

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

26

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

2es.

"DETERMINACION DE HORMONAS SEXUALES ESTEROIDEAS EN PACIENTES CON MICETOMA POR NOCARDIA BRASILIENSIS Y ACTINOMADURA MADURAE".

TESIS DE POSTGRADO

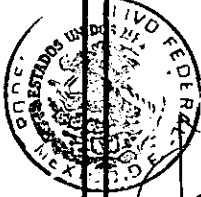
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. TERESA RAMIREZ TAMAYO

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS: M. EN C. ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO  
ASESOR EXTERNO: DRA. ELENA ZAMBRANO GONZALEZ.  
JEFE DE SERVICIO: DRA. GLADYS LEON DORANTES.  
PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:  
DRA. GLADYS LEON D.

HGM

Organismo Descentralizado

268823

MEXICO, D. F. 1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

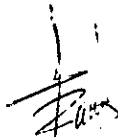
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

**DETERMINACION DE HORMONAS SEXUALES ESTEROIDEAS EN  
PACIENTES CON MICETOMA POR *NOCARDIA BRASILIENSIS* Y  
*ACTINOMADURA MADURAE***

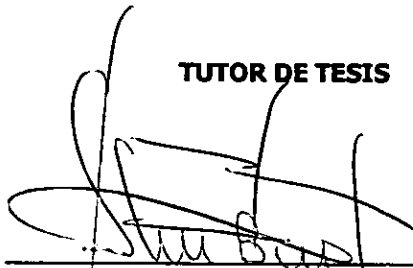
**AUTOR**



---

**Dra. Teresa Ramírez Tamayo**  
Residente de Dermatología.

**TUTOR DE TESIS**



---

**M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo**  
Investigador Titular. Servicio de Dermatología.

**Profesor titular**

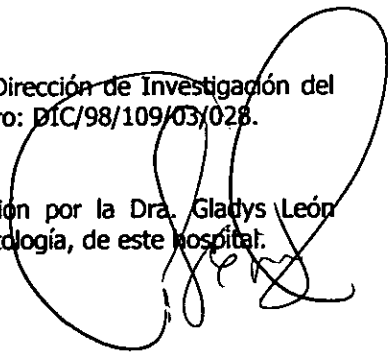


---

**Dra. Gladys León Dorantes**  
Jefe de Servicio de Dermatología.

Tesis que fue revisada y registrada en la Dirección de Investigación del Hospital General de México, con número de registro: DIC/98/109/03/028.

Fue revisada y aprobada para su impresión por la Dra. Gladys León Dorantes, Jefe de Servicio de la Unidad de Dermatología, de este hospital.

A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the text of the second paragraph. The signature is highly cursive and difficult to read, but it appears to be the name of the reviewer mentioned in the text.

**Dedicatoria:**

A mis padres, hermanos y a mi esposo.

## **Agradecimientos:**

Este trabajo de tesis representa un trabajo de grupo, sin el cual no hubiese sido posible su término. Nuestro agradecimiento muy en particular a la Dra. Elena Zambrano, por el trabajo experimental en el Instituto Nacional de la Nutrición SZ, del depto. de Biología de la Reproducción, así como la donación de los reactivos del mismo por la Organización Mundial de la Salud.

Asimismo agradecemos por la ayuda desinteresada del Dr. Roberto Arenas, del Servicio de Micología del Hospital General Manuel "Gea González" y al Dr. Juan José Salazar de Centro Dermatológico Guanajuatense; y por el apoyo, ayuda y enseñanza al Dr. Alexandro Bonifaz.

### **A mis maestros:**

Dr. Amado Saúl, Dr. Enrique Peyro, Dr. Rafael Andrade y Dra. Patricia Mercadillo, por su paciencia, apoyo incondicionado, dedicación, y enseñanzas invaluable en mi formación profesional y personal, de lo que siento muy afortunada.

Y en especial al Dr Jorge Peniche por su valiosa influencia y dedicación a lo largo de mi carrera profesional.

A la Dra. Gladys León por el apoyo, orientación, paciencia y enseñanza diaria; e indispensable para la conclusión de esta tesis.

