparación del inóculo, todo esto impide que se puedan hacer comparaciones entre los estudios de diferentes investigadores. (104)

Por otro lado se ha comparado la termoresistencia de N. brasiliensis, N. asteroides y N. cavie, de diferentes orígenes (suelo e infecciones humanas), las especies más virulentas son

las aisladas de infecciones humanas y esto se correlaciona con una mayor termotolerancia (Calegary). (20)

Todos los factores mencionados al parecer están relacionados con la virulencia de las diferentes especies del género -- Nocardia y aún dentro de una misma especie se encuentran diferencias de patogenicidad, y por tanto juegan un papel integral en la capacidad de estos microorganismos para establecerse, so brevivir y crecer en los tejidos de huésped.

IV INMUNOLOGIA

- GENERALIDADES

Los conocimientos y la comprensión de los procesos inmunitarios se han profundizado durante las últimas décadas lo cual ha mejorado el entendimiento de las Enfermedades infecciosas.

El Sistema Inmune mediante vías de reconocimiento estrechamente reguladas, desempeña un papel crucial en la defensa del organismo contra el establecimiento de factores exógenos y endógenos, capaces de producir un proceso patológico.

En el hombre, el sistema inmune desarrolla una serie de mecanismos inespecíficos de defensa natural además de otros específicos que son adquiridos activamente.

La respuesta inmune tiene 3 funciones:

- Defensa: resistencia a la infección
- Homeostasis: supresión de células deterioradas
- Vigilancia: destrucción de células mutantes

La primera función es la que explicaremos brevemente.

Si es perfecto el funcionamiento de la respuesta inmune: - el huésped no tendrá problemas en eliminar al microorganismo agresor.

Si existe hiperactividad se producirá alergia o hipersensibilidad.

Si es hipoactiva: la susceptibilidad para infecciones repetidas aumentará.

Además factores genéticos, metabólicos, ambientales, ana-

tómicos, fisiológicos, microbianos y la edad modifican los mecanismos inmunes.

Factores genéticos

Toda respuesta inmune está bajo control genético, el complejo mayor de histocompatibilidad (en el cromosoma # 6) controla la capacidad de respuesta inmune y la expresión de antígenos de histocompatibilidad en las células.

Edad

Un estado de hipofuncionalidad del sistema inmune existe en los individuos muy jóvenes o muy viejos; el primero presenta un sistema inmune específico poco desarrollado, además de piel delgada y respuesta inflamatoria pobre.

El individuo viejo, puede presentar alteraciones cardíacas, pulmonar, metabólicas.

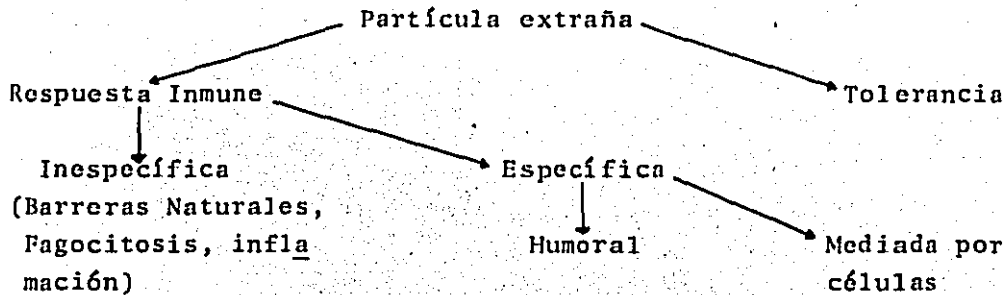
De esta última la Diabetes mellitus no compensada o el tratamiento con inmunosupresores (esteroides, ciclofosfamida, etc.) alteran al Sistema Inmune.

Factores ambientales. (Radiaciones).

Desnutrición. Deficiente respuesta inmune mediada por células.

Todos estos factores de una forma u otra afectan la fisiología e integridad de las barreras naturales.

Las posibles consecuencias del encuentro entre el huésped y una partícula extraña son las siguientes.



Las partículas o sustancias extrañas generalmente provienen del exterior, que van desde productos químicos simples hasta agentes microbianos complejos. También puede tratarse de sustancias del medio interno: Células transplantadas o células alteradas (por virus, productos químicos o toxinas, o ser células malignas).

Si estas configuraciones extrañas desencadenan la respuesta inmune se denominan inmunógenos o antígenos.

El agente patógeno tiene un efecto adverso sobre alguna célula del huésped (célula blanca). [1]*

La célula blanco puede pertenecer a cualquier tejido: Células de la epidermis, endoteliales... las cuales son lesionadas directamente por el agente patógeno o en forma indirecta por el proceso inmune dando como resultado alteración funcional o muerte celular.

INMUNIDAD INESPECIFICA

También se llama resistencia natural, su efectividad está determinada genéticamente, su actividad dirigida a cualquier agente extraño; consiste en una serie de eventos, algunos de los cuales se llevan a cabo a nivel de piel y mucosas (barre-

* Números del [1-11]*, corresponden al esquema 4.

ras naturales) en este sitio los microorganismos establecen el primer contacto con el huésped.

Procesos como:

- Producción de moco y acción mucociliar en el aparato respiratorio.
- Peristaltismo intestinal, acidez gástrica.
- Flora normal del intestino, piel, mucosas.
- Flujo normal de orina
- Acidez de la piel

Tienen un papel muy importante en la supresión de agentes patógenos.

Otros factores como enzimas (lisozima), interferones, anticuerpos naturales, células fagocíticas, componentes de la cascada del complemento, inflamación, pueden causar lisis bacteriana, (14)(35) y forman parte de la Inmunidad inespecífica.

Las células fagocíticas: macrófagos, neutrófilos y eosinófilos

Aprisionan y captan los microorganismos patógenos. Se consideran una barrera entre el ambiente y la célula blanca, protegiéndola de la lesión. (2)*

Los neutrófilos son los primeros en acudir a los sitios invadidos por microorganismos, su actividad es compleja, primero se produce marginación (adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular); después diapédesis (paso entre las células endoteliales), todo esto bajo la influencia de factores quimiotáticos como el complemento: C3a y C5a.

La fagocitosis es favorecida por la opsonización: anticuerpos o componentes del complemento que se fijan al agente agresor.

Los pseudópodos del neutrófilo rodean al invasor en una vacuola, los gránulos de lisosomas descargan su contenido fusionándose a la vacuola ingestiva y se destruye al agente.

Las células mononucleares: existen como monocitos intravasculares (móviles) o extravasculares (en bazo, hígado, peritónico, pulmones, ganglios linfáticos).

Al madurar los monocitos se transforman en macrófagos, lo mencionado con respecto a los neutrófilos de quimiotaxia, opsonización, fagocitosis y destrucción de gérmenes es similar en el caso de los macrófagos pero son más resistentes y su capacidad fagocítica es mayor ya que captan material extraño, leucocitos muertos y detritus celulares, se pueden dividir in situ y al unirse formar células gigantes.

Los macrófagos participan en la fase efectora de la inflamación (como células fagocíticas y microbicidas), participan en la inmunidad mediada por células (célula auxiliar en la presentación del antígeno) y actividad reguladora de la respuesta inmune (al sintetizar interleucina-1 (IL-1)).

Una función defectuosa en las células fagocíticas se manifiesta con: abscesos cutáneos o viscerales recurrentes. (Enfermedad granulomatosa).

INFLAMACION

Estimulada por la lesión tisular, consiste en:

- Dilatación y aumento de la permeabilidad de los capilares, el exudado plasmático proporciona factores humorales con propiedades antibacterianas.
- Migración de células fagocíticas que limpian el área afectada.
- Infiltración linfoide.
- Formación de fibrina en tejidos con lo que se circunscribe me

cánicamente a las bacterias.

- Elevación total de la temperatura que inhibe la proliferación bacteriana.

En pocas palabras se crea un ambiente bioquímico adverso para el microorganismo invasor. (73)

La reacción inflamatoria es promovida por un grupo de células que se denominan Células Mediadoras: células cebadas, basófilos, plaquetas, células enterocromatines y neutrófilos.

Estas células contienen sustancias que amplían los efectos de las células fagocíticas o ejercen un efecto directo sobre las células blanco. Después de interaccionar con el microorganismo liberan sustancias que aumentan la permeabilidad vascular [3]*, a continuación resumimos estas sustancias y sus funciones:

CELULA	PRODUCTOS
Células cebadas:	Histamina, leucotrienos (C _i , D ₁ , E _i , antes -- Substancia de reacción lenta de anafilaxia) (SRL-A) Prostaglandinas.
Efectos:	Aumento de permeabilidad vascular, broncoconstricción, eosinofilotaxia.
Basófilos y plaquetas:	Aminas vasoactivas (histaminas, serotonina).
Efectos:	Aumento de permeabilidad vascular, constricción del músculo liso.
Células Enterocromafines:	Serotonina.

CELULAS

PRODUCTOS

Efectos:	Vasodilatación.
Neutrófilos:	SRS, su efecto: Contractilidad de músculo liso, eosinofilotaxia.

El complemento y componentes de la coagulación también se consideran amplificadores biológicos de la inflamación.

El sistema de complemento es una cascada compleja de proteínas plasmáticas, funciones principales:

- Iniciar quimiotaxia de la célula fagocítica, estimulando la opsonización y participa en reacciones citotóxicas. Sus 20-componentes circulan inactivos hasta que en forma de dos vías independientes, pero interconectadas: la clásica y la alternativa entra en acción.

Los activadores de la cascada del complemento son: IgG o IgM, DNA, protenica c-reactiva, Proteína A de Stafilococo, Iga al gunas enzimas.

- Regulación de la respuesta inmune: C3 es necesaria para la cooperación entre las células T y B, C3a bloquea la actividad de la célula TH e inhibe la actividad de la célula NK. C5a estimula al macrófago para que produzca II-1, estimulando así la respuesta inmunitaria. (Para mayores detalles del complemento consultar esquema # 5).

La inmunidad inespecífica confiere resistencia al oponerse a la penetración del agente agresor a los tejidos, lo inhibe o lo destruye sin dejar de eliminar los residuos tóxicos.

Representa el encuentro inicial con materiales extraños y

al repetirse el encuentro simplemente se repite la misma serie de eventos ya descritos.

Sí el agente agresor no es detenido por estos mecanismos, en individuos inmunológicamente normales entra en juego la inmunidad específica.

INMUNIDAD ESPECIFICA

Se caracteriza por la inducción e interacción de diversos tipos celulares específicos para el antígeno inductor, por ser heterogéneo y tener memoria.

Puede ser de dos tipos:

- I - Inmunidad Humoral --- Linfocitos B.
- II - Inmunidad Mediada por Células ---- Linfocitos T.

Los elementos que intervienen en la inmunidad específica son:

- 1.- Linfocitos (T y B)
- 2.- Macrófagos
- 3.- Proteínas que forman el complemento

Los linfocitos T y B se diferencian bajo la influencia de los órganos linfoides centrales (timo y el equivalente de la bolsa de frabicio de las aves, en el humano, respectivamente) colonizan áreas distintas en los órganos linfoides periféricos, sus funciones inmunitarias son diferentes, sus marcadores de superficie son característicos de linfocito T o B lo cual ha permitido identificarlos ya que morfológicamente son indistinguibles.

Un porcentaje pequeño de los linfocitos (10%) carece de estos marcadores de superficie por lo que se denominan células nulas; incluye dos tipos de células que intervienen en la citotoxicidad:

- Células asesinas (células K)
- Células asesinas naturales (células NK)

Los linfocitos T se originan en la médula ósea a partir de células pluripotenciales, después por vía sanguínea llegan al Timo donde se diferencian, se han descubierto hormonas tímicas por lo que se considera que el linfocito -timodependiente a distancia puede diferenciarse, su proceso último de maduración es independiente del timo.

En la actualidad se ha logrado determinar la función de 4 de estas hormonas:

Alfa-timosina: aumenta la respuesta a mitógenos de los linfocitos marinos con mayor producción de anticuerpos, MIF.

Timopoyetina: previene la autoinmunidad y genera células citotóxicas, en ratones.

Factor Humoral tímico (THF): Restaura la competencia de células linfoides en ratones neonatalmente timectomizados, capacitándolas para destruir células tumorales. Administrado a seres humanos con inmunodeficiencias primarias y secundarias restaura la inmunocompetencia celular.

Timulina (FTS): Aumenta varias funciones de las subpoblaciones de linfocitos T, a dosis altas estimula actividad de las células T supresoras. (73)

Se han utilizado hormonas tímicas para tratar de restaurar la Inmunocompetencia en individuos que sufren defectos congénitos de células T con algunos éxitos.

Los linfocitos T constituyen un 80-90% de todos los linfocitos se han identificado subpoblaciones por medio de anticuerpos monoclonales, (utilizando la serie OK o Leu).

Funcionalmente se dividen en:

- Linfocitos T reguladores:
 - . Linfocito T cooperador
 - . Linfocito T supresor
- Linfocitos T efectores:
 - . Hipersensibilidad tipo retardada (DTH)
 - . Reacción linfocítica mixta
 - . Linfocito T citotóxico

Los linfocitos T reguladores pueden ampliar (Linfocito T-cooperador) o suprimir (Linfocito T supresor), la respuesta de otros linfocitos T o B. El linfocito T efector: desarrollan reacciones inmunitarias como: hipersensibilidad cutánea retardada, rechazo de injertos, destrucción de células neoplásicas, infectadas por virus. (Linfocitos T citotóxicos).

Los linfocitos B constituyen del 5-10% de la población -- circulante total de linfocitos, su función principal es producir anticuerpos, defensa primaria del huésped contra microorganismos, las subpoblaciones funcionales del linfocito B se denominan de acuerdo al tipo de inmunoglobulinas que producen: - B_{μ} , B_{α} , B_{γ} , B_{ϵ} y B_{σ} .

RESPUESTA HUMORAL

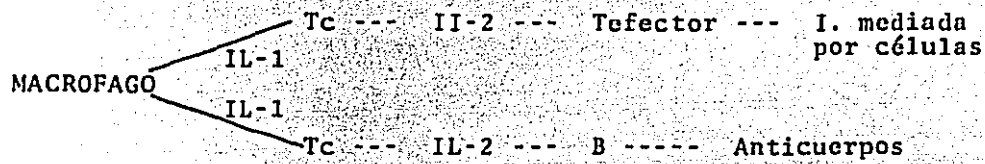
El linfocito B se transforma en célula plasmática, la -- cual produce anticuerpos bajo estímulo de algún antígeno.

Esta estimulación puede producirse por los siguientes mecanismos:

- El antígeno puede ser capaz de estimular directamente al linfocito B.
- El antígeno estimula el proceso cooperativo entre células T y B.

Esto último se lleva a cabo con la interacción del macrófago y los linfocitos T cooperadores:

El macrófago maneja al antígeno, lo procesa y modula su presentación al linfocito T; produce interleucina-1 que estimula al linfocito T cooperador (linfocito T c), para que libere tanto linfocinas como interleucina-2 que activa a los linfocitos T efectores y a los linfocitos B.



Esto nos explica por qué la timectomía practicada en la edad neonatal abate la Respuesta Humoral.

Una vez estimulada la célula B se diferencia en una clona de células plasmáticas que secretan el anticuerpo específico para el antígeno.

La producción de anticuerpos puede ser suprimida por la acción reguladora de linfocitos T citotóxicos/supresores.

El anticuerpo se fija directamente con el antígeno [5]* y además interactúa con:

- Células fagocíticas: fijación directa del anticuerpo a la superficie de la célula fagocítica. [6]* (anticuerpo citófilo).
 - . Captación de complejos antígeno-anticuerpo por el receptor FC.
 - . Captación del complejo antígeno-anticuerpo-complemento por el receptor C3b.
- Células mediadoras: algunas clases de inmunoglobulina como la IgE pueden unirse a la membrana de las células mediadoras

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

por sus fragmentos Fc y después al unirse con el antígeno se liberan sus sustancias mediadoras [7]*. Esquema 6.

- Células Blanco: En circunstancias anormales el anticuerpo puede dirigirse contra las células blanco como se observa en las enfermedades autoinmunes [8]*.

Los anticuerpos son las inmunoglobulinas (moléculas proteicas) que tienen la propiedad de combinarse específicamente con las sustancias (antígenos) que indujeron su formación. -- Existen cinco clases: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

Su estructura puede ser apreciarse en el esquema No. 7.

El efecto de la producción de anticuerpos y su interacción con el antígeno puede ser el siguiente:

- Aglutinación: Hemaglutinación, aglutinación bacteriana.
- Reacciones que dependen del complemento.- citólisis-lisis bacteriana, hemólisis; esto representa la destrucción de la membrana celular por acción de los últimos componentes del complemento (C8, C9) (parte final de la cascada del complemento).
- Quimiotaxia: interacción antígeno-anticuerpo-complemento. -- Producción de factor quimiotáctico (C3a, C5a, C567), formación de factor promotor de fagocitosis (C3b) y receptores Fc en la superficie de células fagocíticas.
- Alteración de permeabilidad vascular.
- Neutralización: es la pérdida de la capacidad infectante de los virus o de la toxicidad de las toxinas liberadas por bacterias. En las infecciones, productos del metabolismo del microorganismo o enzimas liberadas puede ser bloqueada su acción por anticuerpos que se combinan con la parte tóxica de estas moléculas, ya no se fijan a los tejidos y por lo tanto no daña al huésped.
- Citotrópica: pueden aumentar la respuesta inflamatorio (interacción con células mediadoras).

(Para mayores detalles consultar tabla 5).

La respuesta humoral primaria incluye formación del IgM - específica del antígeno seguida de la respuesta secundaria en la que se forma IgG, en la nueva exposición se acorta el tiempo para producirse la respuesta máxima de IgM e IgG esta respuesta es más sostenida y mayor la cantidad de anticuerpo producido.

Las deficiencias humorales causan: infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y bajas por Bacterias como Hemophilus influenzae y parasitosis como Giardia Lamblia.

INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

La Inmunidad mediada por células a diferencia de la humoral tiene un comienzo tardío, se desarrolla en casos de antígenos unidos a células o dispuestos de tal manera que son inaccesibles al mecanismo de acción del anticuerpo. (Por ejemplo -- bacterias intracelulares).

Los antígenos elaborados por los macrófagos son presentados a los linfocitos T cooperadores siendo sensibilizados, desarrollan receptores específicos de antígenos y su descendencia tiene las mismas zonas fijadoras del antígeno.

Después de interaccionar los receptores de superficie de los linfocitos T sensibilizados con el antígeno [9]*, se desencadena una serie de cambios morfológicos, biológicos y químicos:

- Generación de células T cooperadoras o supresoras para las interacciones T-T o T-B. (Consultar esquema No. 8).

La estimulación de los linfocitos requiere de los macrófagos y de su monocina : interleucina-1, la cual en forma directamente aumenta la respuesta linfoproliferativa de linfocitos B y -- formación de anticuerpos, estimula a los linfocitos T cooperadores para que produzcan IL-2 (interleucina-2), en conse--

cuencia puede potencialmente incrementar las funciones específicas tumoricidas y bactericidas de las células T citotóxicas.

Otros efectos de la IL-1: se considera un pirógeno endógeno; estimula a los hepatocitos para que produzcan fibrinógeno -- (USG acelerada), proteína C reactiva.

- Generación de células T citotóxicas: la cual actúa adheriéndose a la célula blanco provoca cambios de permeabilidad de membrana que culminan con su ruptura; o de una manera indirecta elaborando citotoxinas. Las células asesinas naturales (NK) y la célula K actúan por contacto directo o por citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, ya que poseen receptores para la porción Fc de la IgG, lo que les permite enlazar cualquier tipo de célula que esté recubierta de este anticuerpo, ya que poseen receptores para la porción Fc de la IgG, lo que les permite enlazar cualquier tipo de célula que esté recubierta de este anticuerpo. [11]* Esquema 6.
- Generación de linfocitos T que elaboran moléculas efectores de inmunidad mediada por células, linfocinas, mediadores que afectan macrófagos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos... (Mayores detalles consultar tabla No. 6).
- Generación de linfocitos T de memoria [10]*

El linfocito T puede reconocer el antígeno en la superficie de las células blanco [11]*: (22) (23) (14) (35) (73)

- INMUNOLOGIA DE LOS PADECIMIENTOS CRONICOS

En la infección crónica: el curso es lento, pueden prolongarse por largo tiempo; tales infecciones establecen un delicado

do equilibrio con el huésped y desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por acumulación de macrófagos y células linfoides con formación de granuloma, y residencia intracelular de organismos en los fagocitos (macrófagos) por largo tiempo.

El ejemplo característico es la tuberculosis en el hombre. En el encuentro inicial entre el bacilo de la tuberculosis y el neutrófilo se plantea una situación paradójica, el neutrófilo ingiere al bacilo pero no puede desintegrar su cápsula lipídica. Por lo tanto el microorganismo invasor toma la ventaja pues dispone de transporte hasta tejidos profundos, alimento para sus procesos vitales, además está protegido de los efectos extracelulares del anticuerpo.

El polimorfonuclear tiene vida breve, subsiguientemente, el macrófago fagocita al bacilo, éste sobrevive por mucho más tiempo simultáneamente hay estimulación de la hipersensibilidad tardía, elaboración de factor inhibidor de macrófagos (MIF) factores quimiotácticos que aumentan más la actividad de macrófagos.

Si el microorganismo sigue viable se forman granulomas, que sirven para localizar la zona infectada. Cualquier falla en las defensas como ocurre en infección viral permite la diseminación del bacilo de tuberculosis con exacerbación de la enfermedad.

Algunos individuos dominan la infección con la fagocitosis del macrófago y no se forma el granuloma, así termina el parasitismo intracelular, con el aumento de eficacia del macrófago (activándose por moléculas efectoras de linfocitos sensibilizados).

Es importante mencionar lo que ocurre en la tuberculosis ya que la patología causada por Nocardia brasiliensis puede --

ser similar, debido a que se encuentran correlacionados estos dos gérmenes.

Las Enfermedades Infecciosas

Pueden clasificarse según sus características inmunológicas:

- 1.- Infecciones extracelulares en las cuales las opsoninas y neutrófilos son decisivos. (Infecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*...).
- 2.- Infecciones en las cuales los anticuerpos pueden resultar decisivos en la prevención o en la recuperación a través de un mecanismo diferente a la opsonización. (Neutralización de virus).
- 3.- Infecciones en las cuales la inmunidad humoral y celular colaboran en la defensa del huésped: Sífilis, Criptococosis.
- 4.- Infecciones caracterizadas por relaciones únicas huésped-parásito: infección por *Mycoplasma pneumoniae*.
- 5.- Infecciones complicadas por el depósito de complejos inmunitarios circulantes: Endocarditis infecciosa, hepatitis viral...
- 6.- Infecciones Oportunistas: Infecciones asociadas con granulocitopenia, Inmunidad celular deprimida, anemia hemolítica...
- 7.- Infecciones virales.
- 8.- Infecciones intracelulares en las cuales los linfocitos y los macrófagos son decisivos en la recuperación y los mecanismos humorales no desempeñan papel protector alguno:

Las infecciones que se incluyen son las siguientes:

- a) Medición de anticuerpos que no es útil en el diagnóstico y pronóstico: Tuberculosis y lepra.
- b) Medición de anticuerpos es útil para el diagnóstico y pronóstico: Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Brucelosis, Tularemia.