### **A los doctores:**

Ivonne Arellano, Amelia Peniche, Olga Isunza, Esperanza Martínez, Griselda Montes de Oca, Antonio Sanabria, y Fernando Blancas, por su disposición desinteresada, calidad humana, e invaluable participación en mi formación académica.

Al Dr. Eugenio Carrasco agradezco además su invaluable apoyo en cualquier circunstancia y por la confianza brindada.

### **A mi familia:**

Pues sin el apoyo, comprensión y cariño de mis padres y hermanos sería imposible salir adelante.

### **A mi esposo:**

Por la disposición, apoyo, y cariño mostrado en todo momento.

## INDICE

<b>I</b>	<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>III</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	
	<b>Generalidades del micetoma</b>	<b>4</b>
	Definición	4
	Historia	4
	Aspectos epidemiológicos	5
	Frecuencia	5
	Etiología	6
	Patogénesis	6
	Características clínicas	7
	Diagnóstico	8
	Tratamiento	9
	<b>Generalidades de las hormonas</b>	<b>11</b>
	Hormonas esteroideas	12
	Receptores hormonales	13
	Biosíntesis de hormonas esteroideas	14
	Andrógenos	14
	Biosíntesis de los estrógenos	17
	Ciclo menstrual	20
	Mecanismo de regulación hormonal	21
	Evidencia de receptores hormonales en hongo	22
<b>IV</b>	<b>ENSAYO CLINICO</b>	
	Justificación	25
	Objetivos	26
	Hipótesis	27
	Diseño	28
	Material y métodos	
	Criterios de inclusión y exclusión	29
	Procedimiento	31
	Cumplimiento de las responsabilidades éticas	39
<b>V</b>	<b>Discusión de resultados</b>	<b>40</b>
<b>VII</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>52</b>
<b>VIII</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>53</b>
	<b>Anexo 1 Tablas.</b>	
	<b>Anexo 2 Gáficas.</b>	

## II INTRODUCCION

---

El micetoma es un síndrome anatomoclínico causado por la inoculación traumática exógena de hongos y actinomicetos; que afectan la piel, tejido celular subcutáneo, a menudo huesos y en ocasiones vísceras; caracterizado por aumento de volumen de la zona afectada, deformación y fístulas que drenan exudado seroso o purulento en el que se encuentra el parásito formando "granos".

Los hongos y actinomicetos causales del micetoma se han aislado de la naturaleza donde habitan como saprófitos en la tierra, *destritus* vegetales, madera, diversas plantas, en especial las casias (espinas). La enfermedad también puede transmitirse por la picadura de animales contaminados con la tierra. La vía de entrada es cutánea a través de alguna solución de continuidad; lo que explica la topografía de predilección en las extremidades inferiores.

Los agentes etiológicos del micetoma están divididos en actinomicetos o bacterias filamentosas responsables del 95% de los casos de micetoma en nuestro país y eumicetos u hongos verdaderos en el 5% de los casos.

Es una entidad propia de los campesinos, aunque no exclusiva. Su frecuencia mayor en varones (5:1) puede ser explicada por la ocupación pero no así el que ocurra muy rara vez durante la infancia o bien que se exacerbe durante el embarazo. Lo anterior hace pensar en un factor hormonal involucrado en su presentación. Tal es el caso de lo observado con los micetomas por *Actinmadura madurae* que se presentan más frecuentemente en el sexo femenino.



Actualmente no existen estudios en humanos que asocien el desarrollo de micetoma con hormonas en especial las sexuales y gonadotropinas hipofisarias.

Debido a que hay un claro predominio por género del micetoma dependiendo del agente etiológico, el presente estudio tiene por objeto observar las diferencias de la enfermedad causada por *Nocardia brasiliensis* y *Actinmadura madurae* con respecto a los valores séricos de hormonas sexuales y gonadotropinas hipofisarias.

### **III MARCO TEORICO**

---

#### **GENERALIDADES DEL MICETOMA**

##### **DEFINICION**

El micetoma es una enfermedad granulomatosa crónica, que afecta la piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo y en ocasiones huesos y otros órganos adyacentes<sup>1</sup>. Es ocasionada por actinomicetos y hongos verdaderos, caracterizada por la deformación de la región anatómica involucrada, con aumento de volumen y presencia de numerosas lesiones de aspecto nodular y trayectos fistulosos a través de los cuales drena exudado seropurulento en donde se encuentran los "granos" que son las colonias y filamentos de los agentes causales<sup>2,3</sup>. El agente etiológico es inoculado por pequeños traumatismos y la enfermedad es de curso crónico<sup>1, 3,4,5</sup>.

##### **HISTORIA**

El micetoma constituye un síndrome que ha sido estudiado desde que Guill en 1832 lo describió por primera vez en Madura, India y lo denominó "tumor de pie". En 1846 Colebrook introdujo otro término "Pie de Madura" para este mismo padecimiento y en 1860 H. Vandyke Carter encontró la causa determinante de dicho proceso: un hongo, y acuñó la denominación de micetoma<sup>2</sup>. Pinoy en 1913, subdividió los micetomas en 2 grupos: aquellos causados por bacterias filamentosas o grupo de actinomicetos y los causados por eumicetos u hongos verdaderos<sup>1</sup>.

## ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La enfermedad es más frecuente en lugares con clima cálido con abundante precipitación pluvial, excepto para aquellas áreas de Africa con clima cálido-seco en las cuales el micetoma es causado por *A. pelletieri*<sup>3</sup> Se ha reportado en América, Europa, Africa y Asia,<sup>8,9,10</sup>; la mayor parte de casos se encuentra cerca del trópico de Cáncer, entre las latitudes de 15° S y 30° N; los países más afectados son India, Sudán, Senegal, Somalia, Venezuela, México y otros países cercanos<sup>1</sup>. En México es una enfermedad relativamente común, y es considerada por algunos la más frecuente de las micosis profundas<sup>1,11,12,13</sup>.

## FRECUENCIA

El micetoma se presenta más en el sexo masculino en proporción de 5:1 cuando es causado por *N. brasiliensis*, mientras que cuando es causado por *A. madurae* la relación se invierte 2:1<sup>7,8,9</sup>. Es más común entre la segunda y cuarta década de la vida; es raro observarlo en niños, y se refiere en la literatura que cuando éstos llegan a la pubertad, quizá debido a cambios hormonales se agrava el cuadro clínico de manera dramática. En las mujeres con micetoma se exacerba la enfermedad durante el embarazo y mejora posterior al parto<sup>10,13</sup>. La mayoría de los autores consideran al micetoma una enfermedad ocupacional entre los campesinos, sin embargo, en un estudio realizado en Nuevo León, México se encontró una alta incidencia entre obreros y amas de casa, situación que se atribuye a su participación en las actividades del campo<sup>1,8,13</sup>. Es más frecuente observar el micetoma en áreas rurales entre los campesinos que trabajan la tierra de manera rudimentaria y que están expuestos a gran contaminación<sup>7,11</sup>. De cualquier forma un factor endócrino puede estar involucrado, pero faltan datos que lo apoyen<sup>3,11,12,13</sup>.

## ETIOLOGIA

El micetoma se divide en dos grupos de acuerdo al agente causal involucrado, que son: actinomietoma (causado por bacterias) y eumietoma (producido por hongos) <sup>11,12,14</sup>.

El predominio del agente etiológico es diferente de acuerdo a la localización geográfica. En México el 85% de los micetomas son causados por *N. brasiliensis*, seguido de *A. madurae*, *Streptomyces somaliensis*, *N. asteroides*, *A. pelletieri*, y *N. otitis-caviarum*. El resto son causados por eumietos, tales como *Madurella mycetomatis* y *M. grisea*; otras especies como *Acremonium sp.*, *Pseudoallescheria boydii* y *Fusarium sp* en raras ocasiones producen la enfermedad <sup>1,13,15,16</sup>.