Este grupo es el más correlacionado estructural e inmunológicamente con *Nocardia Brasiliensis*.

Sus características principales inmunológicas son:

- Parasitismo intramacrofágico facultativo u obligatorio.
- Interacción de linfocitos-macrófagos que regula la inmunidad, pero puede mediar de manera simultánea la destrucción de los tejidos del huésped (lesión de células espectadoras).
- Granulomas y células gigantes características de la respuesta inmunitaria.
- Leucocitos Polimorfo nucleares y opsoninas sin importancia para la protección.

INMUNOSUPRESION INDUCIDA POR INFECCIONES CRONICAS

Se ha comprobado que en las infecciones crónicas se afectan las células inmunocompetentes, (Tb, Lepra, (101)(102)). Esta supresión de la respuesta inmune puede ser específica o inespecífica.

Inmunosupresión específica

Generalmente se caracteriza por la incapacidad para responder ante antígenos derivados de los microorganismos infectantes:

- Reacción negativa a la lepromina en un paciente de Lepra
- Coccidioidina negativa en paciente de Coccidioidomicosis

Inmunosupresión inespecífica

Se manifiesta por depresión de las respuestas de linfocitos mixtos, por anergia a pruebas cutáneas no relacionadas.

Los tratamientos antimicrobianos pueden en general revertir la inmunosupresión inespecífica pero la anergia específica no es reversible.

La naturaleza de los 2 fenómenos de inmunosupresión puede no ser idéntica y además la proliferación irrestringida de los microorganismos patógenos, debida al defecto de inmunidad específica puede conducir en forma secundaria a defectos posteriores inespecíficos.

No se comprende completamente el mecanismo de la inmunosupresión inespecífica, al parecer la presencia de granulomas múltiples en la pulpa blanca del bazo y en las zonas paracorticales de los ganglios linfáticos puede derivar el tráfico de los linfocitos (como en Enfermedad de Hodgkin), ya que a estas zonas los linfocitos T migran y proliferan cuando son estimulados por algún antígeno.

Otra posibilidad es la existencia de factores del suero que supriman la función de los linfocitos (hecho que ha sido comprobado in vitro).⁽⁴⁹⁾

No se han caracterizado estos factores séricos pero parece que se trata de exceso de anticuerpos séricos, de antígenos o de complejos inmunes, un ejemplo lo constituye la Candidiasis mucocutánea donde se ha comprobado que una parte de la pared de Cándida albicans tiene acción inmunosupresora.⁽¹⁰⁵⁾

Además otros factores séricos que pueden elevarse en los padecimientos crónicos, suprimen la respuesta de linfocitos T, estos factores son la alfa-fetoproteína, la alfa globulina, proteína C reactiva.⁽³⁵⁾

Dichos factores desaparecen cuando la carga antigénica se reduce por la quimioterapia.

Otra posibilidad es que esta supresión de la Respuesta in mune sea mediada por linfocitos T supresores.

El mecanismo de inmunosupresión específica se comprende - menos al parecer tiene relación con los genes Ir. (14) (35) (73)

- EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO

- Evaluación de la Inmunidad Inespecífica

I FAGOCITOSIS

Los defectos en la función de los neutrófilos se pueden - clasificar en 2 categorías: cuantitativos y cualitativos.

Trastornos cuantitativos: Número insuficiente de neutrófi los, pero funciones microbicidas normales, no es posible mante ner una defensa adecuada contra la infección. Se evalúa con - el simple recuento de glóbulos blancos y la fórmula leucocita- ria, con el cálculo del número absoluto y relativo de Polimor- fonucleares.

Trastornos cualitativos: Número normal, pero funciones mi crobicidas anormales. Es posible estudiar las diferentes eta- pas de la fagocitosis.

- Movilidad: aleatoria.- Método del tubo capilar.

- Adherencia: requisito para la salida de la circulación, se - mide por la fijación a la lona de nylon, ya que la mayor par- te de los fagocitos se unirán a estas fibras en un solo pa- so. (105)

- Quimiotaxis: In vivo.- se mide por medio de la ventana de -- Reubuck, se raspa una zona de piel, se cubre con cubreobjetos, cada 2 horas se cambia y se observa al microscopio, normalmente en las primeras horas se presenta un acúmulo de neutrófilos.
In vitro: los fagocitos aislados se separan físicamente de los quimiotácticos mediante una membrana semipermeable. Posteriormente se cuentan los fagocitos que emigran hacia esta membrana.
- Índice de fagocitosis: In vitro.- exponiendo las células a bacterias, hongos, partículas cubiertas con anticuerpos o complemento, posteriormente se cuentan las células que tienen partículas aprisionadas.
- Degranulación: Después de la ingestión de partículas o microorganismos, el elemento ingerido es fijado por la membrana invaginada de la superficie celular esto se denomina fagosoma. Los lisosomas se unen posteriormente al fagosoma, formando el fagolisosoma. La degranulación consiste en este fenómeno más la descarga subsiguiente del contenido intralisosómico.
Se valora por medio de la prueba de fagocitosis frustrada, se fija gama globulina a la superficie de una caja de petri por lo que no puede ser ingerida. Se colocan neutrófilos en suspensión y sus membrana celular es estimulada por la presencia de la gama globulina. Da como resultado fusión de lisosomas con membrana celular y el contenido intralisosómico es expulsado al medio de suspensión.
La velocidad de expulsión de las enzimas lisosómicas se toma como media de velocidad de degranulación.
- Prueba de muerte intracelular: La función primordial de los neutrófilos es la de matar intracelularmente los microorganismos.

- Prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT): Si a la fagocitosis sigue la degranulación y producción de H^2O^2 , el NBT se torna de amarillo claro a color azul.
- Prueba de capacidad de los fagocitos para matar gérmenes específicos: se mezclan fagocitos con un número predeterminado de gérmenes, obteniendo el recuento de organismos viables, preparando colonias. (Valoración cuantitativa).

Defectos de las funciones de las células fagocíticas pueden observarse en Inmunodeficiencia congénita, diabetes, inmunosupresión (corticosteroides), uso de drogas. (23)

II EVALUACION DE LA INFLAMACION

- Eritrosedimentación
- Estudio de quimiotaxis
- Prueba de liberación de histamina

III EVALUACION DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

- Complemento hemolítico 50% CH50

La integridad global del complemento puede determinarse empleando CH 50 (medido en unidades por ml). Este valor refleja la cantidad del suero necesaria para producir lisis de 50% de una suspensión de hematíes de carnero revestidos de anticuerpos antiglobulinos rojos. (Valor normal: 100-200U/ml), Indica que la cascada de complemento está intacta.

Si disminuye: indica actividad global de la cascada del complemento, con consumo de todos sus componentes, o deficiencia selectiva de un factor aislado. (22) (23)

- Valoración individual de componentes del complemento
 - Cuantificación de C4 (valor normal 10-20 mg/dl) refleja el estado de la vía clásica.
 - Cuantificación de C3 (valor normal: 100-200 mg/dl), refleja el estado de la vía alterna.
 - Niveles normales de C4 y subnormales de C3 indica activación

de la vía alterna.

La disminución de C^3 , C^4 y CH50 indican actividad de la vía clásica. Si C^3 y C^4 presentan valores normales y CH 50 está disminuido, esto sugiere deficiencia de otros componentes del complemento. (22)(23)

- Evaluación de la Inmunidad Específica

IV INMUNIDAD CELULAR

Debe sospecharse deficiencia en este sistema en individuos con infecciones recurrentes por virus, hongos, parásitos y protozoarios. (23)

- 1.- Recuento total de leucocitos en sangre periférica y fórmula diferencial, (valor normal de linfocitos: 2500 cel/mm³). Un número de linfocitos menor de 1500 cel/mm³ se considera anormal. Debe realizarse de una manera seriada, teniendo en cuenta que en enfermedades virales y vacunación pueden los linfocitos circulantes disminuir temporalmente.
- 2.- La reacción más utilizada y eficaz para valorar la función de la célula T, es la prueba intradérmica. Un resultado positivo significa que el individuo ha estado en contacto previo con el antígeno con el cual se efectúa la prueba. Así que para demostrar que un sujeto es capaz de mostrar reactividad mediada por linfocitos T se aplican una serie de pruebas intradérmicas y además para demostrar contra qué antígeno o antígenos ha estado expuesto el individuo. Se debe utilizar una serie de antígenos bacterianos y de hongos contra los cuales está expuesta la población general de una región, en nuestro país se utiliza: Candida albicans (candidina), tricofitina, tuberculina (PPD), estreptocinasa, varidasa y de acuerdo a la prevalencia epidemiológica de las infecciones en cada región, se utiliza la histoplasmina, coccidioidina, lepromina... (73)

Constituye una prueba simple que ocasionalmente puede tener valor diagnóstico. Esta prueba manifiesta solamente la hipersensibilidad cutánea a un determinado antígeno, no implica necesariamente infección activa.

El resultado de la reacción cutánea debe observarse a las 24 y 48 hrs después de efectuada, considerándose positiva cuando provoca una induración igual o mayor de 5 mm.

La negatividad de todas estas pruebas implicaría falta de contacto con todos estos antígenos ubicuos, lo cual sería poco posible, siendo lo más probable que exista insuficiencia en la inmunidad celular; la incapacidad para reaccionar a una serie de antígenos cutáneos ubicuos se denomina anergia.

Factores clínicos asociados con la anergia:

- Errores técnicos en la prueba cutánea: diluciones inapropiadas, contaminación bacteriana, exposición al calor o la luz, inyección defectuosa, lectura errónea.
 - Deficiencia Inmunitaria: Congénita.- Deficiencia combinada de inmunidad celular y humo.
Adquirida.- Sarcoidosis, cirrosis biliar...
 - Infecciones: paperas, tuberculosis miliar, lepra lepromatosa.
- (35)

Las pruebas intradérmicas deben realizarse bajo la siguiente técnica, para tener resultados confiables:

- Los antígenos liofilizados deben ser almacenados estériles a 4°C, protegidos de la luz solar y reconstituidos poco antes de su uso. (No olvidar fecha de caducidad).
- Las soluciones de prueba no deberán ser almacenadas en jeringas.

ga por un lapso prolongado.

- Una aguja de calibre 25 ó 27 es adecuada para la administración intradérmica, la inyección subcutánea conduce a la dilución del antígeno en los tejidos, puede producir una prueba falsa negativa.
- Medir las dimensiones más grandes de la induración con regla a las 24 y 48 hrs.
- La hiporeactividad a cualquier antígeno o grupo de antígenos deberá confirmarse probando con concentraciones más altas de antígeno o en circunstancias ambiguas, con dosis intermedia.⁽³⁵⁾

Suele afirmarse que reacciones cutáneas repetidas pueden convertir un no reactor en reactor, esto no está comprobado científicamente.⁽²³⁾

Las pruebas de hipersensibilidad cutánea son de gran valor para evaluar globalmente la inmunocompetencia y además para realizar encuestas epidemiológicas.

Son el resultado de fenómenos complejos que incluyen, el reconocimiento de los antígenos interacción linfocito-macrófago, liberación de mediadores solubles de linfocitos sensibilizados y cambios en la permeabilidad vascular.

La hipersensibilidad retardada puede ser transferida de un individuo reactor positivo a otro negativo por medio de leucocitos sensibilizados, se requiere utilizar linfocitos viables, pero esta transferencia puede realizarse por medio de un extracto de linfocitos sensibilizados, el material activo presente en el extracto celular es dializable y se conoce como factor de transferencia. Preparaciones de sangre periférica de individuos sanos inmunes confieren reactividad de hipersensibilidad a pacientes no inmunes, por tanto transfiere al receptor

ciertas características de inmunidad celular.

El Factor de Transferencia resiste la actividad de enzimas proteolíticas, no es antigénico por lo que no hay riesgo de reacción injerto vs huésped, se ha utilizado en enfermedades (asociadas con inmunosupresión) infecciosas más la terapéutica específica. (73)

La mayoría de los investigadores han constatado que se requieren dosis múltiples por periodos prolongados y que frecuentemente al suspender la inmunoterapia el paciente vuelve a presentar la anergia de célula t. (73)

Otro aspecto importante es que aunque la inmunidad celular es inducida específicamente por el agente agresor a través de linfocitos sensibilizados, la última etapa, es decir, la actividad de los macrófagos activados es inespecífica.

Esto se aprecia experimentalmente en ratones a los cuales previamente se les ha inoculado el bacilo *Micobacterium tuberculosis*, al exponerlos a *Listeria monocytogenes*, limitan más efectivamente el crecimiento de esta bacteria por medio de macrófagos activados.

La activación de las células fagocíticas es llevada a cabo por factores solubles (linfocinas), que se producen cuando los linfocitos sensibilizados reaccionan con el antígeno específico. (98)

3.- Sensibilización activa

Se utilizan sustancias sin actividad biológica para determinar la reactividad de las células T, sustancias como el dinitroclorobenceno y oxazolona, es una prueba in vivo que demuestra la sensibilización de novo, se aplica una dosis de dinitroclorobenceno y después de 10 a 14 días una dosis sensibilizante. Esta prueba mide no solamente la capacidad del individuo para manifestar un fenómeno mediado por células (hipersensibi-

lidad retardada) sino también la rama aferente y eferente del sistema timodependiente (linfocitos T).

4.- Prueba de inhibición de macrófagos o determinación de MIF.

Prueba realizada in vitro para conocer contra cuántos antígenos están sensibilizadas las células t, se correlaciona con las intradermorreacciones.

Los macrófagos se colocan en un tubo capilar y en una cámara de bloom se ponen en presencia de linfocitos y el antígeno específico. Si hay linfocitos sensibilizados se libera el factor inhibidor de la migración de macrófagos y éstos no salen o salen pocos del tubo capilar. Si los linfocitos no están sensibilizados, no se produce factor inhibidor de macrófagos y se presenta un abanico de migración de éstos. (Sirve como resultado testigo).

Se miden las áreas y el resultado de la reacción se aprecia en porcentaje de inhibición de migración. Reacción positiva, por lo menos 20% del testigo.

5.- Análisis de Linfocitos T y B

Prueba de Rosetas (106)

Permite establecer el porcentaje de linfocito T o linfocitos B que existen en sangre periférica. Estas células son morfológicamente indistinguibles, pero poseen diferentes receptores de membrana. La prueba suele efectuarse con células mononucleares de la sangre separados por gradiente ficol hipaque - alrededor del 30% de estas células son monocitos el resto predominantemente linfocitos.

Los linfocitos T poseen un receptor para alguna sustancia presente en la membrana de eritrocitos de carnero, así que si éstos se agregan a una población purificada de linfocitos, solamente los que sean linfocitos T quedarán cubiertos por glóbulos rojos, dando el aspecto de una roseta, llamada roseta E o

roseta directa, que son fácilmente identificables al microscopio. Los resultados de esta prueba pueden expresarse en cifras absolutas de linfocitos T/ml. calculándose de la cuenta de linfocitos en la muestra original de sangre.

Los linfocitos B también forman rosetas si los glóbulos rojos se cubren con anticuerpos y el fragmento C3b (roseta EAC o roseta indirecta).

A los linfocitos B corresponde del 4 al 21% de los linfocitos de la sangre periférica y a los linfocitos T aproximadamente 72 a 92%.⁽²³⁾ El resto de las células, denominada población de células nulas, no está muy clara. Incluye células asesinas (K), células asesinas naturales (NK) y otras células nulas.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales ha permitido una medición específica, rápida del número de linfocitos T, estos anticuerpos se fijan con antígenos únicos de las células contra las cuales fueron preparados.

Las series de anticuerpos monoclonales utilizados más frecuentemente son las OK y el Leu (series producidas por diferentes laboratorios).⁽¹⁰⁶⁾

Köhler y Milstein en 1975, obtienen hibridomas, es decir, fusión de células productoras de anticuerpos (cuya especificidad seleccionaron previamente) con otra célula plasmática mielomatososa.

El hibridoma resultante hereda la capacidad de crecimiento continuo de la célula neoplásica y la de secretar anticuerpos con la especificidad que poseía la célula plasmática anterior, el hibridoma proviene de un solo tipo de linfocito B, el anticuerpo obtenido se considera equivalente al producido por una sola clona por ello se le denomina anticuerpos monoclonales.

les. (El desarrollo de esta técnica les valió el Premio Nobel de 1984 a sus autores).⁽⁷³⁾ (Esquema 9)

Los anticuerpos OKT3 y Leu-1 reaccionan con todos los linfocitos T (95% de porcentaje de linfocitos T periféricos), actualmente se reconoce que los linfocitos T son heterogéneos y que funcionalmente pueden separarse en varios subgrupos fenotípicos. Determinante antigénico CD3.

Los linfocitos T auxiliares tienen receptores en su superficie para la porción Fc de la IgM, comprenden del 50 al 60% de todos los linfocitos T.

Los linfocitos T supresores poseen receptores Fc para la IgG y constituyen del 25-35%, pero estos receptores son inestables por lo que el empleo de anticuerpos monoclonales es más fidedigno.

Las células T auxiliares poseen antígenos para OKT 4 y Leu-3, llamadas CD4.

Las células citotóxicas supresoras poseen OKT8 y Leu-2. Empleando estas técnicas, 60% de los linfocitos T tienen actividad auxiliar y 30% actividad citotóxica/supresora. (CD8)

La relación auxiliares/supresoras es importante. La relación normal con prueba realizada con anticuerpos monoclonales es de 1.8 a 2.2.⁽³⁵⁾

6.- Prueba de Transformación Blastóide

Prueba in vitro, permite análisis de etapas específicas de la respuesta inmune. Los linfocitos t, después del contacto con un antígeno sufren transformaciones que los llevan a la actividad mitótica formando blastos.

El estudio se puede realizar en sangre periférica, bazo,-

nódulo linfático o cualquier espécimen que contenga suficiente número de linfocitos.

La suspensión de células se coloca en tubos de cultivo tisular. Se agrega el antígeno al medio de cultivo tisular, a otro medio de cultivo tisular no se le agrega antígeno y sirve como medio de control.

Los mitógenos (fitohemaglutinina PHA); y concavalina A -- (Con.A) se pueden agregar a otros cultivos para evaluar la reactividad general de la población de linfocitos, careciendo de especificidad antigénica esta última prueba. (Tabla No. 5).

Los resultados pueden medirse por aumento de la síntesis de DNA, RNA o proteínas o por conteo microscópico de las células blásticas. Respuesta óptima al antígeno se presenta a los 5 días mientras que para el mitógeno el pico de respuesta es en 3 días.

Los resultados se expresan como:

- Cuenta total por minuto (CPM).
- Delta CPM se define como diferencia del cpm de los cultivos estimulados con antígenos o mitógeno en relación con los cultivos control.
- Índice de estimulación blastógena (IB, SI), se calcula como cpm de cultivos estudiados dividido por el cpm de los controles.

Por lo tanto esta prueba mide la capacidad funcional de los linfocitos para proliferar después de la provocación antigénica.

7.- Cultivo de Linfocitos Mezclados (MLC)

Aplicación clínica primaria en la inmunología de trasplantes.

8.- Linfotoxina

Los linfocitos activos en presencia del antígeno liberan linfotoxina, sustancia que lisa las células que han actuado como antígeno.

V VALORACION DEL SISTEMA DE INMUNIDAD HUMORAL

- Medición de concentraciones de IgG, IgA e IgM y subclases de IgG.
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Inmunoelectroforesis.
- No. de linfocitos B (ya mencionado)
- Función de célula B: proliferación y producción de anticuerpo que puede valorarse in vitro: utilizando mitógenos o antígenos, para observar respuestas policlonales o específicas de antígeno (método similar al utilizado para la transformación blastoide).
- Evaluación de Reacciones Ag-Ac in vitro: Precipitación, fijación de complemento, aglutinación... (105)(22)(23)(106)(73)(35)

- ASPECTOS INMUNOLOGICOS DEL MICETOMA

HALLAZGOS INMUNOLOGICOS EN EL MICETOMA CAUSADO POR EL GENERO NOCARDIA, REFERENCIA ESPECIAL A Nocardia brasiliensis

Nocardia se considera un parásito intracelular facultativo. (93)

Al ser fagocitada puede ser aniquilada y digerida o puede permanecer viable; multiplicarse o persistir dentro del fagocito en una forma alterada (forma-L).

Los antígenos de la bacteria pueden iniciar una respuesta humoral o celular en el huésped. Como se ha referido en el capítulo de Inmunidad de enfermedades infecciosas, la Inmunidad-

mediada por células es la que principalmente se desarrolla y confiere la protección necesaria al huésped ante bacterias que sobreviven y se multiplican en los macrófagos.

En relación a las infecciones por el género nocardia varios investigadores utilizando diferentes metodologías (Beaman, Librado-Ortiz, Sundararaj...), en estudios experimentales in vivo o in vitro, así como en estudios en humanos; han evaluado las interacciones agente patógeno-huésped.

Llegando a corroborar no solamente que la Inmunidad mediada por células juega el papel más importante, sino también la interacción de la Inmunidad humoral y la inmunidad inespecífica son importantes.

El desarrollo de la Inmunidad mediada por células se acompaña de un estado de Hipersensibilidad retardada específica para los antígenos de Nocardia (Ximénez, Melendro, Ortiz-Ortiz), hecho que interpretan por la existencia de macrófagos activados cuya capacidad antibacteriana ha aumentado (Melendro, 1978). (71)

En un principio los esfuerzos por aislar material antigénico de Nocardia capaz de desarrollar hipersensibilidad retardada en el humano, tenían como finalidad el diagnóstico inmunológico, se trataba de diferenciar una especie de otra, (99) en el caso del micetoma el diagnóstico se basa en la clínica, no se requieren de estos métodos pero en el caso de la Nocardiosis pulmonar su finalidad era diferenciarla de la tuberculosis ya que clínicamente son indistinguibles. (40)

En 1962 González-Ochoa y col. realizan pruebas serológicas en pacientes con actinomicetoma causado por Nocardia brasiliensis.

Por medio de pruebas de fijación de complemento, encuen--

tra títulos altos de anticuerpos en los pacientes con lesiones extensas y condiciones precarias generales, a diferencia de esto, los casos recientes con lesiones muy localizadas sus resultados eran negativos. (40)

Además, obtiene un polisacárido de Nocardia brasiliensis con el que realiza pruebas cutáneas en pacientes de actinomicetoma por N. brasiliensis, obtiene una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo tuberculínico, señala que la falta de reactividad de los pacientes indica mal pronóstico; la positividad lo contrario, asimismo, observa 2 casos que originalmente presentaban una respuesta positiva y cuando sus condiciones generales se deterioraron la reactividad se perdía. (40) -- Mahgoub ha reportado resultados similares. (64)

Por lo tanto la prueba de intradermoreacción podría entonces proporcionar datos pronósticos.