## PATOGENESIS

Podemos ver que los siguientes factores van a estar involucrados en el establecimiento y desarrollo del micetoma:

1. Inóculo del microorganismo
2. Estado nutricional e inmunológico del paciente
3. **Factores hormonales.**

Por lo que respecta al primer punto, es fundamental que se presente una carga importante de esporas del microorganismo, se sabe por estudios *in vitro* que un inóculo pobre, hace que el sistema inmunológico erradique por completo la presencia del microorganismo. Como todo proceso infeccioso, las condiciones inmunológicas, particularmente de tipo celular, representan probablemente la

primera barrera defensiva para evitar el establecimiento del micetoma. El tercer punto de vista es el hormonal, siempre se ha marcado la importancia de éste, sin embargo, son pocos los estudios realizados, para conocer más a fondo su participación en el desarrollo y progreso del mismo. Se considera que se debe presentar un desequilibrio de las tres condiciones, para que los micetomas actinomicéticos se desarrollen <sup>12,13,14</sup>.

## CARACTERISTICAS CLINICAS

El micetoma puede afectar cualquier parte del cuerpo, sin embargo, se localiza principalmente en las extremidades inferiores, que constituyen los segmentos más directamente expuestos a la infección en un porcentaje del 70 al 75% de los casos. Frecuentemente presenta distribución asimétrica <sup>1,2,3,6,9,11</sup>. La localización torácica (micetoma del dorso), es muy importante por la gravedad que representa, pues aquí no se lesiona solamente el plano óseo, sino que trasciende más allá, afectando la médula espinal y puede alcanzar el sistema nervioso central <sup>3,12</sup>. Puede afectar el hueso, y se menciona que el periostio marca el pronóstico del padecimiento, pues si éste permanece indemne, la curación clínica y definitiva es muy factible. Por lo contrario, si ya ha sido invadido, disminuyen las posibilidades de recuperación completa del enfermo <sup>2</sup>. La invasión por contigüidad es característica de los micetomas, en particular de los causadas por *N. brasiliensis*. La infección usualmente se extiende a segmentos vecinos por lo que es raro encontrar afectadas bilateralmente las extremidades y cuando esto ocurre se atribuye generalmente, a dos inoculaciones por separado. Aún está en discusión la existencia de diseminación por las vías linfática o sanguínea <sup>3</sup>.

Las características clínicas de los micetomas varían con los diferentes microorganismos causales; por ejemplo, en los casos causados por *N. brasiliensis*, la piel tiene una gran inflamación granulomatosa con formación de fístulas por las que drena exudado seropurulento y tiende a ser más invasivo a planos subyacentes. En cambio, los causados por eumicetos y por *A. madurae* tienen menor inflamación, cantidad de fístulas; y generalmente con el tiempo se vuelven más fibrosos o globosos.<sup>7,8,12</sup>.

Las principales alteraciones anatómicas que descritas en el micetoma son:

En piel y tejido celular subcutáneo: granulomas con formación de fístulas, microabscesos, cambios en el color y fibrosis de la zona.

Músculos: miositis degenerativa.

Tendones: muestra pocas alteraciones debido a su resistencia.

Linfáticos: reacción inflamatoria, posible formación de émbolos por la presencia de granos.

Ganglios linfáticos: hipertrofia, son raras la metástasis.

Oseas: periostitis, osteólisis, osteofibrosis.

Nervios periféricos: alteraciones por esclerosis.<sup>7</sup>.

## **DIAGNOSTICO**

Las características clínicas son importantes para la realización del diagnóstico, acompañadas de una historia clínica completa. Es indispensable el estudio micológico del exudado seropurulento mediante examen directo con líquidos contrastantes como el lugol para la identificación del "grano", y la realización de cultivos, para los que regularmente se utilizan medios rutinarios de Agar-Sabouraud, con tiempos variables de crecimiento (10 a 20 días). Es

importante la identificación de cada género y especie. En los hongos verdaderos se hace por su macro y micromorfología; para los actinomicetos se requieren de pruebas bioquímicas. Es de fundamental apoyo el estudio histopatológico de la biopsia de piel, que permite la clasificación de los granos por su forma y características tintoriales. Para determinar el grado de afección ósea se requiere de estudios radiológicos <sup>3,5,7,12</sup>.

## **TRATAMIENTO**

No todos los micetomas responden al mismo tratamiento. Algunas drogas son más efectivas y otras tienen poca respuesta terapéutica. Esto depende del agente causal y del grado de invasión a diversas estructuras<sup>3</sup>. Los micetomas por actinomicetos responden con mayor facilidad a los tratamientos que los causados por eumicetos <sup>5</sup>.

Las sulfonamidas de lenta eliminación se utilizan con resultados satisfactorios. La combinación de trimetoprim con sulfametoxazol más diaminodifenil sulfona (DDS), actualmente representa una alternativa muy eficaz y bien tolerada por los pacientes, y el costo es menor que el de otros tratamientos, lo que permite que éstos puedan utilizarse por meses o años aún cuando los estudios de control lleguen a ser negativos <sup>1,3,4,12</sup>. Los pacientes deben ser monitorizados continuamente mientras se encuentren bajo estos tratamientos, que pueden ser suspendidos temporalmente si se presenta anemia, leucopenia o cualquier otro efecto secundario <sup>3</sup>.

En los casos severos de micetoma con daño óseo, que no tuvieron respuesta a los tratamientos mencionados, con riesgo de diseminación, se utiliza amikacina con buena respuesta terapéutica. Este medicamento está contraindicado cuando existe daño hepático, ótico o patología renal <sup>1,2</sup>.

Otras drogas, como las tetraciclinas, isoniazida y rifampicina, tienen éxito en algunos casos de actinomicetoma <sup>13</sup>. También existen reportes del uso de amoxicilina y ácido clavulánico con adecuada respuesta en estos casos <sup>14</sup>.

En cuanto al tratamiento para micetomas por eumicetos, la anfotericina B, griseofulvina, ketoconazol, fosfomicina, kanamicina y recientemente el itraconazol, se han utilizado con respuesta variable. La cirugía es viable en algunos casos, sobre todo en pequeñas lesiones <sup>1,3,8,12</sup>.



## **GENERALIDADES DE LAS HORMONAS**

Las hormonas son moléculas sintetizadas y secretadas por células especializadas al torrente sanguíneo. La especificidad de la acción hormonal es determinada por la presencia de receptores hormonales específicos en las células blanco. La respuesta celular en cada célula estimulada es determinada por la programación genética; y la misma hormona puede tener diferentes acciones en varios tejidos <sup>17,18</sup>.

Con respecto a la estructura química, las hormonas se clasifican en:

1. Péptidos y proteínas
2. Esteroides
3. Derivadas de aminas o aminoácidos <sup>17</sup>.

## **HORMONAS COMO MOLECULAS REGULADORAS**

Las hormonas son moléculas reguladoras. En general el mecanismo de regulación intracelular, consiste en la percepción de un estímulo por una célula, por medio de un receptor especializado, seguido por una respuesta celular <sup>17</sup>.

La estimulación hormonal a un receptor específico en la célula da como resultado una cascada intracelular de eventos, incluyendo la integración de varios estímulos y la amplificación del estímulo original, culminando en la respuesta celular. Esta amplificación intracelular generalmente involucra mensajeros como el AMP cíclico y Calcio, o la síntesis de nuevo ARN y proteínas <sup>7,14</sup>.

## HORMONAS ESTEROIDAS

Las hormonas esteroideas (HE) tienen un papel esencial en la regulación de múltiples procesos biológicos en los mamíferos, entre los que destacan la homeostasis hidroléctrica, el dimorfismo sexual y la función reproductiva. La mayoría de estas hormonas se sintetizan en ovarios, testículos, glándulas suprarrenales y otros órganos que también tienen actividad esteroideogénica como la placenta y el hígado fetal. La biosíntesis *de novo* de todas las HE se inicia a partir de Acetil-CoA y utiliza el colesterol como intermediario obligatorio. La formación de HE a partir del colesterol, un compuesto de 27 átomos de carbono, implica una serie de cambios inducidos enzimáticamente, que resultan en su transformación a compuestos de 21 átomos de carbono (progesterona, gluco y mineralo – corticoides), de 19 átomos de carbono (andrógenos) y de 18 átomos de carbono (estrógenos) <sup>19,20</sup>.