El desarrollo de la hipersensibilidad retardada (HR) a los antígenos de Nocardia se ha obtenido tanto experimentalmente en animales, (Beaman, Sundararaj, Ortiz); en pacientes de micetoma (González Ochoa, Lavallo), (75) o en individuos sanos, que viven en áreas en donde N. brasiliensis ha sido aislada de la tierra. (74)-

En diferentes estudios se ha tratado de evaluar el papel de la HR en la resistencia a la enfermedad.

Estudios experimentales muestran que la actividad microbicida de los macrófagos mejora en los ratones infectados con Nocardia. (71)

El aumento de resistencia de estos ratones es probada ante otras bacterias de multiplicación intracelular (basándose en el fenómeno de resistencia cruzada). Se observa que la HR a los antígenos de Nocardia es directamente proporcional al au

mento de la resistencia del ratón ante *Listeria monocytógenes*. (71)

Concluyeron estos investigadores (Melendro 1978), en que ambas propiedades (resistencia e HR) son consecuencia de un mismo evento inmunológico.

In vitro demuestran que la capacidad microbicida de los macrófagos activada por la Inmunidad mediada por células aumenta en el ratón infectado con *N. brasiliensis*. Después de un cierto tiempo la reactividad de HR disminuye coincidiendo con una mayor proliferación de *Nocardia* (lo que se correlaciona con los reportes en pacientes⁽⁴⁰⁾) y como posible mecanismo aluden la persistencia de antígeno en el huésped, que puede causar desensibilización específica. (71)

Experimentalmente se ha comprobado en ratones que la resistencia a *N. brasiliensis* puede aumentar; tanto con la inoculación de células de *N. brasiliensis* vivas como muertas (Inmunoprofilaxis) (Ximénez, 1980; Sundararaj, 1978); el grado de resistencia ante nuevas exposiciones a *N. brasiliensis*, se correlaciona con la respuesta de HR; encontrándose que la resistencia provocada por otras bacterias ácido-alcohol-resistentes y el BCG proporcionaba menor resistencia y baja reactividad de HR. (Ximénez 1980). (98)

Ximénez y col. realizan cuantificación de antígenos contra *Nocardia* y los niveles fueron similares tanto del grupo de ratones inmunizados con *Nocardia* o con BCG, concluyendo en que los anticuerpos no tienen ninguna acción en la resistencia a la infección de *N. brasiliensis*. (98)

Algunas de estas conclusiones no son apoyadas en otros estudios experimentales.

Sundararaj y col. (1977) desarrollan lesiones de micetoma en cobayos después de la inyección subcutánea con *N. asteroides*. (89)

La respuesta de HR ante los antígenos N-PP y N-PPD obtenidos de N. asteroides aparece tempranamente (4-5 semanas), -- mientras que el aumento en la inhibición de migración de macrófagos, la actividad microbicida (pruebas que consideraron como mejores indicadores de Inmunidad mediada por células (IMC)) - aparecía hasta la 7ma. semana.

Esta desproporción entre la HR y las pruebas IMC (consideradas como más fidedignas) sugirió a los autores que éstas respuestas implican diferentes mecanismos inmunológicos, tal vez estos eventos eran mediados por diferentes poblaciones de linfocitos T.

Los cobayos que lograron sanar sus lesiones, presentaban pruebas de IMC intensamente positivas. Cuando se transfería células de bazo de estos cobayos a receptores normales éstos presentaban mayor resistencia ante inóculos de N. asteroides - (más tiempo de sobrevida, lesiones menos severas).

Algunos cobayos presentaban HR + y la IMC -, al transferir las células de bazo a cobayos normales no conferían resistencia al ser expuestas a N. asteroides.⁽⁸⁹⁾ (Sundararaj, 1977).

En estudios posteriores utilizando fracción de proteínas de ácido ribonucleico, de N. asteroides, se realiza inmunización de cobayos. Su objetivo: la Inmunoprofilaxis.

La inmunoprofilaxis para la infección de Nocardia por medio de un antígeno que despierte la inmunidad mediada por células protectora.

Con la fracción de proteínas del Acido Ribonucleico la -- IMC, aparecía a los 14 días de inmunizados los cobayos (como lo muestra el aumento en la actividad microbicida de los macrófagos y la positividad de la prueba de inhibición de migración de macrófagos). Por lo tanto, la inmunidad mediada por célu--

las aparecía antes que la inducida durante el curso de la infección con Nocardia asteroides (6-7 semanas).

La inmunidad desarrollada era protectora ante la inoculación intravenosa o subcutánea de N. asteroides y persistió por más de 70 días. (90)

Por los estudios mencionados no cabía duda que la IMC tenía un papel fundamental en las infecciones ocasionadas por -- Nocardia pero había que analizar cada parte de la respuesta Inmune del huésped, (papel de los anticuerpos, linfocitos T, macrófagos...)

Los modelos murinos genéticamente inmunodeficientes fueron utilizados por diferentes investigadores (Beamen 1980, Scates, Folb, 1977), con esta finalidad.

LINFOCITOS T

Consideraron al ratón nude, como atímico y con deficiencias severas de Linfocitos T, por lo tanto resultaba un modelo excelente para estudiar el papel de los linfocitos T, en la resistencia del huésped ante Nocardia.

Curvas de mortalidad con 50% de dosis letal (LD50), datos de depuración de bacterias en los diferentes órganos y estudios histológicos fueron obtenidos durante 3 meses, después de la inoculación por diferentes rutas con N. asteroides GuH-2, N. brasiliensis 17E, o N. caviae 112. (11)(12)

Se estableció que los linfocitos T eran importantes en la respuesta del huésped ante infecciones por nocardia sistemáticas y crónicas. Ya que el ratón atímico es menor capaz de resistir la infección de Nocardia que sus congéneres normales.

Además el ratón atímico no era capaz de desarrollar la -- típica lesión del micetoma cuando se infectaba ya sea con N. -

brasiliensis 17E o N. cavie 112; así el ratón atímico desarrollaba abscesos grandes y una enfermedad agresiva sistémica que terminaba en mortalidad meses antes que la observada en ratones normales control. (33)(11)

Con esto se confirmó uno de los enunciados anteriores de que las enfermedades infecciosas clínicamente se manifiestan según el estado inmunológico del huésped. (74)

Otros investigadores han confirmado que el ratón deficiente de linfocitos T es también más susceptible a la infección con N. brasiliensis que los normales. (74)

Se ha demostrado que la transferencia de Linfocitos T de ratones preinmunizados (donadores) puede proteger al ratón receptor de exposición letal de Nocardia. (74)

Los fragmentos de bazo obtenidos de ratón normal y preinmunizado se han fraccionado: se separaron células B; células T; células nulas. A las cuales se les agregó N. asteroides. Los resultados fueron:

Las células B del ratón inmunizado ni destruyeron ni inhibieron las células de Nocardia.

Los linfocitos T de ratón inmune destruyeron un número mayor de células de Nocardia que la población purificada de macrófagos solamente.

Los linfocitos T de bazo de ratón no inmunizado no eran capaces de destruir a N. asteroides. (Beaman, 1984) (12)

Para visualizar esta interacción de linfocitos T y Nocardia a las células de bazo de ratón inmunizado se les retiraron tanto los linfocitos B como los macrófagos, los linfocitos T se incubaron con células de N. asteroides durante 6 horas; con

microscopio de luz se observa que numerosos linfocitos estaban unidos a lo largo de las células filamentosas de Nocardia. (No se observaron macrófagos).

Con microscopio electrónico, se aprecia una adherencia -- estrecha de la capa externa de la pared celular de Nocardia a la membrana citoplásmica de los linfocitos.

Posteriormente la capa externa de la pared celular de Nocardia parecen destruidas a nivel de la porción de peptidoglucano.

Los linfocitos parecen tener pseudópodos (microvilli) que se adhieren a la superficie de Nocardia y le quitan rigidez a su pared y al parecer trata de penetrar a la célula bacteriana.

Esto apoya el papel bactericida que se cree que tienen -- los Linfocitos T. ⁽¹²⁾

PAPEL DE LOS LINFOCITOS B Y LOS ANTICUERPOS

Un modelo útil de estudio es el ratón esplénico deficiente o hereditariamente B deficiente, con disminución de la producción de inmunoglobulina; con deficiencia de linfocitos T en aumento con la edad.

Este tipo de ratón es aún más susceptible (que el atímico) a la infección aguda, sistémica de Nocardia caviae o Nocardia brasiliensis (Beaman, 1981), ⁽¹¹⁾ y mueren por nocardiosis sistémica antes de desarrollar un micetoma. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽³³⁾

Utilizando ratones con deficiencia inmunológica ligada al cromosoma X, la cual consistía en pérdida funcional de algunas poblaciones de linfocitos B, con respuesta pobre de anticuerpos a ciertos antígenos T dependientes y T independientes, --- (producción disminuida de IgM e IgG) ⁽¹²⁾ la hembra de este ratón servía como ejemplar normal control.

Los ratones machos inmunodeficientes no fueron más susceptibles a la infección por N. asteroides que sus controles hembras. Se preinmunizaron hembras y machos, y los dos ratones demostraron la misma capacidad para desarrollar la respuesta de hipersensibilidad retardada a los antígenos de Nocardia, -- además su resistencia a la infección de Nocardia era similar.

Por lo tanto, los linfocitos B y la formación de anticuerpos no es crítica en el desarrollo de la respuesta del huésped ante Nocardia, pero estos datos no implican que el aumento de respuesta específico de los linfocitos B contra el antígeno de Nocardia puedan estar modulando significativamente la enfermedad. (12)

Se ha comprobado que la transferencia pasiva de anticuerpos a ratones receptores con deficiencias de linfocitos T sufren una infección más severa por Nocardia que aquellos que no reciben anticuerpos (Conde 1983). (24)

Esto sugiere que los anticuerpos facilitan el crecimiento de los microorganismos más que destruirlos.

Estudios posteriores con células de bazo a los cuales se les retiraron los linfocitos B recubiertos con receptores para Nocardia se transfirieron a ratones irradiados y que por lo tanto no poseían la capacidad de formar anticuerpos contra Nocardia; sin embargo, estos animales eran entonces capaces de desarrollar una respuesta de Hipersensibilidad Retardada y podían controlar la infección con Nocardia. (74)

Asimismo, la transferencia de las células de bazo sin linfocitos B recubiertos con receptores para extracto citoplásmico de Nocardia, confería al ratón receptor mayor resistencia ante exposiciones posteriores de Nocardia ya que sus lesiones de micetoma eran menos severas y se detectaban menos anticuerpos hemaglutinantes; cuando se transferían células de bazo sin

eliminar estos linfocitos B, presentaban entonces títulos altos de hemaglutininas.

Aunque los 2 grupos presentaban reactividad positiva de Hipersensibilidad Retardada al extracto citoplásmico de Nocardia y por lo tanto, los autores consideraban que no afectaba la expresión de la Inmunidad mediada por células. (74)

Otros estudios demuestran que al inocular la pata de ratón (Conde y col. 1983) (24) con células de N. brasiliensis a las 2 semanas presentaba la típica lesión de micetoma y en el tejido afectado se encontraron depósitos de inmunoglobulina anti Nocardia y complemento tanto en el grano actinomicótico como en las áreas inflamatorias circundantes, por medio de pruebas inmunoenzimáticas en el suero se encontraron anticuerpos antinocardia 45 días postinfección. (24)

La conclusión de estos investigadores fue que la presencia de C3 podría indicar la formación de complejos inmunes que podrían contribuir a la patogenia de la enfermedad, tal vez interfiriendo con la función de los linfocitos T.

La presencia de C3 y los anticuerpos podrían bloquear los determinantes antigénicos del microorganismo, lo cual impediría que fueran reconocidos por las células sensibilizadas, impidiendo el desarrollo de la inmunidad mediada por células, -- también interferir la regulación de la respuesta inmune.

Por ejemplo, se ha observado retraso en la reactividad de la Hipersensibilidad retardada en animales que han sido infectados con N. brasiliensis y se les ha administrado anticuerpos.

Como explicación de la ausencia de anticuerpos en suero sugieren la presencia de células supresoras que se han encontrado en ratones infectados con N. brasiliensis o que los anti

cuerpos pueden ser sintetizados pero absorbidos en el sitio de infección. (24)

Esto también sería la causa del fracaso de las reacciones serológicas para diagnóstico del micetoma en estadios tempranos ya que los anticuerpos se absorben in situ. Y los niveles detectables se encontrarían en estadios crónicos de la enfermedad (después que el tejido infectado se ha saturado). (24)

Reconocen los autores que estas conclusiones requieren -- comprobación clínica.

El hecho de los bajos títulos de anticuerpos anti Nocardia llama la atención ya que se ha comprobado que Nocardia es un activador de actividad policlonal de los linfocitos B (tiene acción mitogénica).

Células de bazo de ratón infectado con N. brasiliensis -- han mostrado un aumento en la tasa de utilización de timidina-tritiada. (74)

Se ha comprobado que tanto extractos de Nocardia no patogénica (Adam y col. 1973), como extractos de N. brasiliensis - patogénica tienen acción mitogénica en los Linfocitos B murinos. (Ortiz-Ortiz, 1979). (76) Cuya actividad mitogénica no requería la presencia de linfocitos T (se utilizaron células de bazo sin linfocitos T). (74)

La activación del extracto de N. brasiliensis patogénica-estimulaba a los linfocitos B promoviendo la división celular- y por lo tanto la producción de células formadoras de anticuerpos que tenían reacción cruzada con diferentes antígenos.

Se llegó a sugerir el fenómeno de autoinmunidad, pero al parecer tienen una baja afinidad por lo antígenos, por lo que su papel en autoinmunidad se ve improbable o muy limitado.

In vivo se han corroborado estos resultados ya que la infección del ratón con N. brasiliensis induce activación policlonal de linfocitos B, que fue apreciable 3-4 días posterior a la infección. Es un hecho que Nocardia o sus productos inducen in vivo la expansión policlonal de los linfocitos B y cuando el antígeno es administrado, se producen gran cantidad de anticuerpos para dicho antígeno.

Además este extracto de Nocardia denominado MNE, sustituye el requerimiento de linfocitos T y las respuestas humorales dependientes de los linfocitos T (Ortiz y col. 1979). (76)

Si se adicionaba MNE a estos cultivos estimulaban la formación específica de anticuerpos.

Pero los ratones infectados con N. brasiliensis muestran una respuesta disminuida a mitógenos como Con.A o Lipopolisacárido. (71)(74)

Los autores interpretan éste hecho como indicativo de que la infección por N. brasiliensis tenía efectos supresores sobre la actividad del linfocito B y T. La respuesta linfoblástica ante el Lipopolisacárido (LPS) de las células del bazo de animales infectados era suprimida a los 6 días, mientras que la respuesta a la Con. a lo era hasta los 50 días.

Así se realizó un cultivo mixto de células de bazo normales (NSC) con células de bazo tomadas de ratón infectado con N. brasiliensis hacia 6 días; estas células fueron incapaces de suprimir la respuesta de NSV a los mitógenos; cuando esto se realiza con células de bazo normales (NSC) y células de bazo obtenidas de ratones infectados con Nocardia del 50vo día postinfección si fueron capaces de suprimir la respuesta de estas células ante los mitógenos Con. A y LPS. (71)(74)

Librado-Ortiz refiere "que la infección de Nocardia posi-

blemente en un inicio actúa sobre linfocito B de alguna manera suprimiendo su actividad.

La presencia de células supresoras se ha descrito en infecciones producidas por otros bacilos ácido-alcohol-resistentes y en infecciones de micobacterias, a los macrófagos y a los linfocitos T se les ha descubierto una actividad supresora. (Ellner 1978; Latz y col. 1979, citado por Ortiz 1984).⁽⁷⁴⁾

También se ha demostrado in vitro que la presencia de Micobacterium tuberculosis muerta en cultivo de células linfoides produce una respuesta linfoblástica disminuida ante mitógenos.⁽⁷⁴⁾ Se reporta que un factor sintetizado por los macrófagos, los cuales son posiblemente estimulados por un componente lípido de la pared del Micobacterium activa las células supresoras T. Esto podría estar ocurriendo en las infecciones por Nocardia.⁽⁷⁴⁾ (Librado Ortiz).

PAPEL DE LOS LINFOCITOS T Y MACROFAGOS

Se ha demostrado en ratones libres de gérmenes (aislados de gérmenes desde el nacimiento), la importancia tanto de la microflora residente del huésped como la exposición de éste a diferentes microorganismos exógenos, la primera le confiere protección y la segunda desarrollo de su sistema inmune, lo cual es apreciado por una mayor resistencia a la infección con Nocardia de los ratones normales comparándolos con los libres de gérmenes. (Beaman 1980)⁽¹⁰⁾

La activación de macrófagos y el desarrollo de la Inmunidad mediada por células (IMC) son cruciales en la resistencia del huésped ante la infección por Nocardia, todos los estudios antes citados lo patentizan.

Para estudiar la interrelación entre los linfocitos T y la activación de macrófagos se han realizado los siguientes estudios:

Ratones atímicos y ratones normales fueron tratados con Sulfato dextran 500 que es un supresor de la función de los macrófagos; otros ratones fueron tratados con P. acnes para realizar una activación inespecífica de macrófagos.

Dosis no letales de N. asteroides se administraron intranasal o intravenosamente posterior al tratamiento con sulfato-Dextran 500.

La función de los macrófagos alveolares murinos se encontró suprimida ante N. asteroides, contrariamente el P. acnes, con su activación inespecífica sí mejoró la actividad de los macrófagos, (este hecho es independiente a la función de los linfocitos T). (12)(33)

En otros estudios como el de Sundararaj realizado en 1978 demuestran que la Inmunidad celular es mediada por un aumento-marcado de la actividad de los macrófagos con la consecuente eliminación de N. asteroides. Esto lo prueba la marcada disminución de células viables de N. asteroides en los macrófagos peritoneales obtenidos de cobayos inmunizados activamente con proteína de ácido nucleico de Nocardia (P-RNA).

Esta actividad fue apreciada al menos hasta los 60 días post-inmunización. Los cobayos normales no inmunizados sobrevivían sólo 15 días, si eran inmunizados activamente (aplicación I.V. de N. asteroides) o pasivamente (transferencia de células de bazo de cobayos previamente inmunizados) y éstos sobrevivían al menos 60 días.

El papel de los macrófagos fue corroborado al nulificar su efecto con suero antimacrófago (SAM).

Al administrarlo y exponer después al cobayo al inóculo de N. asteroides los cobayos inmunizados activa o pasivamente morían en 5 días. Nocardia asteroides se multiplicaba tan li-

bromente en los cobayos inmunizados como en los no inmunizados (no se descarta acción de anticuerpos antilinfocitos o anticélulas T ya que en el suero se encontró actividad linfotóxica - aunque en índices muy bajos). (Súndararaj 1978).⁽⁸⁸⁾

MACROFAGOS

Se ha señalado que la susceptibilidad a Nocardia difiere significativamente según la ruta de exposición (intranasal, intraperitoneal, subcutánea).⁽¹¹⁾

Esto implica que tanto las defensas del huésped y las células fagocíticas en las diferentes partes del organismo tienen capacidad diferente para destruir las células de Nocardia.

Asimismo, posterior a una inoculación I.V. de células de Nocardia al ratón se ha observado diferente tropismo hacia los órganos. Esto implica que existen diferencias en las células fagocíticas y tal vez en la función de los linfocitos.⁽¹⁰⁾

Una vez que las células de Nocardia han vencido las primeras barreras de defensa del huésped y tienen acceso a los tejidos, los neutrófilos se acumulan en el sitio de la invasión, fagocitan las células de Nocardia e inhiben su crecimiento.⁽³¹⁾

Los macrófagos pueden estar presentes pero como se ha demostrado en estudios in vitro, con macrófagos peritoneales y alveolares murinos si éstos no están activados no inhiben el crecimiento.⁽³¹⁾

Los polimorfonucleares tienen una vida corta, por lo tanto su acción es temporal (la observación de que la nocardiosis es más frecuente en pacientes con enfermedad granulomatosa sugiere que el metabolismo oxidativo del PMN contribuye a inhibir o destruir a Nocardia, la cual es relativamente resistente a estos mecanismos, así contribuyen a la inhibición de nocardia los PMN o a su destrucción por macrófagos pero es insufi-

ciente para destruirla). (31)

Las células de Nocardia lentamente continúan creciendo, - lo cual probablemente sea advertido por los macrófagos y linfocitos por lo que localmente se estimularía la inmunidad mediada por células, así en 5-7 días los macrófagos estarían activados.

Estudios en vitro demuestran que los macrófagos activados destruyen las células de Nocardia y suponer este mismo evento in vivo tiene bastantes fundamentos. (Sundararaj, Beaman, Filice).

De esta manera las células de la Nocardia infectante serían erradicadas; sabemos que el hábitat natural de este actinomiceto es la tierra por lo que comúnmente infecta al hombre y el evento que se acaba de describir ocurre frecuentemente de una forma subclínica. (31)

Pero al azar, la infección por Nocardia se producirá en una persona con deficiencia de la Inmunidad celular o con una incapacidad específica de su respuesta de Inmunidad celular, -- para defenderse adecuadamente ante la infección de Nocardia.

En estos huéspedes la activación de macrófagos no se llevará a cabo o será inadecuada su actividad microbicida, no será erradicada Nocardia; los neutrófilos continuarán llegando y Nocardia lenta pero continuamente crecerá sin detenerse, esto da como resultado una enfermedad subaguda caracterizada por abscesos similares a los observados en la Nocardiosis Humana.

Lo antes referido es especulativo, se puede inferir como las defensas adecuadas en un individuo saludable controlan y erradican tempranamente la infección de Nocardia y como las alteraciones en las defensas de los huéspedes permiten que la enfermedad se desarrolle, estas conclusiones se han basado en es

tudios experimentales.

In vitro se ha estudiado la interacción de Nocardia y neutrófilos y monocitos humanos obtenidos de sangre periférica. Observando que no son capaces de destruir a Nocardia, sólo inhiben los neutrófilos su crecimiento. (31)

Se ha demostrado que los macrófagos alveolares de conejo y macrófagos peritoneales de ratón (animales normales) no destruyen las células de Nocardia durante 3 horas de incubación y aún más si éstos macrófagos infectados eran incubados por más tiempo, las células de Nocardia crecían dentro de los macrófagos y finalmente los destruirían. (31) (12) (Filice 1984).