Muchas de las modificaciones del núcleo básico del colesterol son comunes entre las diversas clases de hormonas esteroideas, aunque son suficientes para que existan diferencias entre el reconocimiento específico por parte de los receptores y la consiguiente acción específica <sup>19</sup>. En los tejidos esteroideogénicos, la síntesis de HE se encuentra bajo control de hormonas tróficas (ACTH, LH, FSH). Para que esta síntesis se lleve a cabo existe un paso limitante, que reside en la conversión del colesterol en pregnenolona. Este paso implica a enzimas dependientes de citocromo P-450 que hidroxilan y elevan la cadena lateral del colesterol <sup>18,19</sup>. El metabolismo de las HE se efectúa principalmente en el hígado que origina moléculas biológicamente inertes que se combinan con sulfato o glucorónido y se hacen hidrosolubles para poder ser secretadas. La excepción principal a esta regla es la testosterona, ya que su metabolito activo, la dihidrotestosterona es el andrógeno activo que se une de manera preferente a los receptores <sup>19</sup>. Estas reacciones se llevan a cabo en el citoplasma, retículo endoplásmico liso y la mitocondria. Una vez secretadas al

torrente sanguíneo, las HE se unen a proteínas de transporte. La fracción no unida de esteroide circulante es la porción activa que penetra en las células para unirse a proteínas receptoras específicas <sup>18,19</sup>.

Una característica distintiva de las HE, es que una vez que se sintetizan pueden atravesar la membrana y salir rápidamente de la célula, en consecuencia, una secreción elevada presenta directamente una síntesis aumentada <sup>18,19</sup>.

De acuerdo a su actividad biológica, las HE se clasifican en progestinas, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos <sup>20</sup>.

## **RECEPTORES HORMONALES**

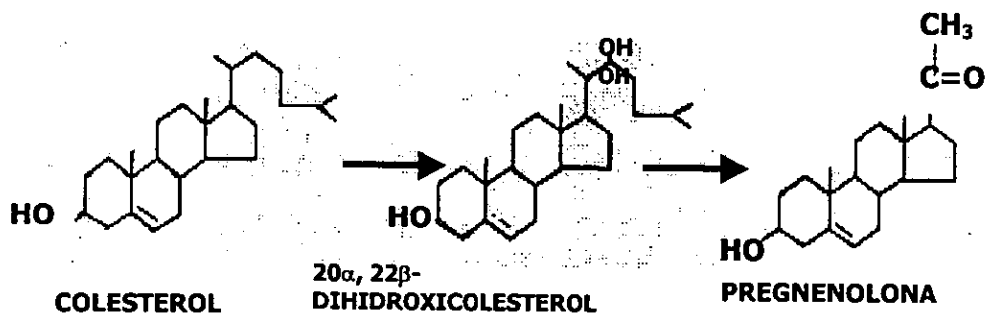
Los receptores para hormonas esteroideas se localizan principalmente dentro de las células en el núcleo y citoplasma. Las hormonas esteroideas son pequeñas moléculas lipofílicas que son llevadas a través de la membrana celular <sup>17,19</sup>.

Los receptores hormonales en una célula tienen 2 roles distintos: distinguir una hormona en particular de otras, y el de traducir las señales hormonales a una respuesta celular apropiada <sup>18</sup>.

Un receptor tiene alta afinidad para estas hormonas, y la cantidad del complejo hormona - receptor puede aumentar o disminuir en respuesta a un cambio en el nivel de hormonas en el ambiente celular y por lo tanto en el torrente sanguíneo <sup>18</sup>.

## BIOSINTESIS DE HORMONAS ESTEROIDEAS

La síntesis de HE y cortisol se inicia con el colesterol. La transformación del colesterol en pregnenolona se lleva a cabo en las mitocondrias, y está mediada por un complejo enzimático que desdobla la cadena lateral, por medio de dos hidroxilaciones y luego el desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol. La pregnenolona es transportada fuera de la mitocondria antes de que se haya nueva síntesis de esteroide <sup>18,19</sup>.