De una manera inespecífica (utilizando P. acnes o Toxoplasma gondii) activando células de exudado peritoneal (macrófagos principalmente) Filice encontró que éstos macrófagos activados eran capaces de destruir algunas células de las cepas de N. asteroides más virulentas (después de 6 hrs de incubación) y retardar su crecimiento intracelular en el resto de las bacterias. (109)

Beaman utilizando macrófagos alveolares de conejo demuestra que para lograr la máxima capacidad microbicida de los macrófagos se requería combinarlo con linfocitos del nódulo linfático primario específico más suero inmune y material pulmonar rico en surfactante. La pérdida de algunos de estos componentes iba en detrimento de la actividad microbicida entre Nocardia. (12)

Este mismo autor estudia la capacidad de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) murinos para destruir a N. asteroides.

Las células de Kupffer de ratón normal eran incapaces de destruir e inhibir el crecimiento de N. asteroides.

Si las células de Kupffer se obtenían de ratón pre-inmunizado eran capaces de destruir a Nocardia durante 12 hrs de incubación y de las células de Nocardia restantes inhibía su crecimiento.

Las células normales de Kupffer más linfocitos T normales no mejoran la capacidad de las primeras. Por otro lado células de Kupffer de ratones no inmunizados combinadas con linfocitos T obtenidos del bazo de ratones pre-inmunizados conferirían un dramático aumento en la capacidad microbicida de la célula de Kupffer. (12)

La acción de macrófagos de diferentes regiones del organismo ante N. asteroides es diferente. (Beaman)

El orden de la actividad nocardicida de los macrófagos obtenidos de ratón normal fue el siguiente:

macrófagos de bazo - macrófago peritoneal - macrófago alveolar - Cel. de Kupffer.

Los macrófagos obtenidos de ratón inmunizado presentaron un comportamiento diferente.

El orden de actividad nocardicida de los macrófagos obtenidos de ratones inmunes es el siguiente:

Células de Kupffer - macrófagos alveolares - macrófagos peritoneales - macrófagos esplénicos.

"Estos resultados reflejan diferencias en las interacciones de estos macrófagos con subpoblaciones de linfocitos así como diferencias en niveles específicos de enzimas que pueden ser moduladas por las bacterias patógenas y linfocitos o productos de linfocitos". (12) (Beaman 1984)

Para apreciar la acción de los macrófagos Folb (1975) realiza un estudio de Microscopia electrónica de lesiones de micetoma en el ratón producido por N. asteroides y N. brasiliensis. Refiere que estos dos gérmenes producen respectivamente 2 tipos distintos de lesiones morfológicamente las denomina tipo -asteroide: consiste en abscesos agudos; y la lesión tipo brasiliensis la cual es un granuloma en el cual encuentra gran número de macrófagos vacuolados con gran cantidad de bacilos en su citoplasma.

Por medio de Microscopia electrónica demostraba que estos organismos se encontraban en diferentes estadios de degeneración. (Folb 1975). (32)

Este tipo de macrófagos se aprecia en el estudio histopatológico de la Lepra Lepromatosa y de infecciones diseminadas por Micobacterium bovis y cuando ocurre esto, existe inmunosupresión, por lo tanto se sugiere que N. brasiliensis produce algún tipo de depresión de la Inmunidad celular, que modifica la respuesta local del huésped a N. brasiliensis. (71)

Los estudios de microscopia electrónica en las lesiones causadas por N. brasiliensis en el ratón atómico confirmaron que los organismos de N. brasiliensis estaban libres o fagocitados por los macrófagos, su pared no era tan gruesa como la de N. asteroides. Y una vez fagocitada se encontraban rodeados por una membrana única del fagosoma. Un material granuloso o fibrilar parcialmente llenaba el espacio residual del fagosoma y se adhería a la pared del microorganismo, cuerpos ovales o redondos densos, que se supuso eran lisosomas, estuvieron presentes en las cercanías del microorganismo, pero no se observó fusión de lisosomas con el fagosoma.

Datos de degeneración en la bacteria fueron apreciados como disminución en el número de vacuolas de lípidos y gránulos de polifosfato, posteriormente llega un momento en que no se -

logran identificar, así como tampoco los ribosomas y la célula muestra bandas de material nucleico.

La pared celular se apreciaba engrosada y solamente paredes celulares densas podían identificarse al final.

Este engrosamiento de pared celular es resistente al ataque de los lisosomas. (12)

Los cambios que sufre la pared celular de *Nocardia* son importantes en la patogenia de la Enfermedad, ya que está involucrada en su persistencia en los tejidos por periodos prolongados de tiempo. (12)

Así se ha observado que formas L de *N. caviae* y *N. asteroides* son patógenas en el ratón. La forma L de *N. caviae* es inducida en los ratones inmuno competentes, no así en los animales inmunodeficientes de linfocitos T. (11)

Al parecer tienen un papel importante en la formación de los granos y en la inducción de las características de la lesión de micetoma.

Sus conclusiones fueron las siguientes:

Nocardia caviae crece en tejidos del huésped. En los estadios tempranos de la infección se presenta una respuesta de Inmunidad celular que involucra Linfocitos T, macrófagos y polimorfonucleares que podían efectivamente inhibir el crecimiento de *N. caviae*. La pared celular de estas bacterias era gradualmente rasgada probablemente por la interacción de macrófagos - activados.

Los protoplastos o esferoplastos resultantes al parecer serían resistentes a las enzimas degradadoras y sobrevivirían dentro de algunos tejidos.

Durante prolongados periodos de incubación dentro de las células del huésped, estas formas con alteraciones en su pared celular, se replicaban y algunos de ellos (conservan su capacidad para sintetizar pared celular) regresaban a su forma original normal, pero en el huésped competente vuelve a deteriorarse la pared de la bacteria.

Continúa este equilibrio entre el huésped y Nocardia por un largo periodo y sólo las formas L pueden aislarse en este huésped con infección subclínica. Conforme las formas L se replican, se van formando racimos pequeños de esferas y gránulos que se acumulan para formar los granos.

Las células con pared defectuosa dentro de este grano en desarrollo, sintetizan su pared celular y estas células bacterianas completas continúan creciendo en la periferia del grano. El estudio histopatológico además revela que en un principio los granos son Gram negativos (presencia de Nocardia con pared defectuosa. (Forma L). Y posteriormente se volvía Gram + (por las células con pared íntegra de la periferia).⁽¹¹⁾ (Beaman -- 1981)

El estudio estructural de estas paredes revela que se pierde la fracción de peptidoglucano. Además este proceso induce la respuesta del huésped y se acumulan los polimorfonucleares seguidos de linfocitos y macrófagos.

El grano continúa creciendo y las células del huésped son incapaces de eliminar las células de Nocardia, y así se desarrolla una lesión de micetoma.

Beaman también refiere que las colonias de Nocardia son muy variables y algunas podrían representar mutaciones estables, algunas no parecer de Nocardia y probablemente las formas L y las variantes de formas L (que ya se han ido identificando) podrían obtenerse en material clínico que tal vez no se

identificaría adecuadamente.

Así Nocardia logra entrar a las células del huésped sobre vive por largos periodos (forma L). Las defensas del huésped se debilitan o se alteran por alguna causa y Nocardia, silenciosamente empieza a crecer produciendo una enfermedad crónica y progresiva. (11)

Todos los estudios referidos han sido realizados en modelos animales de experimentación.

Pero estudios de evaluación inmunológica clínica en pacientes de micetoma han sido muy escasos.

En 1973, Saúl y Fernández, evalúan la inmunidad celular en 10 pacientes de micetoma por Nocardia brasiliensis.

Aplica 6 intradermorreacciones: PPD, coccidioidina, histoplasmina, paperas, lepromina (Mitsuda y Fernández) con resultados similares en individuos sanos (control) y en los pacientes. También realiza prueba de sensibilización con DNCB, no encontrando diferencias tampoco. Concluye en que no existe de terioro de la Inmunidad celular. (81)

Las motivaciones de este estudio fueron aspectos clínicos de la enfermedad poco claros:

- La abundancia de los agentes causales en la tierra de algunas regiones y el escasez de micetomas.
- Además la diferente respuesta de los pacientes al tratamiento ya que algunos pacientes presentan poca profundidad y lesiones de micetoma no tan antiguas siendo resistentes al tratamiento, observándose que otros casos en los que el micetoma es más avanzado y de mayor tiempo de evolución tienen una mejor respuesta al tratamiento.

Estas mismas interrogantes y otras observaciones como --- reinfecciones en segmentos diferentes del cuerpo, (no asociadas al drenaje linfático); pacientes que presentan en una extremidad un micetoma por un agente diferente al que presentan en la otra extremidad (micetoma bilateral). Casos de micetoma en varios miembros de una familia. (64)(52)

Son hechos reportados en la literatura y que además se -- han observado en pacientes del Centro Dermatológico Pascual, -- (caso número 3 incluido en esta tesis).

En 1977 Mahgoub⁽⁶⁴⁾ y col. realizan estudio clínico más - completo, sobre pacientes de micetoma. Las pruebas de inmunidad celular realizadas fueron: PPD, transformación linfoblástica de linfocitos periféricos con fitohematoaglutinina (PHA), - sensibilización con DNCB.

En su estudio incluía pacientes con micetoma causado por S. somaliensis, A. madurae, A. pelletieri, N. brasiliensis, N. mycetomi y Aspergillus nidulans.

Realiza evaluación de la Inmunidad Humoral cuantificando IgG, IgM e IgA con métodos de inmunodifusión. La proporción de reactores positivos al PPD y al DNCB entre los pacientes de micetoma fue apreciablemente menor en relación a los sujetos - control (estadísticamente significativo).

La transformación linfoblástica fue normal en 4 de 17 pacientes. Mahgoub asevera que este hecho comprueba que el paciente de micetoma tiene alguna deficiencia en la inmunidad celular.

No es posible precisar si adquirida o inherente.

Los resultados inmunológicos se correlacionaron con la -- respuesta al tratamiento.

El PPD negativo y transformación Linfoblástica negativo; no respondían al tratamiento o tomaba largo tiempo en lograrse mejoría o curar y presentaban remisiones del Micetoma.

Refiere el caso de un paciente con micetoma por *M. micetomatis* con excelente estado inmune respondió al tratamiento de griseofulvina y penicilina hasta llegar a la curación.

El nivel de la IgM e IgA estaba elevado en los pacientes pero la IgG disminuida, estos resultados tienen valor diagnóstico en prueba de precipitación y fijación de complemento pero no tienen un papel protector. (64)

Las conclusiones de este autor es que sí existe deterioro de la Inmunidad celular.

RESUMIENDO LOS ASPECTOS INMUNOLOGICOS DEL MICETOMA

I. Las partes del sistema Inmune analizadas juegan un papel integral en esta respuesta multifacética del Huésped ante Nocardia:

- 1.- Respuesta inespecífica, flora normal (12)
- 2.- Efectos inhibidores de PMN (12) (31)
- 3.- Activación de macrófagos y su acción microbicida. (88) (33) (9)
- 4.- Población de linfocitos T competentes, sensibilizados.

II. La importancia de la Inmunidad mediada por células en la infección de Nocardia ha sido confirmada.

III. La Inmunosupresión:

- 1.- Acción inmuno supresora de Nocardia sobre los linfocitos [ante mitógenos (Con.A y LPS)]. (71)
- 2.- Interferencia de los anticuerpos en la respuesta de Inmunidad Celular. (24)
- 3.- Presencia de células supresoras in Situ. (71)
- 4.- Célula L de Nocardia que esquivan los mecanismos inmunológicos. (11)

IV. Inmunoterapia

La inmunoterapia realizada a nivel experimental transferencia de inmunidad por medio de inoculación I.V. de células de células de Bazo (de animales que han desarrollado IMC), que se ha confirmado ser protectora, lo cual podría ser -- una pauta a seguir en la clínica. (75)(89)(90)

V. La Inmunoprofilaxis

Que experimentalmente en modelos animales también se ha -- realizado. (75)(89)(90) y podría ser una futura medida de -- prevención en la población de riesgo para esta enfermedad.

IV. HIPOTESIS

En la relación huésped parásito en el Micetoma, existe una deficiencia de Inmunidad Celular, específica para los diferentes agentes, en nuestro caso, Nocardia brasiliensis; que sea la que determine el desarrollo del micetoma, la severidad del cuadro clínico, así como la respuesta o no al tratamiento:

V. OBJETIVOS

- I. Evaluar el estado de Inmunidad Celular en los pacientes de Actinomicetoma por Nocardia brasiliensis.

- II. Comparar el estado inmunológico de varios grupos de pacientes* de actinomicetoma por Nocardia brasiliensis con la población normal.

* Minimicetoma, micetoma localizado, micetoma diseminado.
Micetoma resistente al tratamiento.

VI. MATERIAL Y METODOS

El estudio realizado es prospectivo, abierto y longitudinal.

Grupo de estudio

Criterios de Inclusión

Pacientes con Micetoma provenientes de la consulta del -- "Centro Dermatológico Pascua". Se consideraron de ambos sexos y no hubo límite de edad. El diagnóstico de micetoma se corroboró clínicamente y micológicamente incluyéndose sólo los pacientes de micetoma causados por Nocardia brasiliensis.

Criterios de exclusión

- Casos no comprobados micológicamente
- Pacientes con enfermedades concomitantes que comprometieran al estado inmunológico.
- Pacientes que estuvieran en tratamiento con esteroides o drogas inmunosupresoras.

Grupo testigo

Constituido por individuos sanos de edades similares a -- las de los pacientes incluidos.

M E T O D O L O G I A

Con la finalidad de seleccionar a los pacientes bajo los criterios de inclusión y exclusión se efectuaron los siguientes estudios en el Centro Dermatológico Pascua.

I.- Estudio Clínico que incluyó:

- Historia Dermatológica
- Historia clínica general

II.- Estudios de laboratorio:

- Estudio micológico.- Examen directo, cultivo en medio de Sauraud y gelosa caseinada, antes de incluir el caso y posteriormente para evaluar evolución y respuesta al tratamiento.
- Exámenes generales.- Biometría hemática, Química sanguínea, examen general de orina, pruebas funcionales hepáticas.
- Estudio de gabinete.- Radiografía del área afectada.

III.- Los resultados de estos estudios permitieron clasificar a los pacientes en 3 grupos:

- minimicetoma
- micetoma localizado
- micetoma diseminado

IV.- Los pacientes fueron manejados con los esquemas terapéuticos adecuados; se efectuó seguimiento clínico de marzo de 1985 a agosto de 1988 para valorar respuesta al tratamiento, clasificando los casos en 2 grupos:

- Pacientes con buena respuesta
- Pacientes resistentes al tratamiento

(La clasificación de los casos se realizó con el propósito de comparar sus estudios inmunológicos.

V.- Estudio Inmunológico

Con la finalidad de evaluar la inmunidad celular de los pacientes seleccionados, se realizaron diversas pruebas en el Departamento de Inmunología del Instituto Politécnico Nacional.

Las pruebas realizadas fueron:

- Cuenta de leucocitos totales y fórmula diferencial en sangre periférica.

- Porcentaje de Linfocitos T y B en sangre periférica por medio de la técnica de rosetas. (106)
- Subpoblaciones de linfocitos T determinadas por la técnica de anticuerpos monoclonales.
- Relación de linfocitos T cooperadores /Linf.T supresores.

Simultáneamente se determinaron los mismos parámetros en controles sanos con la finalidad de comparar las 2 poblaciones. Cabe mencionar que los valores normales del I.P.N. para estos estudios son los siguientes:

Linfocitos T: 46-62%
 Linfocitos B: 27-37% (Técnica de rosetas)

CD3+: Linfocitos T totales: 54-79%
 CD4+: Linfocitos T cooperadores: 39-53%
 CD8+: Linfocitos T supresores: 25-35%

CD4+/CD8+ = 1.31-1.77

- Aplicación de Intradermorreacciones.
 Se aplicaron los siguientes antígenos:

Tricofitina
 PPD
 Candidina
 Varidasa

La lectura de las pruebas se realizó a las 24 y 48 hrs. - Se consideraron como positivas con un diámetro mayor o igual a 5 x 5 mm. de induración.

Valores normales: 75-100% de positividad.

VI.- Análisis estadístico

Se compararon los resultados de pruebas inmunológicas de los diferentes grupos de pacientes de micetoma con los resultados del grupo control, mediante la prueba de Mann Whitney; con un nivel de significancia (α) igual a 0.05.

Siendo el estadístico de prueba:

$$T = S - \frac{n_1 (n_1 + n_2)}{2}$$

VII. RESULTADOS

El estudio fue realizado en el periodo comprendido entre 1985-1987.

Fueron incluidos 12 pacientes de micetoma, (este reducido número se debió a las dificultades que implicaba para los pacientes permanecer varios días en esta Ciudad para que se les realizara la evaluación inmunológica).

Los datos clínicos más importantes se encuentran condensados en la tabla # 7.

En las tablas # 8, 9, 10, se pueden apreciar los datos de Clasificación, epidemiología y evolución; los cuales se correlacionan con la estadística nacional, ya que 10/12 casos fueron Micetomas localizados, afectando extremidad inferior 8/12-casos; y el resto tronco.

La media de edad fue de 37 años, del tiempo de evolución, 0.3 años y de la edad en que se afectaron fue de 27.5 años.

Prédomina el sexo masculino, 10/12 casos.

Las lesiones óseas se observaron en 2/12 pacientes. Y el promedio del tratamiento de los pacientes en el Centro Dermatológico Pascua fue de 2.4 años, con resultados variables: se consideraron resistentes al tratamiento 5/12 casos, y lograron la curación clínica y micológica 2 pacientes, mejoría 5/12 pacientes (resultados en octubre de 1987). A más largo plazo (agosto de 1988):

9/12 pacientes presentaron mejoría clínica

2/12 curación

1/12 dejó de asistir a consulta al parecer sin mejoría clínica.

A continuación presentamos 3 historias clínicas de pacientes incluidos en el estudio.

HISTORIA DERMATOLOGICA

No. de Exp: 18894-84

1.- FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: RMJ

EDAD: 56 años

SEXO: Masculino

EDO. CIVIL: Casado

LUGAR DE NACIMIENTO: Malinalco, Edo. de México

LUGAR DE RESIDENCIA: el mismo

OCUPACION: Campesino

FECHA DE 1ra CONSULTA: 19-VI-84

ESTUDIO DERMATOLOGICO

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a extremidad inferior derecha de la que afecta pierna en su cara antero interna y posterior, y pie casi en su totalidad. Unilateral, asimétrica.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por deformación de la región, numerosos orificios fistulosos, por los que sale un líquido filante, crónico, incapacitante y purulento.

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

Sin alteraciones.

5.- INTERROGATORIO

Inicia su padecimiento hace 13 años, refiere que a consecuencia de picadura de insecto presentó en la pierna "granitos" por los que salía "agua amarillenta", los cuales se han ido extendiendo hasta afectar la región descrita. Tratamientos anteriores: Furacin, griseofulvina.

6.- ESTUDIO MEDICO GENERAL:

Sin datos patológicos.

7.- ESTUDIOS DE LABORATORIO:

MICOLOGICOS: No. micológico: 481-84

	examen directo	cultivo	Hidrólisis caseína
19-VI-1984	grano tipo Nocardia	+	+
22-IX-1986	grano tipo Nocardia	+	+
1987	grano tipo Nocardia	+	+

EXAMENES GENERALES:

20-VI-84 BH Hb- 10-6 y %

22-VIII-88 BH Hb 11 y %

8.- ESTUDIOS DE GABINETE:

RADIOGRAFIA:

Osteoporosis, geodos y destrucción del tarso y metatarsos perdiéndose todas las articulaciones (huesos fusionados).

9.- DIAGNOSTICO INTEGRAL:

MICETOMA LOCALIZADO POR NOCARDIA BRASILIENSIS, RESISTENTE AL TRATAMIENTO.

10.- TRATAMIENTO INICIAL:

Trimetoprim/sulfametoxazol: 160-800 mg c/24 hrs. (2x2)

Diaminodifenilsulfona: 100 mg c/24 hrs.

Proteínas orales.

11.- EVOLUCION:

Su evolución no ha sido satisfactoria, ya que mejora temporalmente para después empeorar su padecimiento, por lo que el esquema inicial se modificó:

Se agregó Rifampicina 600 mg c/24 hrs.

Estreptomicina 1 g c/3er. día (30 gr.)

Este último medicamento en esquemas cortos e intermitentes. Presenta mejoría en su última consulta (22-VII-88). (Figura 9).



Fig. No. 9: Micetoma Localizado a extremidad inferior derecha. Evolución 13 años. (Caso No. 5).

HISTORIA DERMATOLOGICA

No. de Exp: 4834-87

1.- FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: N.G.R.

EDAD: 72 años

SEXO: Masculino

EDO. CIVIL: Viudo.

LUGAR DE NACIMIENTO: Chilayuca, Oaxaca

LUGAR DE RESIDENCIA: Tlaltizapan, Morelos.

OCUPACION: Comerciante

FECHA DE 1ra CONSULTA: 11-XI-87

ESTUDIO DERMATOLOGICO

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a miembro inferior izquierdo, del cual afecta pie y tobillo, por todas sus caras. Unilateral.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por aumento de volumen, gran deformación de la región, presencia de numerosos orificios fistulosos, costras hemáticas, hiperpigmentación, crónico. Incapacidad para deambulacion normal (imposible ponerse zapato).

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

Sin alteraciones.

5.- INTERROGATORIO

Inicia hace 20 años con aparición de "ampulas", las cuales reventaban, le fue aumentando de tamaño el pie, y se fue "manchando. Refiere dolor. El paciente es originario de Oaxaca, sin embargo ha residido desde hace mucho tiempo en el estado de Morelos (Tlaltizapan) por lo que es muy probable que en este sitio haya adquirido su padecimiento.

Tratamientos anteriores: Ha recibido innumerables trata--

mientos, entre ellos TMP/SMS y Diaminodifenilsulfona por más - de un año, presentando mejoría, suspendió el tratamiento, y -- así se fueron alternando etapas de mejoría y exacerbaciones.

6.- DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO:

Micetoma.

7.- ESTUDIO MEDICO GENERAL:

Sin datos patológicos aparentes

8.- ESTUDIOS DE LABORATORIO

MICOLOGICOS

	Examen directo	Cultivo	Hidrólisis caseína
27-II-87	grano tipo Nocardia	+	-
12-II-88	grano tipo Nocardia	+	+
			N. brasiliensis
8-VIII-88	grano tipo Nocardia	+	+

EXAMENES GENERALES

BH: Hemoglobina: 11 g, anemia hipocrómica

EGO., QS.,: en límites normales

VSG: 46 mm

9.- ESTUDIOS DE GABINETE:

RADIOGRAFIA: Lesiones osteolíticas de la mayoría de los - huesos del pie (tarso: (astragalo y calcáneo) y metatarso).

10.- DIAGNOSTICO INTEGRAL:

MICETOMA LOCALIZADO POR NOCARDIA BRASILIENSIS, RESISTENTE AL TRATAMIENTO. ANEMIA HIPOCROMICA.

11.- TRATAMIENTO INICIAL:

Trimetropim sulfametoxazol: 160-800 mg c/24 hrs. (2x2)

Diaminodifenilsufona: 100 mg.

Posteriormente se agrega: Rifampicina: 600 mg/día.

12.- EVOLUCION

El paciente se citaba a consulta cada mes ó 2 meses, al inicio su cuadro clínico no mostraba cambios, sus estudios micológicos siempre revelaron numerosos granos de Nocardia, la BH, QS, EGO, PFH, se encontraron en límites normales.

A partir de julio de 1987 se agregó estreptomycinina en esquemas cortos e intermitentes, sin suspender los otros medicamentos; con lo cual la mejoría fue notable, en la última consulta (8-VIII-88) se observaron sólo 3 fístulas activas, el examen directo micológico aun fue positivo. (Figura No. 10).



Fig. No. 10.- Micetoma localizado a extremidad inferior izquierda. Evolución 20 años, (caso No. 11).

HISTORIA DERMATOLOGICA

No. de Exp: 8134-87

NOMBRE: G.T.E.

EDAD: 18 años

SEXO: Femenino

EDO. CIVIL: Casada

LUGAR DE NACIMIENTO: Papantla, Veracruz

LUGAR DE RESIDENCIA: Edo. de México

OCUPACION: Labores del Hogar

FECHA DE 1ra CONSULTA: 11-III-87

ESTUDIO DERMATOLOGICO

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a extremidad inferior izquierda de la que afecta rodilla. Unilateral.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por deformación y aumento de volumen de la región afectada, presencia de numerosas costras meliéricas, hemáticas y sanguíneas, con secreción purulenta, con gran infiltración y eritema, así como aumento de temperatura local. Crónica.

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

Sin alteraciones.

5.- INTERROGATORIO:

Inició su padecimiento hace 8 años; con aparición de "bolitas de agua" que se infectaron debido a que se las exprimía. Su lesión progresivamente ha aumentado de tamaño, exacerbándose durante su embarazo (hace 1 año).

Ha recibido múltiples tratamientos: sistémicos y tópicos, así como 3 intervenciones quirúrgicas a los 10, 11, 12 años, - en los cuales le extirpaban el área afectada, siempre presentando recidiva de su padecimiento.

6.- DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO:

Micetoma por N. brasiliensis

7.- ESTUDIO MEDICO GENERAL:

Sin datos patológicos.

8.- ESTUDIOS DE LABORATORIO:

MICOLOGICOS:

No. de micológico: 8334-87.

		cultivo	Hidrólisis caseína
11-III-87	granos tipo Nocardia	-	-
9-IV-87	granos tipo Nocardia	-	-
29-VI-87	granos tipo Nocardia	+	+
22-X-87	granos tipo Nocardia	+	Nocardia - brasiliensis

EXAMENES GENERALES:

En límites normales.

9.- ESTUDIOS DE GABINETE:

RADIOGRAFIA: Sin alteraciones óseas.

10.- DIAGNOSTICO INTEGRAL:

Micetoma localizado por Nocardia brasiliensis.

11.- TRATAMIENTO INICIAL:

Sulfato de cobre 1x1000, c/12 hrs

Penicilina procaínica 800,000 U.I. I.M. c/24 hr.

Tratamiento específico para Micetoma:

Trimetoprim/sulfametoxazol: 160-800 mg c/24 hr. (2x2)

Diaminodifenilsulfona: 100 mg.

12.- EVOLUCION

Buena evolución.

Presentó hipersensibilidad al TMP/SMX, por lo que sólo --
continuó con Diamino difenil sulfona.

Ultima consulta: noviembre 1987, presentaba todas las fí-
tulas cerradas, aunque presentaba áreas de eritema e inflama-
ción. (Figura No. 11).



Fig. No. 11.- Micetoma localizado a extremidad inferior izquierda. Evolución 7 años (Caso No. 12).

Resultados de estudios inmunológicos

CUENTA DE LEUCOCITOS Y FORMULA DIFERENCIAL

Los resultados obtenidos no muestran gran variabilidad y se encuentran dentro de límites normales; así tenemos una media de 5,972 de leucocitos \bar{X}_{mm^3} . En el recuento diferencial: neutrófilos $\bar{X} = 66\%$, linfocitos $\bar{X} = 29\%$, monocitos $\bar{X} = 3$; eosinófilos $\bar{X} = 1$ y basófilos $\bar{X} = 0$. Por lo tanto no se registraron alteraciones. (Tabla 11).

LINFOCITOS T Y B (Tabla 12)

Técnica de rosetas

a) Linfocitos T (rosetas E).- Los resultados muestran en el % de los linfocitos T de los pacientes una media de 37% con un rango de 24-54% y DS de 8.5.

Comparando estos resultados con los valores del grupo control (Tabla 14): $\bar{X} = 44.25$ y el rango de 20-68%, la media de los resultados es menor y lo podemos apreciar gráficamente --- (Gráfica 1), pero los valores de los casos de micetoma se traslapan con los valores del grupo control debido al amplio rango de éstos (Gráfica 2).

b) Linfocitos B (rosetas EAC).- En los pacientes se observó una media de 32%, DS 9.5 con un rango de 16-54%, al compararse con los valores del grupo control: $\bar{X} = 36.33$, rango 22-50, se aprecia que la media de nuestros resultados es ligeramente inferior (gráfica 11), comparando los rangos se aprecia, asimismo, que casi no hay diferencia (Gráfica 2).

SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T (Técnica de anticuerpos monoclonales) (Tabla 13)

- Linfocitos T totales (CD3+):

Los resultados de los pacientes de micetoma:

$\bar{X} = 51$ DS 21 rango 24-88

Comparando la media con los valores del grupo control -- ($\bar{X} = 62.6$) (Tabla 15), observamos que es menor. Gráficamente se aprecia esta tendencia en la distribución de los % de linfocitos CD3+ de cada uno de los casos de micetoma (Gráfica 2), -- ya que 5/7 casos tienen valores menores al rango de valores -- del grupo control.

- Linfocitos T cooperadores/inductores (CD4+)

Los resultados de esta prueba muestran:

Una media de 39% DS 12, rango 26-58%; comparándolos con los valores del grupo control ($\bar{X} = 49.16$, rango 33-62), la media de los pacientes es inferior, pero en el análisis individual sólo 4/10 casos presentan valores inferiores en relación al rango de valores del grupo control (Gráfica 1 y 2).

- Linfocitos T Supresores/citotóxicos (CD8+)

Los resultados de pacientes de micetoma presentan una media de 39.3, una DS de 6.8 y un rango de 32-51.

La media es mayor cuando se compara con los valores del grupo control ($\bar{X} = 32.58$, rango 12-44). Gráficamente apreciamos esta tendencia. Los linfocitos CD8+ de los pacientes se distribuyen en una área superior a la que se encuentra en el grupo control, (Gráfica 2).

- Relación CD4+/CD8+

Resultados de casos de micetoma

Media de 1.04, con una DS 0.4 y rango de 0.58-1.7.

La media es menor a la del grupo control: 1.59.

Gráficamente se observa por una tendencia de distribución inferior en relación al área de valores del grupo control ---- (7/10). (Gráfica 1 y 2). Solamente 3/10 casos presentan valores que se encuentran dentro del rango de valores del grupo -- control.

Análisis de los resultados de estudios inmunológicos de los pacientes de micetoma, comparándolos con los de la población control

Comparando estadísticamente la población de pacientes y la población control no se presentaron diferencias significativas en los resultados de linfocitos T y B; así como en las subpoblaciones de linfocitos T: CD3+, CD4+, CD8+. (Tabla 17).

En la relación CD4+/CD8+ sí se pudo comprobar una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 17). Estos resultados concuerdan con su representación gráfica. (Gráfica 2).

A pesar de que en el resto de las pruebas no hubo diferencias estadísticamente significativas, de las representaciones gráficas de los resultados podemos realizar algunas inferencias. (Gráfica 1 y 2).

Se observa una ligera diferencia en la media del % de Linfocitos T, siendo menor en los pacientes, que en el grupo control. En los linfocitos B se puede observar que casi no existen diferencias.

En cuanto a subpoblaciones de Linfocitos T, en los linfocitos CD3+ y CD4+ se observa que la media de los resultados es ligeramente menor en los pacientes; por el contrario, en los CD8+ es ligeramente mayor. (Gráfica 1)..

La falta de significancia estadística no implica que no haya alteraciones inmunológicas, ya que el problema principal es la gran variabilidad que presentaron los datos, por otro lado, la muestra fue pequeña, pero aún así el análisis comparativo de los resultados con los valores del grupo control nos indican una diferencia relativa.

- Resultados de Intradermoreacciones

El 62% de los pacientes presentaron positividad a la tricofitina; 75% al PPD; 100% a la candidina y 75% a la Varidasa, las 3 últimas respuestas se consideran normales (75-100%), encontrando por lo tanto, una disminución de reactividad a la tricofitina solamente.

VIII. DISCUSION

Resulta importante señalar que debido a causas técnicas - de laboratorio o por inasistencia de los pacientes, no fue posible realizar todos los estudios inmunológicos en los 12 casos.

En los pacientes No. 10 y No. 12 solamente se cuantificó el porcentaje total de linfocitos T (técnica de rosetas), encontrando sus resultados dentro del rango de los valores control, como en los otros 10 casos de pacientes de micetoma estudiados.

Uno de los datos más constantes en nuestro estudio fue -- una disminución en el % de linfocitos CD3+ (5/7 casos), la cual fue debida a una ligera disminución en el % de linfocitos CD4+; a pesar del aumento de los CD8+⁽⁹⁾ con la consecuente inversión de la relación CD4+/CD8+. Este último dato sí fue el más consistente ya que se presentó en 7/10 casos.

De estos 7 casos con inversión de relación CD4/CD8 en 2 - se observaron diferencias netas en relación al grupo control - ya que presentaron disminución de los linfocitos CD3+, CD4+ y aumento en los CD8+. (Casos 5, 6).

En otros 2 casos, se apreció sólo diferencia en los linfocitos CD3+ y CD4+ ya que estaban disminuidos (casos 7, 8).

El caso 1 presentó disminución en los linfocitos CD3+; el caso 3 aumentó en los CD8+ y el caso 2 solamente presentó como alteración inmunológica la inversión de la relación CD4+/CD8+.

Esta alteración se presentó independientemente de la clasificación clínica o de su respuesta al tratamiento. Se observó tanto en los que curaron (caso 8), en los que mejoraron (Casos 6,7,3) como en los resistentes al tratamiento (casos 11, 5, 2).

Así, podemos apreciar que el caso No. 5 se clasificó como micetoma localizado resistente, siendo clínicamente de los más severos y con las más intensas alteraciones inmunológicas: Linfopenia; su % de linfocitos CD3+ y CD4+ fueron de los más bajos en todo el grupo de pacientes; el % de CD8+ estuvo elevado y - la inversión de la relación CD4+/CD8+ fue el valor más bajo -- (0.58). En este caso por lo tanto, si existió correlación con los estudios inmunológicos, no siendo así en otros, como el No. 7 que presentó resultados similares y se trataba de un minimicetoma.

Las excepciones a este tipo de respuesta inmunológica se mencionan a continuación:

Caso No. 1, cuya edad era 12 años, los resultados al parecer son incompatibles ya que presenta aumento en el % de linfocitos CD3+ y CD4+ en relación al rango de valores del grupo -- control; CD8+ y la relación CD4+/CD8+ no presentaron diferencias; pero su reactividad a las intradermorreacciones fue del 0%. -- Así que los primeros datos sí se correlacionan con su evolu--- ción, ya que el paciente curó y el resultado de las intradermo rreacciones son incompatibles, (tal vez se trate de un error - técnico).

El caso No. 4 se clasificó como micetoma diseminado resis--- tente, presentó ligera leucopenia $4,500 \text{ mm}^3$, ligero aumento en el % de linfocitos B (técnica de rosetas), y todas las intra- dermorreacciones negativas. Este estado de inmunodepresión -- sí se correlacionó con la severidad del cuadro clínico y su -- falta de respuesta al tratamiento.

Los resultados del caso No. 9 estuvieron dentro del rango de valores del grupo control, lo cual se correlacionó con su - buena evolución:

Los resultados analizados global o individualmente, así -

como su comparación con los controles sanos, sugieren que existen alteraciones en el % de las subpoblaciones de los linfocitos T, los cuales median la inmunidad celular, esto coincide no solamente con lo descrito para las micosis profundas, sino también con lo reportado en micetoma experimental y en micetoma en pacientes. (74) (40) (64)

La aseveración anterior se fundamenta en la inversión de la relación CD4+/CD8+, estadísticamente significativa. (Prueba de Mann Whitney), esta relación involucra 2 poblaciones celulares y para que la inversión ocurra debe incrementarse el % de los CD8+ y disminuir el % de los linfocitos CD4+.

Este tipo de variación sí se encontró como una tendencia que puede apreciarse más claramente al comparar los intervalos de confianza de los resultados de los pacientes y del grupo control. (Tabla 18).

Con respecto a los linfocitos B prácticamente no se observaron alteraciones del % total (2/12 casos), no se realizaron otras pruebas para valorar la función de la inmunidad humoral, por lo que no se puede descartar que exista alguna alteración o influencia en la enfermedad; estas alteraciones han sido referidas en el micetoma experimental. (24) (74)

Otros autores reportan que en casos severos y sin respuesta al tratamiento hay aumento de IgA e IgM con disminución de IgG. (64)

Por lo tanto, podemos pensar que existe un estado de inmunodepresión celular en los pacientes de micetoma por N. brasiliensis. Desconocemos si es primaria o secundaria, así como tampoco hemos precisado la causa (s).

Estos resultados se correlacionan con otros estudios clínicos y experimentales que se han realizado con anterioridad,-

en los cuales se ha comprobado la existencia de inmunosupresión, debida a la acción de *Nocardia* sobre los linfocitos T ante mitógenos. (74) Así como la disminución en el % de transformación blástica por mitógenos en pacientes de micetoma. (64)

Consideramos que el desarrollo o no del micetoma depende del estado de la inmunidad celular, hecho que comprobaría la otra parte de la hipótesis.

De esta manera explicaríamos por qué de toda la población expuesta a los agentes etiológicos del micetoma, solamente unos cuantos desarrollan la enfermedad.

Debido a que no observamos diferencias en el estado inmunológico entre los diversos grupos de pacientes estudiados podríamos suponer que la respuesta inmune del huésped no influye en la severidad del cuadro clínico, ni en su respuesta al tratamiento (puntos 2 y 3 de la hipótesis), pudiendo ser causado por la virulencia variable del agente causal, categóricamente no afirmamos esto, ya que no es posible realizar una comparación entre los diferentes grupos por el reducido número de casos y por la gran variabilidad de los resultados.

Definitivamente se requiere realizar nuevas investigaciones que resuelvan las interrogantes que aún persisten en los aspectos inmunológicos de la relación huésped parásito del micetoma.

IX. CONCLUSIONES

Para la población estudiada de pacientes de micetoma por Nocardia brasiliensis, con las condiciones definidas por los criterios de inclusión, los resultados obtenidos "sugieren" -- una posible alteración inmunológica del tipo de inmunodepresión celular, ya que se observó la inversión de la relación -- CD4+/CD8+, la tendencia de disminución del % de linfocitos CD3+ y CD4+ y el aumento de los CD8+.

Sin embargo, hay que considerar que es una investigación preliminar, siendo necesario aumentar el número de casos de estudio, para disminuir la variabilidad de los datos. Además, -- también es importante conjuntar estos resultados con otras -- pruebas de laboratorio que permitan lograr una Evaluación Inmunológica más completa, de ser posible realizándolos sucesivamente y en diferentes etapas de la enfermedad y aun después de la misma; con la finalidad de correlacionar la evolución clínica con la inmunológica de los pacientes de micetoma por N. brasiliensis.

Por otra parte, este estudio proporciona las bases para -- investigaciones posteriores (bajo las mismas condiciones) que con una muestra adecuada pueda darnos valores estadísticamente significativos, de esta manera, será posible profundizar en el análisis de la variación del % de los linfocitos T.

X. RECOMENDACIONES

Para profundizar o adquirir mayor información sobre el estado inmunológico del paciente de micetoma por Nocardia brasiliensis; en investigaciones futuras será conveniente considerar los siguientes aspectos:

- Incluir un mayor número de pacientes de micetoma en el estudio. (Tamaño de muestra).
- Controlar factores que puedan influir en la variabilidad de los resultados como son: rango de edad, sexo, evolución, tratamiento.
Ya que una muestra heterogénea dificulta la apreciación del estado inmunológico de los pacientes.
- De ser posible, realizar cada evaluación inmunológica varias veces con el propósito de estimar el error experimental.
- Efectuar otros estudios inmunológicos como: Estimulación de la proliferación linfoblástica; inhibición de la migración de macrófagos y estudios de citotoxicidad...
Y repetirlos en diferentes periodos evolutivos de la enfermedad, logrando de esta manera verificar plenamente si existe el estado de Inmunodeficiencia celular sugerido y su correlación con la evolución clínica.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abbott, P. Mycetoma in the Sudan, Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1956, 50 (1): 11-30.
- 2.- Aceves Ortega, R. Micetoma, análisis de 140 casos estudiados en la ciudad de Guadalajara, Ja. México. Derm. Rev. Mex., 1978, 22: 199-225.
- 3.- Arenas, R.; Lavalle, P.; Peñaloza, A; Aquino, M.A.; Minimi cetomas múltiples por N. brasiliensis, Memorias del IX Congreso Mexicano de Dermatología 197-207.
- 4.- Arenas, R; Lavalle, P. Suchil, P; "Micetoma por N. brasiliensis. Evolución fatal de un caso". Derm. Rev. Mex.; --- 1982, 26: 2-3.
- 5.- Arenas, R; Suchil, P; Maldonado, M: "Micetoma por Nocardia. Un caso de 75 años y evolución de 50 años. Memorias del II Simposio Internacional de Micetomas. Taxco, Gro. México, -- 1987, pág. 51.
- 6.- Bastardo, M: Problema actual de los micetomas en Venezuela". Memorias del II Simposio Internacional de Micetomas - Taxco, Gro. México, 1987, pág. 27.
- 7.- Beadles, T.A.; Land, G.A.; "An ultrastructural comparison of the cell envelopes of selected strains of Nocardia asteroides and Nocardia brasiliensis. Mycopathologia 1980, Feb 29:70 (1): 25-32.
- 8.- Beaman, B.L.J. Burnside, B. Edwards, 1976, Nocardial infections in the United States, 1972-1974. J. Infect. Dis. --- 134: 2986-289. Vol. 134, No. 3.

- 9.- Beaman, B.L., Maslan, S.; Virulence of Nocardia asteroides during its growth cycle. Infect. Immun. Apr. 1978, -- 20(1): 290-295.
- 10.- Beaman, B., Maslan, S.; Scates, S.: Effect of route of -- inoculation on host resistance to Nocardia. Infect. Immun. Apr. 1980, 28(1): 185-189.
- 11.- Beaman, B; Scates, S.: Role of L-forms of Nocardia caviae in the development of chronic Mycetomas in normal and immunodeficient murine models. Infect. Immun. Sept. 1981; - 33(3): 893-907.
- 12.- Beaman, B.: Mechanisms of pathogenesis and Host resistance to Nocardia. Biological, Biochemical, and Biomedical aspects of actinomycetes. Academic Press, Inc. 1984, pág. - 73-85.
- 13.- Beaman, B.L., M.E., Gershwin and Maslan, S.: Infectious agents in immunodeficient murine models: pathogenicity of Nocardia asteroides in congenitally athymic (nude) mice. Infect. Immun. 1978, 20: 381-387.
- 14.- Bellanti, J.A.: Inmunología, Interamericana, 3ra. edición.
- 15.- Bout, G.: Aspectos Epidemiológicos del micetoma, Tesis de Postgrado, Dermatología; C.D.P. 1985.
- 16.- Bradley, S.C.: Mycobacteria and Nocardiae: Adv. appl. Microbiol.: 16: 134-189, 1974.
- 17.- Bravo, P. Micetoma críptico de los huesos del pie producido por un hongo de granos blancos. Derm. Rev. Mex. 1973, - 17(1):37-45.
- 18.- Broeck, T: Biología de los microorganismos. Ed. OMEGA.

- 19.- Caire, P.; Arenas, R.; Suchio, P.; Lavalle, P.: Tratamiento de Micetoma por Nocardia. Experiencia en 50 pacientes. Memorias del II Simposio Internacional de Micetoma, México, 1987, pág. 40.
- 20.- Calegari, L.; Asconeguy, F.: Patogenicidad Experimental de Cepas de Nocardia Asteroides, Nocardia brasiliensis y Nocardia caviae de diferentes procedencias. Sabouraudia - 1982, 20: 295-302.
- 21.- Cicero, R.: El Micetoma. Gaceta Médica de México, 1912 7-(6) 292-301.
- 22.- Clínicas Médicas de Norteamérica: volumen 3, 1985, Inmunología clínica No. 1, Interamericana.
- 23.- Clínicas Médicas de Norteamérica: volumen 4, 1985. Inmunología clínica No. 2. Interamericana.
- 24.- Conde, C.; Mancilla, R.: Immunoglobulin and Complement in Tissues of Mice Infected with Nocardia brasiliensis. Infect. Immun. 1983, Vol. 40: 1218-1222.
- 25.- Cutsem, J.; Janssen, P.; The activity in vitro of broad-spectrum. Azoles against fungi and actinomycetes. Memorias del II Simposio Internacional de Micetoma, México, 1987, pág. 45.
- 26.- Chandler, Mycotic Disease Ed. Wolfe.
- 27.- Davis; Dubelco; Einsen: Tratado de Microbiología, Salvat.
- 28.- De Ovando, F; Lavalle, P. Suchil, P.; Micetoma de granos-negros tratado con Itraconazol. Memorias del II Simposio Internacional de Micetomas, México, 1987, pág. 50.

- 29.- Díaz, M: Micetoma metastasante. Memorias del 7mo. congreso Mexicano de Dermatología 1977. 594-603.
- 30.- Drouhet, E.; Dupont, B.: Essais therapeutiques sur les mycetomes fongiques. Memorias del II Simp. Inter. de Micetomas, 1981, Pág. 44.
- 31.- Ekislerian, S.M.; Brand; Filhos, S.L.: Studies on the pathogenesis of actinomycotic mycetoma in animals injected with fractions isolated from Nocardia brasiliensis. Br. J. Exp. Pathol. 1987 Feb; 68 (1): 115-123.
- 32.- Folb, P.I.; Jaffe, R.: Nocardia asteroides and Nocardia brasiliensis infections in mice. Infect. Immun. 1976; 13 (5): 1490-1496.
- 33.- Folb, P.L.; Timme, A.: Nocardia Infections in Congenitally Athymic (Nude) Mice and in other inbred Mouse Strains. Infect. Immun. 1977; 18(2): 459-466.
- 34.- Frobirson: Fundamental of Microbiology. 9a edicion, Editorial Saunder.
- 35.- Fundenberg, H.; Stites, D,: Inmunología Básica y Clínica. 4ta. edición. Editorial: Manual Moderno.
- 36.- González Ochoa, A: Tratamiento del micetoma actinomicético por N. brasiliensis con Ro 6-2580/11, Medicina, Mex. 49, - 473-476.
- 37.- González Ochoa, A: El micetoma por Actinomyces mexicanus - (Boyd y Crutchfield, 1921) en México. Rev. Inst. Sl. Trop. México, 1942; 3: 303-317.
- 38.- González Ochoa, A.: Revisión determinativa de algunas especies de actinomicetos patógenos descritas como diferentes. Rev. Inst. Sal. Trop. México. 1956; 16 (3): 17-25.

- 39.- González Ochoa, A.; Shields, J. Vázquez, P.: Acción de la 4-4 diaminodifenilsulfona frente a Nocardia brasiliensis. Estudio in vitro, en la infección experimental y en la clínica. Gac. Med. Mex. 1952; 82(5): 345-353.
- 40.- González Ochoa, A.; Shybayama, H. Feliz, D.: Immunological Aspect of actinomycotic Mycetoma and Nocardiosis, Proceedings of XII International Congress of Dermatology; Sept. - 1962. 542-551.
- 41.- González Ochoa, A.; Vázquez, A.: Relaciones Serológicas de los principales Actinomycetes Patógenos. Rev. Inst. Sal. - Trop. México, 1953; 13(3): 177-184.
- 42.- González Ochoa, A. Producción experimental del micetoma -- por Nocardia brasiliensis en el ratón. Gac. Med. Mex., --- 1969, 99, 773-781.
- 43.- González Ochoa. 1973. Virulence of Nocardiae. Can. J. Microbiol. 19: 901-904.
- 44.- González, Ochoa, A.: Nocardiae and Chemotherapy. The Biology of The Nocardiae. Academic. Press. London-New York-San-Francisco. 1976. 429-450.
- 45.- González Ochoa, A.; Sandoval, Ma.: Aislamiento de Nocardia Brasiliensis y Asteroides a partir de suelos. Rev. Inst. - Selubr. Enferm. Trop. México. 1969; 20 (3): 147-151.
- 46.- González Ochoa, A.: Mycetomas; Opportunistic Fungal Infections. Proceedings of the Second International Conference. American Lecture Series. Capítulo 16, pág. 176-192.
- 47.- González Ochoa, A.; Sandoval. A.: 1976. Different degrees - of morbidity in white mice, induced by Nocardia brasiliensis, Nocardia asteroides and Nocardia caviae. Sabouraudia-14: 255-259.

- 48.- Grigoriu; D. Delacritaz, J.; Traite de Mycologie Medicale.- Suisse, Ed. Payot Lausanne, 1984.
- 49.- Howard, Dexter: Fungi Pathogenic for Humans and Animals,-- New York, N.Y. U.S.A., Ed. Marcel, Dekker, Inc. 1983.
- 50.- Hernández, E.; Lavalle, P., Acción in vitro de la Surforti midina sobre agentes causales de micetoma. Med. Cutánea. - Anoll (5) marzo, 1968, Pág. 597-506.
- 51.- Latapí, F.: Actinomicosis y otros micetomas. Memorias del V Congreso Ibero LatinoAmericano de Dermatología: 1963, -- 355-379.
- 52.- Latapí, F.: Los micetomas en México. Mem. I. Congreso Mexi cano de Dermatología. México, D.F. 1961, 126-144.
- 53.- Lavalle, P.: Micetomas por Streptomyces en América. Derma tología Iberolatinoamericana, 1972, 3: 379-380.
- 54.- Lavalle, P.: Micetoma: Concepto, Nomenclatura; II. Simpo sio Internacional de Micetomas, México, 1981, 2.
- 55.- Lavalle, P.: Nuevos Datos sobre la Etiología del Micetoma - en México y sobre su Patogenia. Gac. Med. Mex. 96 (6): 545- 568, 1966.
- 56.- Lavalle, P.: Micetoma por A. madurae en México. Mem. II -- Simposio Internacional de Micetomas, México, 18.
- 57.- Lavalle, P.; Saúl, A. Peniche, J.: La Sulfadimethoxipirida zina en el tratamiento de los micetomas. Mem. I Congreso - Mexicano de Dermatología, 1963, México, D.F.: 526-534.
- 58.- Lavalle, P.: Curso de Micología, Postgrado de Dermatología C.D.P. 1985-1987.

- 59.- Lechevalier, H.; Pine, L.: The Actinomycetales. Handbook of Microbiology. Pág. 203-214.
- 60.- Locci, R.: Actinomycetes as models of bacterial Morphogenesis. Biological, Biochemical and Biomedical Aspects of Actinomycetes. Academic Press 1984.
- 61.- López-Martínez: Epidemiología del Micetoma en México. Memoria del II Simposio Internacional de Micetomas. México: 41.
- 62.- Macotela-Ruiz, E.; Mariat, F.: Sur la production de mycetomes expérimentaux par N. brasiliensis et N. asteroides. -- Bull. Soc. Path. Exot., 1963, 56 (1), 46-54.
- 63.- Mahgoub, E.S.: Mycetoma. Medical Books, London, 1973.
- 64.- Mahgoub, E.S.; Gumaa, S.A.; Hassan, A.M.: Immunological -- Status of mycetoma patients. Bull. Soc. Path. Exot. 70 (1): 1977: 48-53.
- 65.- Mahgoub, E.S.: Medical management of mycetoma. Bull World-Health Organ., 1976, 54: 303-310.
- 66.- Mahgoub, E.S.: On the treatment of Mycetoma. Mem. II Simp. Inter. de Micetomas. México 1987: 43.
- 67.- Mahgoub, E.S.; Gumaa, S.A.: Counterimmunoelectrophoresis -- in the diagnosis of mycetoma and its sensitivity as compared to Immunodiffusion: Sabouraudia (1975) 13, 309-315.
- 68.- Mahgoub, E.S.; McLaren, M.: Preliminary investigation on -- the use of the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) -- in the serodiagnosis of mycetoma. Sabouraudia (1978), 16, 225-228.

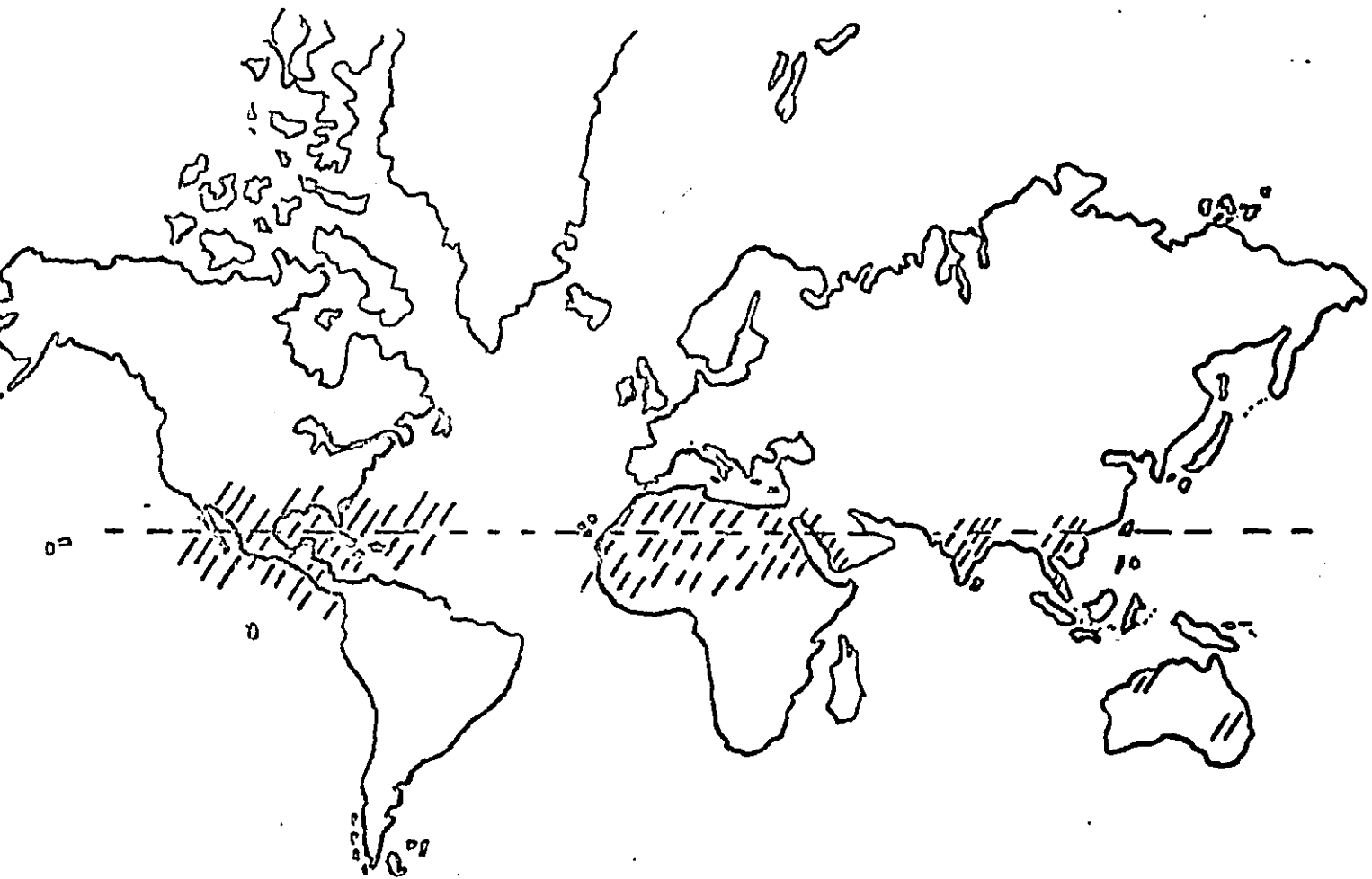
- 69.- Márquez, J.D.: Epidemiología del micetoma en Jalisco. Tesis de Postgrado Dermatología C.D.P. 1981.
- 70.- Mariat, F.: Sur la distribution Geographique et la repartition des agents de mycétomes. Bull. Soc. Pathol. Exot. - 1963, 56 (1): 35-45.
- 71.- Melendro, E.I.; Contreras, M.F.; Ximénez, C.: Changes in Host Resistance Caused by Nocardia brasiliensis in mice: Cross-Protection against Listeria monocytogenes. Int. Archs. Allergy appl. Immun. 57: 74-81 (1978)
- 72.- Novalés, J.: Micetomas. Aspectos Histopatológicos. Mem. IV Congr. Mex. Derm. Nuevo León. 1967. 3347-343.
- 73.- Ortiz-Ortiz, L.: Inmunología, 1987; 1ra Edición. Interamericana.
- 74.- Ortiz-Ortiz, L.; Melendro, E.; Conde, C.: Host-Parasite Relationship in infections due to Nocardia brasiliensis. Biological, Biochemical, and Biomedical aspect of Actinomycetes. Academic press. 1984.
- 75.- Ortiz-Ortiz, L.; Contreras, M.F.; Bojalil, L.F.: The assay of delayed hypersensitivity to ribosomal proteins from Nocardia. Sabouraudia 1972, 10, 147-151.
- 76.- Ortiz-Ortiz, L.; Contreras M.F.: Cytoplasmic antigens from Nocardia eliciting a Specific Delayed Hypersensitivity. Infect. Immun. 5: 879 (1972).
- 77.- Pankaja Lkshmi, V.: Treatment of Eumycotic Mycetoma with ketoconazole. Mem. II Simp. Inter. Micetoma, México, p. 47.
- 78.- Pushpa, T.: Micetoma en el Norte de India Sabouraudia, --- 1978, 17, 287-291.

- 79.- Peniche, J.; Minor, A.; Lavalle, P.: El tratamiento de los micetomas con Gantanol-Trimetoprim. Resultados en 15 pacientes. Derm. Rev. Mex. 1969, 13(3): 309-317.
- 80.- Rivera, M.: Micetoma. Alteraciones Ortopédicas y Radiológicas. Tesis de Postgrado, 1979.
- 81.- Saúl, A.; Fernández, D.: Investigación de la inmunidad celular en diez casos de micetoma por Nocardia brasiliensis. Mem. VI Congreso Mexicano de Dermatología, 1973: 67-69.
- 82.- Saúl, A.: Lecciones de Dermatología 10a edición.
- 83.- Segretain, G.: L'étiologie et l'épidémiologie des mycétomes en Afrique. Mem. II Simps. Inter. de Micetomas, México, 1987, p. 5.
- 84.- Suchil, P.; Caire, P.: Micetoma Torácico con penetración a pulmón. Mem. II Simp. Inter. de Micetomas, México, p. 52.
- 85.- Suchil, P.: Comunicación personal.
- 86.- Suchil, P.; Fromentin, F.; Mariat, P.: Mycetome Experimental a Nocardia brasiliensis chez la souris. Bull. Societ. Myc. Med. 1984; 13(2): 385-390.
- 87.- Suchil, P. Micetoma experimental por Nocardia. Nuevas aportaciones. Mem. XII Congr. Mex. Derm. 1985. pp. 280-283.
- 88.- Sundararaj, T.; Agarwal, S.C.: Relationship of macrophages to Cell-Mediated Immunity in Experimental Nocardia asteroides Infection. Infec. Immun. 1978 20(3): 685-691.
- 89.- Sundararaj, T.; Agarwal, S.C.: Cell-Mediated Immunity in Experimental Nocardia asteroides Infection. Feb. 1977, 15(2): 370-375.

- 90.- Sundararaj, T.; Agarwal, S.C.: Cell-Mediated Immunity to - Nocardia asteroides induced by its ribonucleic Acid protein Fraction. Infect. Immun. 18 (1): 253-256. Oct. 1977.
- 91.- Ville, Claude: Biología, Interamericana.
- 92.- Welsh, L.O.; Berlanga, M.M.: Suceptibilidad de 30 cepas de Nocardia brasiliensis (CMI) a sulfametoxazol, Trimetroprim y Amikacina y efecto de sinergismo. Mem. II Simp. Inter. - de Micetomas. México. p. 46.
- 93.- Welsh, L.O.; Saucedo, E.: Amikacina y Trimetroprim Sulfame toxazol en el tratamiento de Micetomas Actinomicósicos. -- Mem. II Simp. Inter. de Micetomas. México. p. 48.
- 94.- Welsh, O.: Epidemiología del Micetoma en Nuevo León. Mem. - del IX Congr. Mex. de Derma. Ver. Ver. 1979: 231-258.
- 95.- Welsh, O.: Micetoma de la cabeza por S. somaliensis. Mem. - del IX Cong. Mex. Derm. 1979: 314-320.
- 96.- Welsh, O.: Micetomas con diseminación pulmonar. Med. Cut. - I.L.A. Vol. 13, 1985: 517-523.
- 97.- Wayne, W.D.: Applied Nonparametric Statistics. Houghton - Mifflin Company. 1978.
- 98.- Ximénez, C.; Melendro, E.I.; González, A.: Resistance to - Nocardia brasiliensis infection in mice immunized with either Nocardia or BCG. Mycopathologia, 1980. 70(2): 117-122.
- 99.- Zamora, A.; Bojalil, L.F.; Bastarrachea, F.; Immunologically active polysaccharides from Nocardia asteroides and Nocardia brasiliensis. J. Bacterior. Vol. 85, 1963. 549-555.

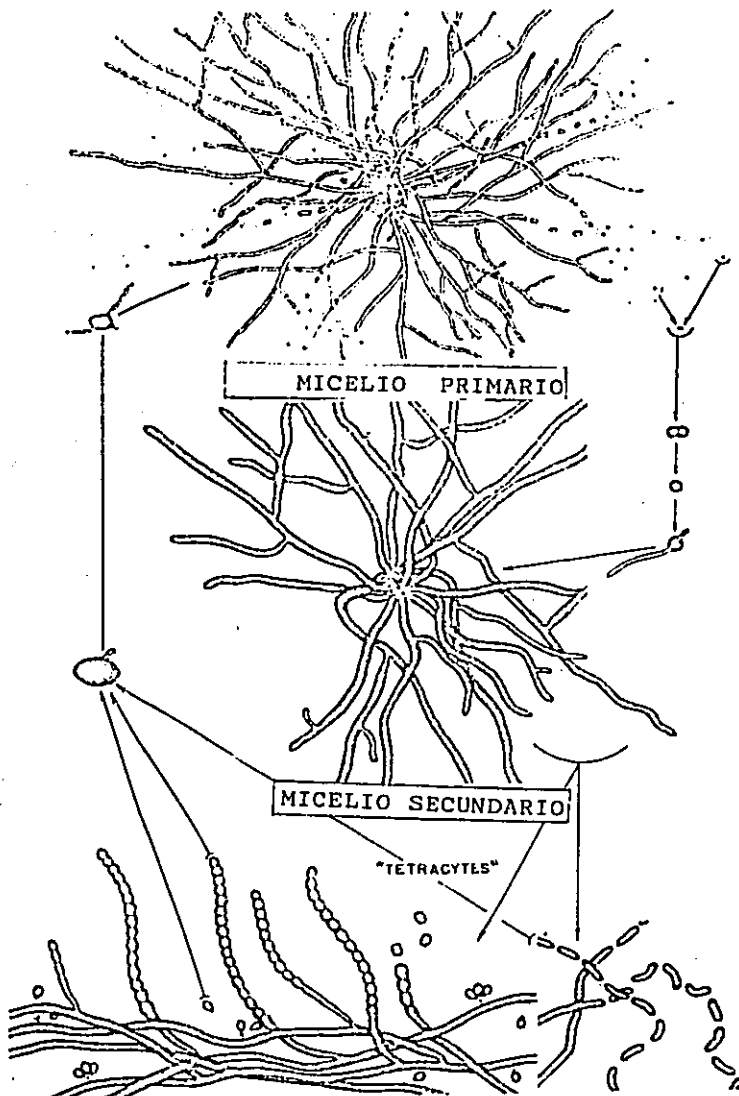
- 100.- Zlotnik, H.; Buckley, H.R.: Experimental Production of Ac tynomicetoma in BALB/c Mice. *Infec. Immun.* 1980. Vol. 29, No. 3: 1141-1145.
- 101.- Lenzini, L; Rottoli, P: The spectrum of human tuberculo--sis. *Clin. exp. Immunol.* (1977) 27, 230-237.
- 102.- Turk, J.L.B.; Bryceson, A.D.: Immunological phenomena in leprosy and related diseases. *Advanc. Immunol.* 1971: 13 - 209.
- 103.- Drouhet, E.: Diagnostic immunologique des mycoses. *Progress recents. IX. Jornees Nationales de Biologic.* 1982. 25-37.
- 104.- Conde, C.; Melendro, E.I.; Fresan, M.: Nocardia brasilien-sis: Mycetoma Induction and Growth Cycle. *Infect. Immun.-* Vol. 38, No. 3, 1982, p. 1291-1295.
- 105.- Waskman,; Los Actinomicetos, Vol. I. 1967.
- 106.- Brain, P.; L. Gordon: Rosette formation by peripheral Lym-
phocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 6: 681-688. 1970.
- 107.- Zlotnik, H.; Schramm, VL.L: Purification and Partial Cha-
racterization of a Nocardia brasiliensis Extracelular Pro-
teasa. *J. Bacteriol.* 1984, 157(2): 627-631.
- 108.- Zlotnik, H.; Colon, L.: Purificación y Caracterización En-
zimática de una Fosfatasa Acida de Nocardia brasiliensis.
Mem. II Simp. Internacional de Micetomas, México. 1987, p.
8.
- 109.- Filice, G.A.: N. asteroides: Resistance in Man. Biologi--
cal, Biochemical, and Biomedical aspects of actinomycetes.
Ac. Press, 1984.

ANEXOS



DISTRIBUCION MUNDIAL DEL MICETOMA

Esquema 1



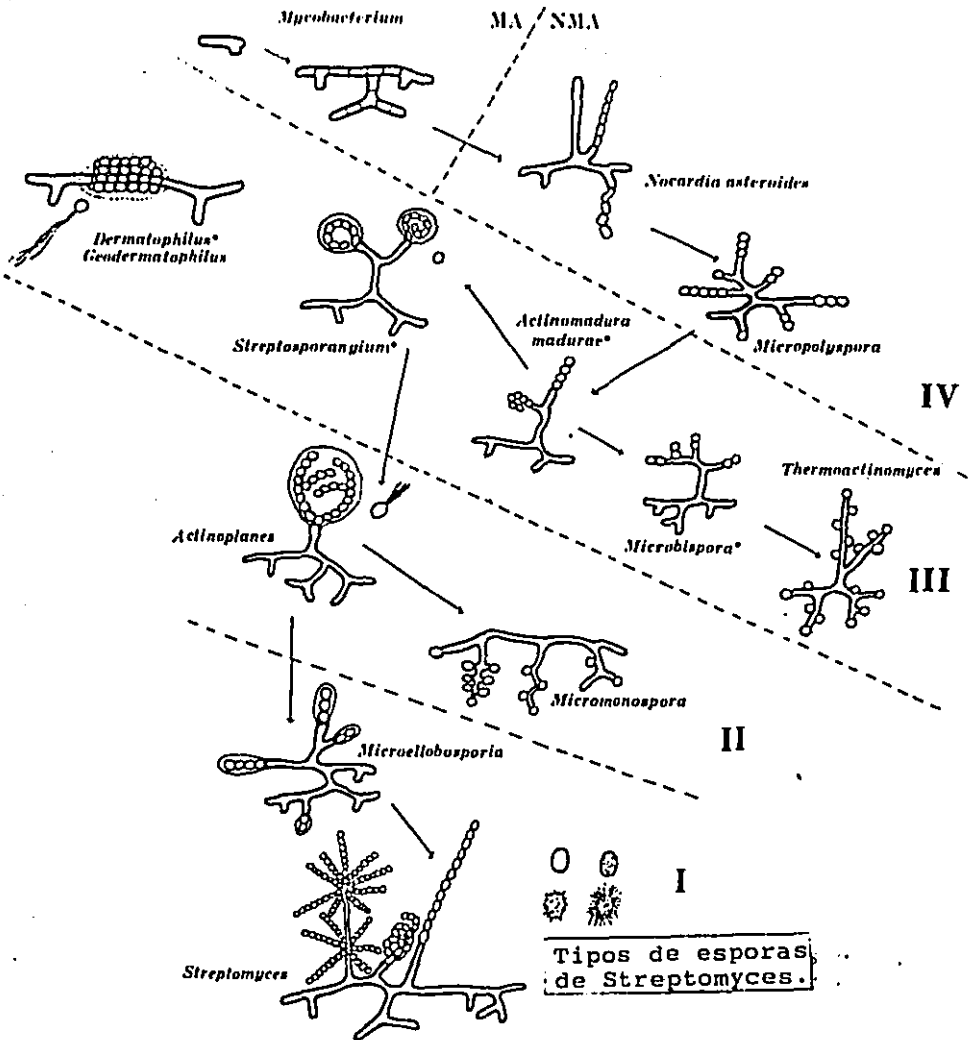
CICLO DE VIDA DE UN STREPTOMYCES.

El micelio primario y secundario se han separado por simplificación del esquema, ya que el último se origina dentro del primero.

(Waskman, Actinomicetos, Tomo I pag 75)

Esquema 2

ESQUEMA FILOGENETICO DE ALGUNOS ACTINOMICETOS AEROBIOS



Números romanos: Tipo de pared celular

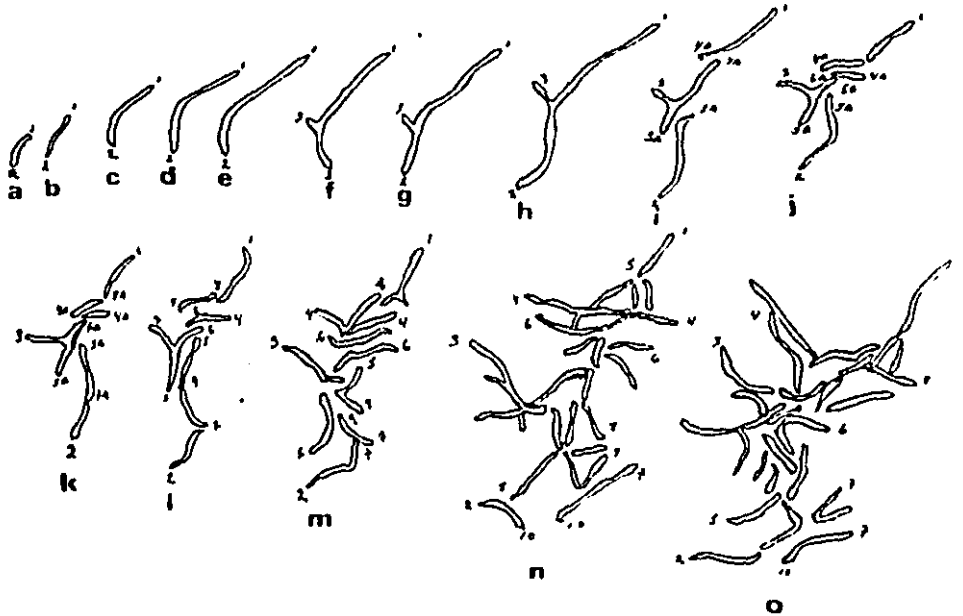
* = contiene madurosa

MA= contiene ácido micólico; NMA= contiene ácido Nocardomicólico

Reproducido Handbook of microbiology (Lechevalier)

Esquema 5

ACTINOMICETOS

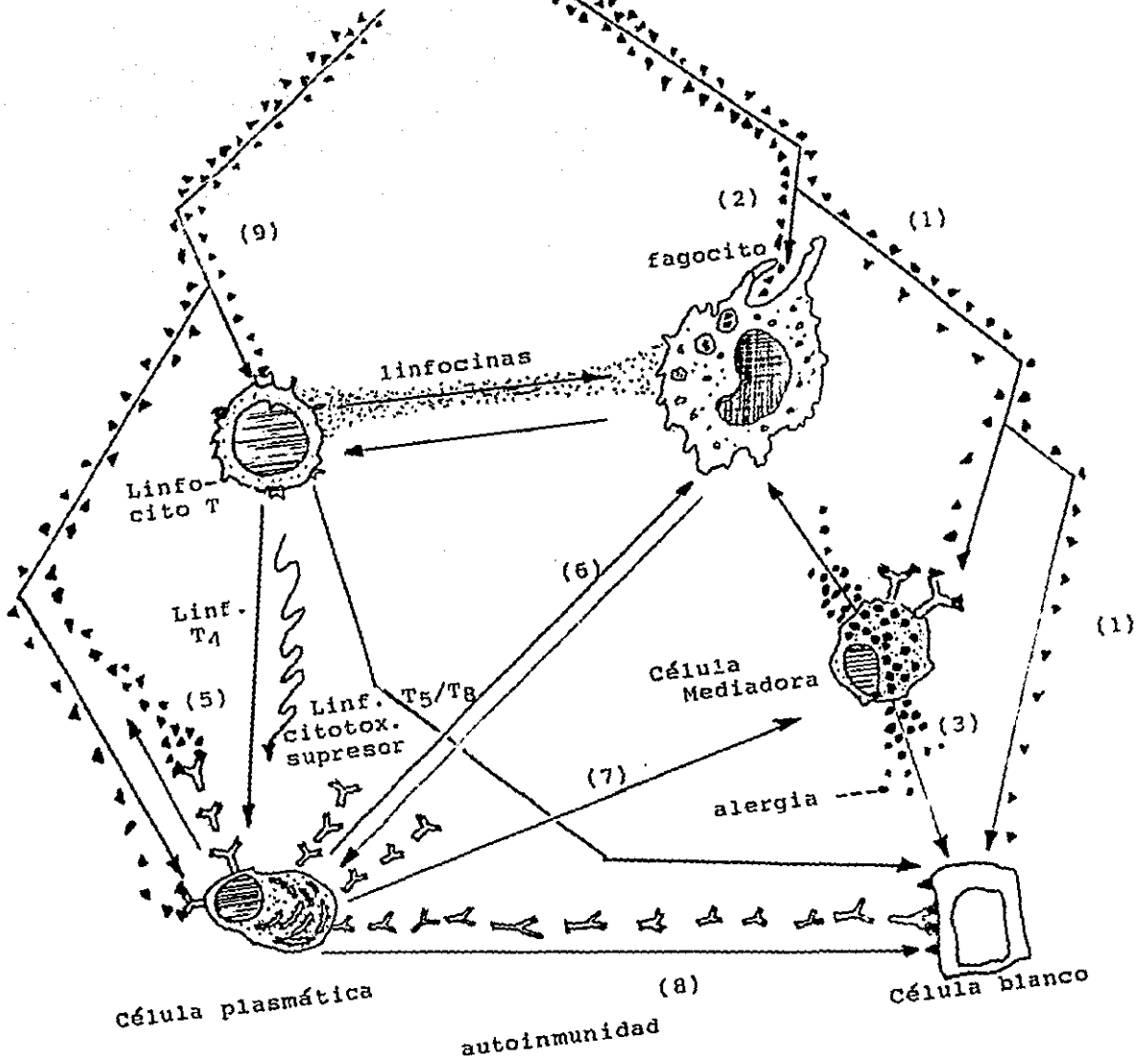


N. opaca (*N. erythropolis*), el esquema muestra la forma en que se ramifica, en un medio de agar -glicerol; el primer dibujo es a las 10 hrs. de incubación; los demás tienen una hora de intervalo

(Tomado de Waskman, : Actinomicetos, VolIII pag.50)

Esquema 4

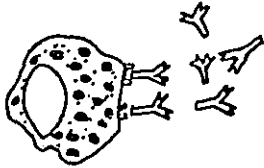
AMBIENTE



RESPUESTA INMUNITARIA
(Bellanti, Immunologia)

Esquema 6

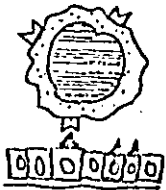
RESPUESTAS DE ANTICUERPOS
Y CELULAS MEDIADORAS



RESULTADO DE ESTA
INTERACCION ES LA
LIBERACION DE
MEDIADORES.



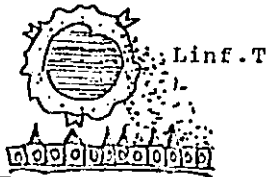
LINFOCITOTOXICIDAD
DIRECTA



Células Blanco

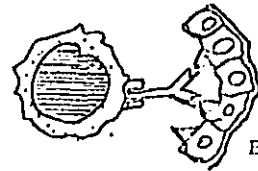
célula t, célula NK
y macrófago activa-
do

ELABORACION
DE CITOTOXINA



Células Blanco

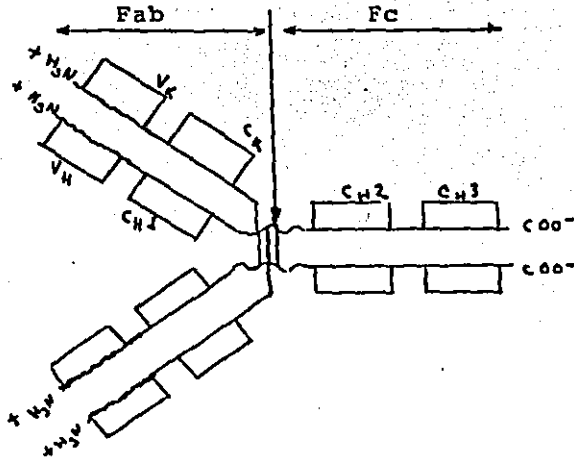
CITOTOXICIDAD CELULAR
DEPENDIENTE DE ANTICUERPO
(ADCC)



Célula K

C I T O T O X I C I D A D

Esquema 7



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE Inmunoglobulina G.

INMUNOGLOBULINAS

IgM

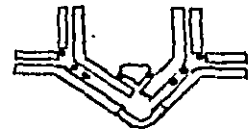
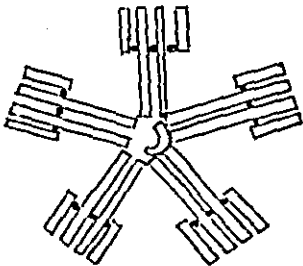
Componente secretor

IgA

Cadena pesada

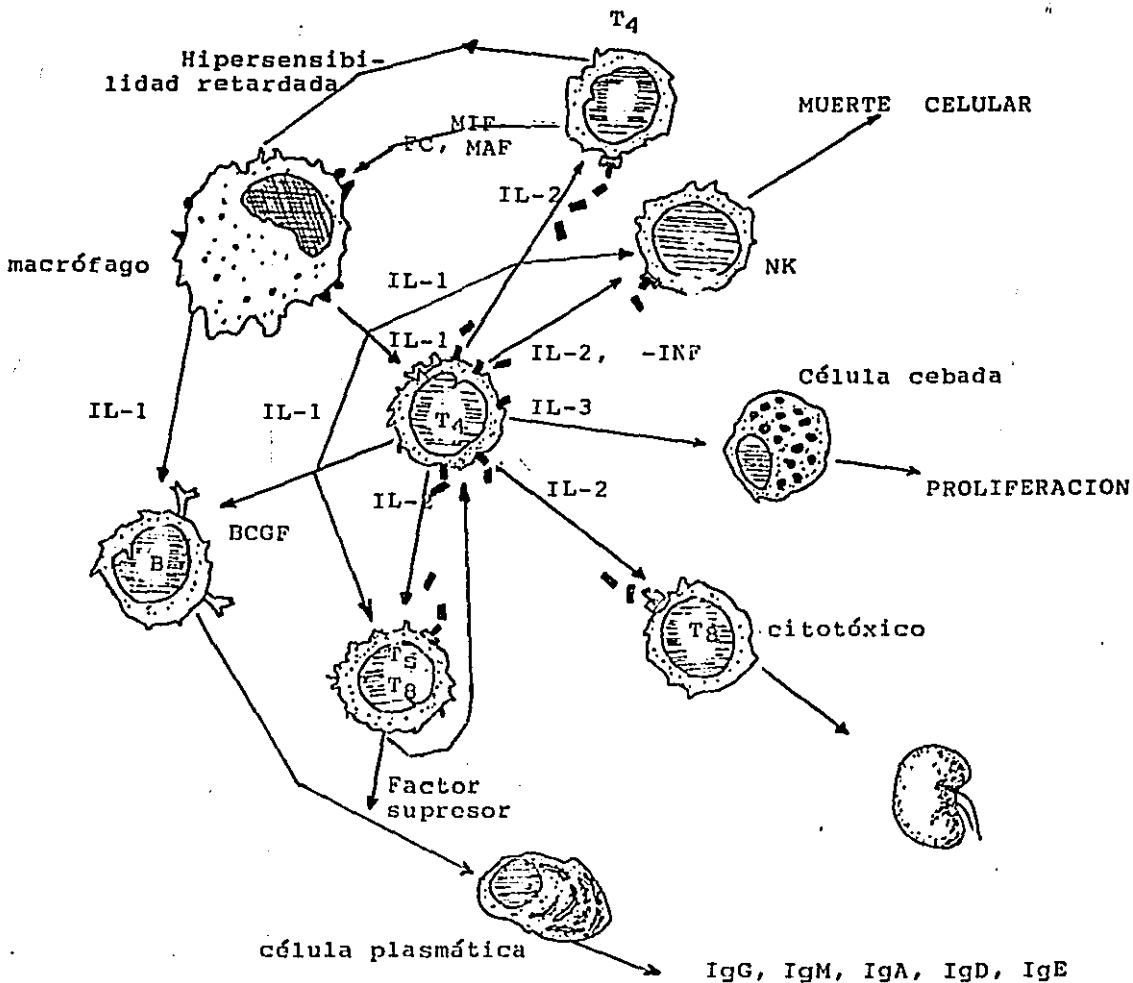
Cadena ligera

Cadena J



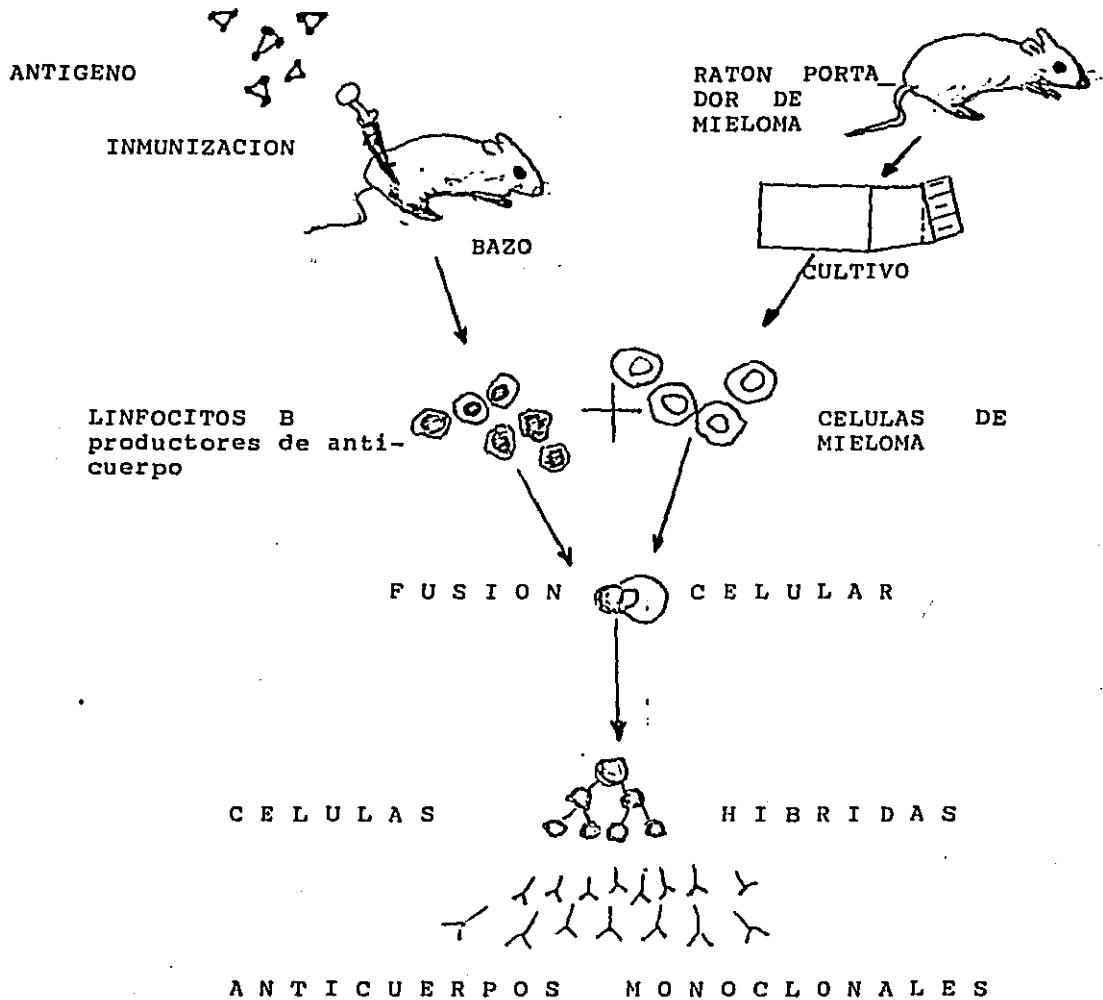
IgA secretora.

Esquema 8



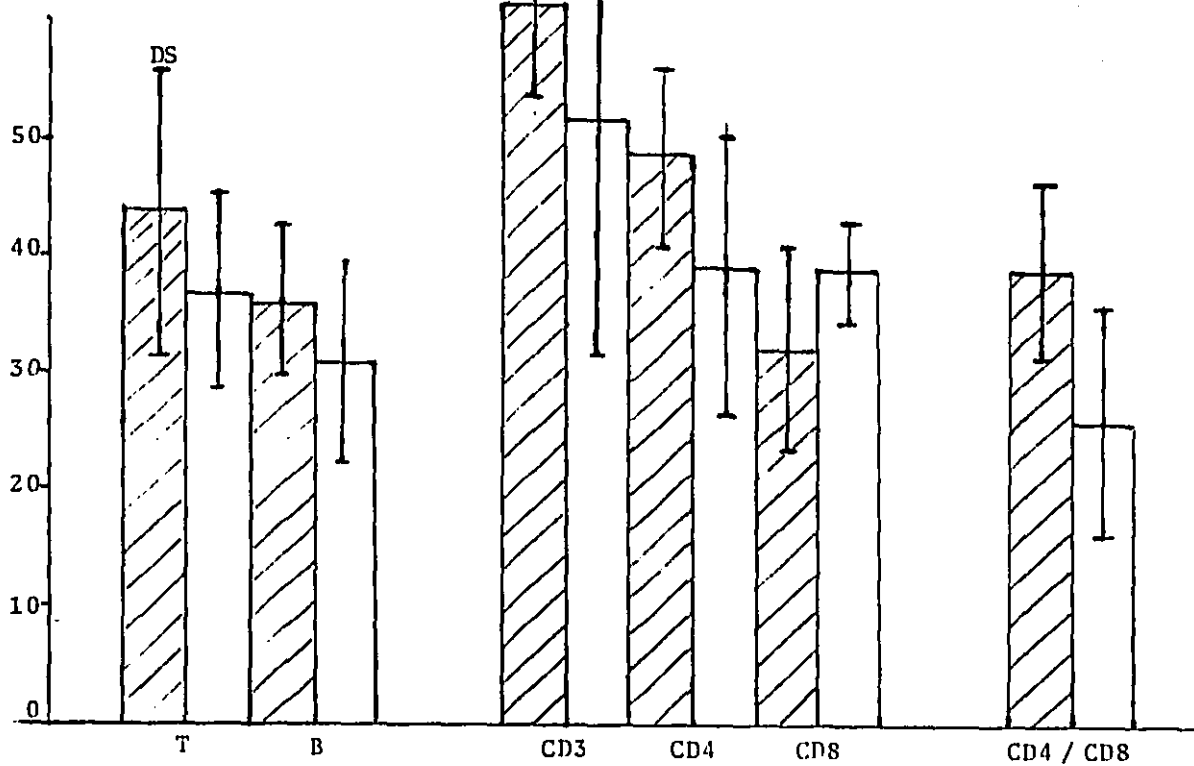
PAPEL CENTRAL DE LA CELULA T EN LA RED INMUNOREGULADORA.

Esquema 9





REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA TECNICA PARA PRODUCIR ANTICUERPOS MONOCLONALES

\bar{x} 60



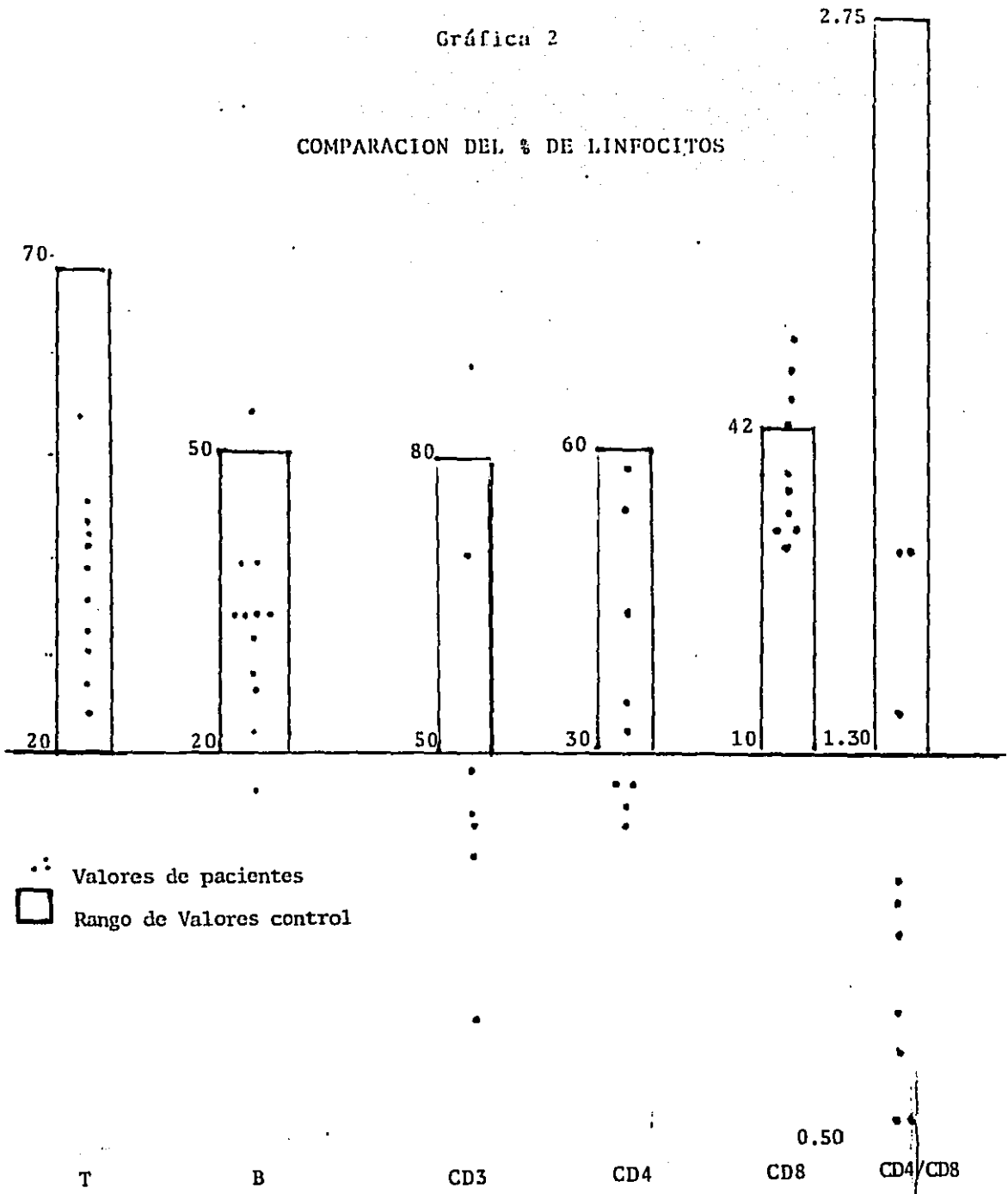
COMPARACION DE \bar{x} Y DS

 Control
 Pacientes

Gráfica 1

Gráfica 2

COMPARACION DEL % DE LINFOCITOS



••• Valores de pacientes
□ Rango de Valores control

DISTRIBUCION DE LOS AGENTES ETIOLOGICOS EN
RELACION A LA PRECIPITACION PLUVIAL

La gran mayoría de los micetomas ocurren en áreas con precipitación pluvial de 50-1000mm por año.

N. asteroides	
N. brasiliensis	Prevalecen
A. boydii	1,000-2,000 mm X año
(Pero existen en áreas semi-áridas, calientes y húmedas de -- Africa, América y Asia).	
S. somaliensis	50-250 mm X año
área seca, árida	
(Pero se ha encontrado en México con una precipitación de 500- 1,000, se considera especie Africana)	
Madurella mycetomi	250-500 mm X año
Area tropical de Africa e India	
Leptosphaeria senegalensis	La misma que M. micetomi
Pyrenochaeta romeroi, (Se ha encontrado en sudamérica y Sene-- gal).	
Neotestudina rosatti	50-500 mm X año
(Sólo se ha aislado en Somalia)	
A. pelleteri	250-1,000 mm X año
Aspergillus nidulans	50-500 mm X año
Acremonium: Cosmopolita	
Curvularia lunata:	50-500 mm X año
(Sólo 2 casos: 1 en Dakar (Africa), otro en Sudán.	

Tabla 1

FAMILIA ACTINOMYCETACEAE*

ORGANISMO	HABITAT	ENFERMEDAD
Actinomyce bovis	Ganado	Actinomicosis
eriksoniii	hombre	Abscesos pulmonares y subcutáneos
humiferus	tierra	Ninguna
Israelli	boca, dientes amígdalas	Actinomicosis, canali- tis lagrimal
Naeslundii	boca, amígdalas	Actinomicosis
Odontolyticus	caries denta- les humanas	Ninguna
Suis	cerdo	Actinomicosis mamaria del cerdo
viscosus	humano: dien- tes	Enfermedad periodon- tal
Arachnia propionica	Tejidos huma- nos	Actinomicosis, canali- culitis lagrimal
Bacterionema matruchotii	Boca de humano y primates	Ninguna
Bifidobacterium bifidum	Heces fecales de lactantes y adultos, heces de rata	Ninguna
Rothia dentocariosa	Boca humano	Ninguna

*(Handbook of Microbiology, Lechevalier, pág. 214).

ESPECIES IMPORTANTES DE ACTINOMICETOS AEROBIOS

ORGANISMO	IMPORTANCIA
STREPTOMYCES	
antibioticus	Producción de actomicina
aureofaciens	Producción de clorotetraciclina y tetraciclina
erythreus	" de eritromicina
fradine	" de neomicina
griseus	" de estreptomycinina, cicloheximida y cancidina
nodosus	Producción de anfotericina B
noursei	Producción de nistatina
rimosus	Producción de oxytetraciclina
somaliensis	MICETOMA
venezuelae	Producción de cloranfenicol
MICROMONOSPORA	
echinospora	Producción de gentamicina
purpurea	Producción de gentamicina
ACTINOMADURA	
madurae	MICETOMA
pelletieri	MICETOMA
THERMOACTINOMYCES	
vulgaris	Causa Neumonía (pulmón del granjero)
DERMATOPHILUS	
congolensis	Causa estreptotricosis en animales queratolisis plantar (humano)
MYCOBACTERIUM	
avium	Tuberculosis
bovis	Tuberculosis
farcinicum	Farcinia bovina
fortuitum	Abscesos (en humanos)
kansaii	Tuberculosis
marinum	Micobacteriosis (piel)
ulcerans	Micobacteriosis (piel)
leprae	Lepra
tuberculosis	Tuberculosis
NOCARDIA	
asteroides	MICETOMA, abscesos, Nocardiosis
brasiliensis	MICETOMA, Enf. pulmonar, diseminada
cavie	MICETOMA
farcinica	Mycobacterium farcinicum
MYCROPOLYSPORA	
facni	Neumonía (pulmón del granjero)

CRITERIOS DE DIFERENCIACION DE NOCARDIA Y STREPTOMICES

(Gordon, 1966 y Mariat, 1962)

Propiedad:	N.asteroides	N.cavie	N.bras.	A.maduræ	A.pelleteri	S.somaliensis
Acido alcohol resistencia	+	+	+	-	-	-
Descomposición de						
caseína	-	-	+	+	+	+
hipoxantina	-	+	+	+	+	-
tirosina	+	-	+	+	+	+
urea	+	+	+	-	-	-
xantina	-	+	-	-	-	-
Utilización de parafina	+	+	+	-	-	-
Sobrevivencia a 50°C durante 8 hrs.	+	+	-	+	+	+
Nitrito a partir de nitrato	+	+	+	+	+	-
Resistencia a la lisozima	+	+	+	+	-	-
Hidrólisis de:						
Aesculin	+	+	+	+	-	-
gelatina	-	-	+	+	+	+
Formación de ácido a partir de:						
Adonitol	-	-	-	+	-	-
Arabinosa	-	-	-	+	-	-
Glucosa	+	+	+	+	+	+
Inositol	-	+	+	+	-	-
Manitol	-	+	+	+	+	-
Ramnosa	+	+	-	+	-	-

+ = Positivo; - = negativo; + = positivo la mayoría de cepas; + = negativo la mayoría de las cepas.

Tabla 4

MITOGENOS DE LINFOCITOS

CELULA ESTIMULADA

Aglutinina de germen de trigo	T
Concavalina A	T
Lentil lectina	T
Helik pomata	T
Fitoheماغلوتينينا	T (B)
Fitolaca	T, B
Endotoxina de Escherichia coli	B
Lipopolisacárido	B

REACCIONES ANTIGENO-ANTICUERPO.

Efectos Benéficos

Precipitación

Hemaglutinación, leucoaglutinación, aglutinación bacteriana

Lisis bacteriana, hemólisis
QuimiotaxiaFagocitosis
Alteración de permeabilidad
Inmunidad antibacteriana
Neutralización de toxina
Neutralización viral
CitotrópicasEfectos perjudiciales

Lupus Eritematoso, Glomerulonefritis

Reacciones de transfusión, hemolítica y no hemolítica

Reacciones citolíticas graves.
La deficiencia aumenta la susceptibilidad para infecciones

Edema

Enfermedades alérgicas

PRODUCTOS DE LINFOCITOS ACTIVADOS

- Mediadores que afectan macrófagos:
 - Factor inhibidor de migración (MIF)
 - Factor activador de macrófago
 - Factor de agregación de macrófagos
 - Factor quimiotáctico de macrófagos
 - Mif dependiente de antígeno

- Mediadores que afectan leucocitos neutrófilos
 - Factor quimiotáctico
 - Factor inhibidor leucocitario (LIF)

- Mediadores que afectan linfocitos
 - Factores mitógenos (Interleucina-2)
 - Factores que estimulan el anticuerpo
 - Factores que suprimen el anticuerpo
 - Factor quimiotáctico

- Mediadores que afectan eosinófilos
 - Factor quimiotáctico
 - Factor estimulante de migración

- Mediadores que afectan basófilos (células cebadas)
 - Factor de aumento quimiotáctico
 - Factor liberador de histamina
 - Interleucina-3

- Otras células
 - Factores citotóxicos: linfotoxina
 - Factores inhibidores del crecimiento
 - . Factor inhibidor clonal
 - . Factor inhibidor de proliferación

Factor de fijación de inmunoglobulina

Factor de reacción cutánea
Interferon

Inmunoglobulina

Actividad procoagulante

PACIENTES DE NICETOMA POR N. BRASILIENSIS
(Octubre-1987)

NOMBRE	EDAD	SEXO	ORIGEN	OCCUPACION	TIPOGRAFIA	OSEAS	EVOLUCION	EXP. No. Micol.	FECHA 1a. consulta	TRATAMIENTO	RESULTADO	CLASIFICACION
1. J.G.	12	M	Gro. Coyuca	Escolar	Tobillo I	no	2 años	22258-86 Mic.532-86	14-VII-86	TMF/SMX DDS	Curación	Localizado
2. E.C.S.	34	F	Nor. Yautepec	Hogar	Pierna I	no	8 años	12759-81 Mic.262-81	27-IV-81	Rimfa, DDS TMF/SMX, Clot. amikacina	Resistente	Localizado Resistente
3. T.O.J.	28	M	Nor. Miacatlán	Implendo	Lumbar D.	no	12 años	14924-85 Mic.366-85	14-V-85	TMF/SMX, DDS	Mejoría	Localizado
4. B.C.C.	44	M	Ver. Zaragoza	Campeño	Flanco lat. I Fosa iliaca I Muslo izq.	no	5 años	31659-85	23-X-85	TMF/SMX, DDS Rifam, picina	Resistente	Diseminado Resistente
5. J.R.M.	56	M	Méx. Maniaco	Campeño	Pierna Der. Pie derecho	sí	13 años	18894-84 Mic.481-84	19-VI-84	TMF/SMX, DDS Rifam, Strep.	Resistente	Localizado Resistente
6. G.L.V.	23	M	Nor. Zacatepec	Campeño	Tobillo Izq.	sí	11 años	26381-87	3-VIII-87	TMF/SMX, DDS	Mejoría	Localizado
7. P.L.N.	23	M	Puebla	Empleado aeromodelos	Fosa iliaca derecha	no	7 años	35618-86 Mic.829-86	2-X-86	TMF/SMX, DDS	Mejoría	Minimicetoma
8. M.H.C.	64	M	Méx. Tlatlaya	Campeño	Muslo Izq.	no	16 años	36524-86 Mic.845-86	27-X-86	TMF/SMX, DDS	Curación	Localizado
9. F.O.C.	49	M	San Luis Potosí	Jornalero	Muslo izq.	sí	17 años	4449-87 Mic.80-87	9-II-87	TMF/SMX, DDS Rifam	Mejoría	Localizado
10. F.H.H.	23	M	S.L.P.	Campeño	Glúteo Izq.	no	4 años	38910-84 Mic.100-87	4-XII-84	TMF/SMX, DDS Estr.	Resistente	Localizado Resistente
11. N.G.R.	72	M	Oaxaca Chilacuaya	Comerciante	Pie izq.	sí	20 años	4834-87	11-II-87	TMF/SMX, DDS Estr. Rifam.	Resistente	Localizado
12. E.G.	17	F	Ver. Papantla	Hogar	Rodilla izq.	no	7 años	8134-87	11-III-87	TMF/SMX, DDS	Mejoría	Localizado

Tabla 7

CLASIFICACION CLINICA DE PACIENTES DE MICETOMA
POR NOCARDIA BRASILIENSIS

- I. MICETOMA LOCALIZADO: 10 casos
- II. MICETOMA DISEMINADO: 1 caso
- III. MINIMICETOMA: 1 "

CLASIFICACION SEGUN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- I. PACIENTES CON BUENA RESPUESTA
 - Micetoma Localizado : 6 casos
 - Minimicetoma : 1 caso

- II. PACIENTES RESISTENTES
 - Micetoma Localizado: 4 casos
 - Micetoma diseminado: 1 caso

PACIENTES DE MICETOMA POR NOCARDIA BRASILIENSIS

SEXO: femenino 2/10 masculino

EDAD: rango 12-72 años

\bar{X} = 37

EDAD PROBABLE

DE ADQUISICION: rango: 10-52 años

\bar{X} = 27

TIEMPO DE EVOLUCION:

rango: 1-20 años

\bar{X} = 9

TOPOGRAFIA:

extremidades inferiores: 8/12 casos

tronco: 4/12 casos

OCUPACION:

campesinos: 7 casos

hogar: 2 "

escolar: 1 "

empleados: 2 "

comerciante: 1 "

PRESENCIA DE LESIONES OSEAS: 4/12 casos

TIEMPO DE TRATAMIENTO EN

EL C.D.P.: rango: 0.5-7 años

\bar{X} = 2.4 años

EVALUACION CLINICA DE PACIENTES DE MICETOMA

(Agosto 1988)

No.	NOMBRE	CLASIFICACION	RESULTADO
1	I.G.	Localizado	Curación
2	E.C.S.	Localizado Resistente	Mejoría, con último esquema de Tx: TMP/SMX, DDS, Estrep. (fístulas cerradas, estudio micológico - negativo) (27-V-88).
3	T.O.J.	Localizado	MEJORIA, última cita 28-mayo-1987.
4	B.C.C.	Diseminado Resistente	Ultima cita marzo 1987 -- examen directo mic. +
5	J.R.M.	Localizado Resistente	Mejoría (disminución de vol. deambulacion ha mejorado). Desnutrición severa.
6	G.L.V.	Localizado	Buena evolución. 24-VI-88 Est. mic. negativo.
7	P.L.M.	Minimicetoma	Mejoría, última cita III-87.
8	M.H.C.	Localizado	Curación.
9	F.O.C.	Localizado	Mejoría con Tx de Estrep. Ex. mic. 7-VI-88, positivo.
10	F.H.H.	Localizado Resistente	Mejoría con Kelfiprim
11	N.G.R.	Localizado Resistente	Mejoría franca, con esquema de Estrep. Ex. mic.: positivo. 8-VIII-88.
12	E.G.	Localizado	Mejoría (fístulas cerradas) última consulta: Nov. 1987.

Tabla 10

PACIENTES DE MICETOMA POR NOCARDIA BRASILIENSIS

No.	NOMBRE	Leuc./mm ³	D i f e r e n c i a l				
			Neutro.	Linf.	Mono.	Eosin.	Basof.
1	J.G.	7.650	55	38	4	3	0
2	E.G.S.	5,250	58	40	4	0	0
3	T.O.J.	5,250	53	38	8	2	0
4	B.C.C.	4,550	67	31	2	0	0
5	J.R.M.	5,800	76	21	2	1	0
6	G.L.V.	5,200	69	30	1	0	0
7	P.L.M.	5,200	65	28	7	1	0
8	M.H.C.	4,600	71	27	1	1	0
9	F.O.C.	9.300	72	25	3	0	0
10	F.H.H.	6,200	68	21	1	2	0
11	N.G.R.	6,700	75	23.	1	1	0
12	E.G.	6,400	66	28	5	1	0

Leuc/mm³: X=5,972 valores normales: 5,000-10,000 C.D.P.
 DS 1,436.72; rango: 4,550-9,300
 Neutrofilos: X=66; DS 7.8 rango 53-76 valor Normal: 50-70%
 Linfocitos : X=29 DS 6.8 rango 21-40 valor normal: 24-38%
 Monocitos : X=3 DS 2.4 rango 1- 8 valor normal: 4- 9%
 Eosinofilos: X=1 DS 0.9 rango 0- 3 valor normal: 2-4 %
 Basófilos : X=0 valor normal: 0-1 %

Tabla 11

PACIENTES CON MICETOMA*

No.	NOMBRE	T	B	CLASIFICACION
1	J.G.	27	26	Localizado
2	E.G.S.	54	22	Localizado, Resistente
3	T.O.J.	45	27	Localizado
4	B.C.C.	42	54	Diseminado, Resistente
5	J.R.M.	30	31	Localizado, Resistente
6	G.L.V.	24	39	Localizado
7	P.L.M.	35	34	Minimicetoma
8	M.H.C.	32	16	Localizado
9	F.O.C.	38	34	Localizado
10	F.H.H.	34	34	Localizado, Resistente
11	R.G.N.	43	39	Localizado, Resistente
12	E.G.	41	34	Localizado

T: \bar{x} = 37, D.S. 8.5 y rango 24-54; Normal 46-62%

B: \bar{x} = 32, D.S. 9.5 y rango 16-54; Normal 27-37%

*Linfocitos T y B por rosetas.

En las siguientes tablas la nomenclatura actual de los --
linfocitos es:

$$T_3 = CD3+$$

$$T_4 = CD4+$$

$$T_8 = CD8+$$

$$T_4/T_8 = CD4+/CD8+$$

PACIENTES CON MICETOMA

No.	NOMBRE	T ₃	T ₄	T ₈	T ₄ /T ₈	CLASIFICACION
1	J.G.	88	58	42	1.382	LOCALIZADO
2	E.C.S.	N.D.	34	34	1.00	LOCALIZADO, RESISTENTE
3	T.O.J.	N.D.	36	51	0.71	LOCALIZADO
4	B.C.C.	N.D.	54	32	1.70	DISEMINADO, RESISTENTE
5	J.R.M.	48	26	45	0.58	LOCALIZADO, RESISTENTE
6	G.L.V.	40	28	48	0.58	LOCALIZADO
7	P.L.M.	24	30	38	0.79	MINIMICETOMA
8	M.H.C.	44	30	32	0.94	LOCALIZADO
9	F.O.C.	70	58	34	1.70	LOCALIZADO
10	F.H.N.	N.D.	N.D.	N.D.	---	LOCALIZADO, RESISTENTE
11	R.G.N.	43	39	37	1.05	LOCALIZADO, RESISTENTE
12	E.G.	N.D.	N.D.	N.D.	---	LOCALIZADO

T₃ : Linfocitos T totales por anticuerpos monoclonales
 T₄ : Linfocitos T cooperadores por anticuerpos monoclonales.
 T₈ : Linfocitos T supresores por anticuerpos monoclonales
 T₃ : X = 51; D.S. 21.22; y rango 24-88; normal 54-79
 T₄ : X = 39; D.S. 12.614 y rango 26-58; normal 39-53
 T₈ : X = 39.3; D.S. 12.614 y rango 32-51; normal 25-35
 T₄/T₈ : X = 1.04; D.S. 0.4; y rango 0.58-1.7; normal 1.31-1.77

Tabla 13

CONTROLES SANOS

No.	T	B
1	40	30
2	48	38
3	58	41
4	44	42
5	68	40
6	56	34
7	32	42
8	40	34
9	46	27
10	20	22
11	40	50
12	39	36

T: \bar{X} = 44.25 DS 12,5 rango: 68-20 normal 46-62%

B: \bar{X} = 36.33 DS 7.58 rango: 50-22 normal 27-37%

*Linfocitos T y B por rosetas.

Valores normales: (Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Inmunología).

CONTROLES SANOS

No.	T ₃	T ₄	T ₈	T ₄ /T ₈
1	57	48	32	1.5
2	67	56	42	1.333
3	64	62	36	1.722
4	60	36	20	1.8
5	-	56	44	1.272
6	-	48	30	1.6
7	56	49	35	1.4
8	51	53	38	1.3947
9	62	43	30	1.433
10	78	62	44	1.409
11	59	44	28	1.571
12	72	33	12	2.75

T₃ : Linfocitos T totales por anticuerpos monoclonales

T₄ : Linfocitos T cooperadores, anticuerpos monoclonales

T₈ : Linfocitos T supresores por anticuerpos monoclonales

T₃ : $\bar{X} = 62.6$ DS=8 rango 51-78 *normal: 54-79

T₄ : $\bar{X} = 49.166$ DS=9.2 rango 33-62 normal: 39-53

T₈ : $\bar{X} = 32.5833$ DS=9.5 rango 12-44 normal: 25-35

T₄/T₈ : $\bar{X} = 1.598$ DS=0.304 rango 1.27-2.75 normal: 1.31-1.77

*Instituto Politécnico Nacional.

PACIENTES CON MICETOMA

Intradermorreacciones*

No.	NOMBRE	ANTIGENO				CLASIFICACION
		trico	ppd	con	var	
1	J.G.	Neg	neg	neg	neg	Localizado
2	E.C.S.	10x9	8x8	neg	9x7	Localizado, Resistente
3	T.O.J.	6x6	5x5	neg	7x8	Localizado
4	B.C.C.	neg	neg	neg	neg	Diseminado, Resistente
5	J.R.M.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Localizado, Resistente
6	G.L.V.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Localizado
7	P.L.M.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Minimicetoma
8	M.H.C.	neg	10x10	neg	10x10	Localizado
9	F.O.C.	6x6	9x9	neg	8x8	Localizado
10	F.H.H.	8x8	5x5	neg	5x5	Localizado, Resistente
11	N.G.R.	5x5	6x5	neg	7x7	Localizado, Resistente
12	E.G.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Localizado
		+5/8	+6/8	-8/8	+6/8	
		62%	75%	100%	75%	

*Leídas a las 48hrs. se considera positivo, cuando es al menos 5x5 mm. de induración.

COMPARACION DE LINFOCITOS DE PACIENTES DE MICETOMA
Y EL GRUPO CONTROL
PRUEBA DE MANN WHITNEY

HIPOTESIS FORMULADA EN CADA PRUEBA:

H o : Las poblaciones tienen idéntica distribución .

H a : Las poblaciones difieren con respecto a su distribu
ción.

Linfocitos	ESTADISTICO T	PUNTOS CRITICOS		Hipótesis Aceptada
		W.05/2	W1-.05/2	
T	99.5	38	106	Ho
B	96	38	106	Ho
T ₃	52	15	55	Ho
T ₄	87.5	30	90	Ho
T ₈	85	30	90	Ho
T ₄ /T ₈	100	30	90	Ha

Tabla 17

INTERVALOS DE CONFIANZA (80%)
CON BASE A TCHEBYSHEFF

Linfocitos	Control			Pacientes		
	\bar{X}	L.I.	I.S.	\bar{X}	L.I.	L.S.
T	44.25	16.25	72	37.08	18.28	55.8
B	36.33	19.43	53.23	32.5	11.1	53.9
CD3+	62.6	44.8	80.4	51	3.6	98.4
CD4+	49.16	39.9	58.4	39.3	11.21	54.59
CD8+	32.58	11.18	53.98	39.3	24.01	54.59
CD4+/CD8+	1.598	0.718	2.478	1.94	0.11	1.97

L.I. = Límite Inferior

L.S. = Límite Superior

En esta tabla podemos comparar los intervalos de confianza entre la población control y los pacientes.

Se aprecia el gran tamaño de los intervalos, lo cual resulta de la gran dispersión de nuestros resultados, así como - comparativamente apreciamos la tendencia de distribución inferior de los CD3+, CD4+, de la relación CD4+/CD8+ y el aumento de la CD8+.