### SINTESIS DE ANDROGENOS

(androstenediona, dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona)

La producción de andrógenos suprarrenales a partir de pregnenolona y progesterona, requiere previamente de 17-alfa hidroxilación. La 17 alfa - hidroxipregnenolona permite la separación de su cadena lateral de dos carbonos en el carbono 17, por la acción de la 17-20 desmolasa microsómica con lo cual se produce la Dehidroepiandrosterona. Por otra parte, la androstenediona puede transformarse en testosterona, aunque la secreción de esta hormona por las suprarrenales es mínima. La dehidroepiandrosterona y su sulfato se secretan en grandes cantidades, la androstenediona es cuantitativamente más importante ya que puede transformarse en testosterona con mayor facilidad en la periferia <sup>18,19</sup>.

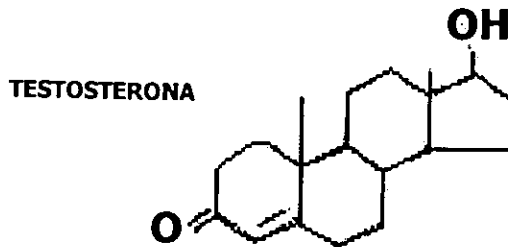
La estructura química básica de los andrógenos es la de hidrocarburo androstano, constituido por 19 átomos de carbono con sustituciones específicas. Los principales andrógenos naturales son: la androstenediona (A), la testosterona (T) y la  $5\alpha$  dihidrotestosterona (DHT); los cuales se sintetizan en el testículo, en la corteza suprarrenal y en el ovario, aunque la formación de DHT ocurre fundamentalmente en los órganos blanco sensibles y/o dependientes de la acción de los andrógenos <sup>18,19</sup>.

### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos son HE encargadas del desarrollo del fenotipo masculino durante la vida intrauterina, de la virilización, la espermatogénesis, y del desarrollo de las estructuras sexuales secundarias masculinas en el adulto <sup>17,20</sup>.

### TESTOSTERONA

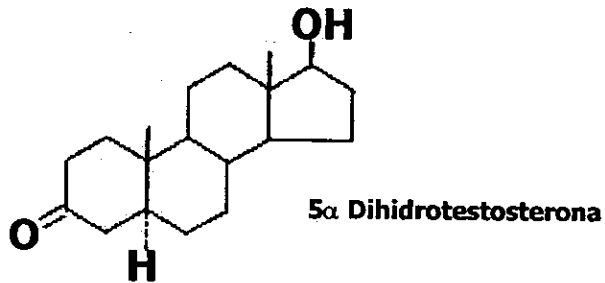
Una vez que la hormona es secretada al torrente circulatorio, la molécula sufre modificaciones estructurales, principalmente en uno de los extremos de la molécula, el anillo A. De los cambios con mayor significado fisiológico que ocurren en sus órganos blanco están: a) los procesos de reducción del anillo A que conducen a la formación de DHT y, b) la aromatización de su anillo neutro A, que conduce a la biosíntesis de estrógenos en tejidos no endócrinos <sup>18,19</sup>.



### **5 $\alpha$ DIHIDROTESTOSTERONA (DHT)**

La DHT posee una potencia androgénica mayor que la T. La enzima responsable de la conversión de T a DHT no es muy específica.

La biosíntesis de andrógenos se inicia en etapas muy tempranas de la vida humana. La DHT se forma a partir de la testosterona al nivel de los órganos blanco. La acción principal de este andrógeno será la de virilizar los genitales del embrión masculino. Durante la infancia los efectos de los andrógenos son muy limitados. En la edad pospuberal, los andrógenos regulan

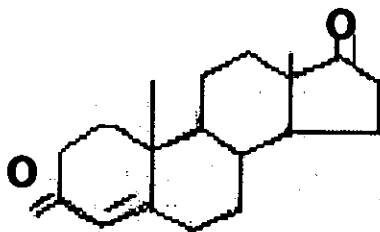


la espermatogénesis y el desarrollo y función de los órganos sexuales accesorios y las características sexuales masculinas secundarias<sup>18,19</sup>.

### **ANDROSTENDIOL**

A partir de DHT se pueden sintetizar 2 androstandioles para lo que se requiere de la participación de dos enzimas específicas, localizadas en algunos órganos blanco. Estos compuestos, presentan importante actividad androgénica (crecimiento de órganos sexuales), a pesar de su falta de interacción con los receptores intracelulares de los andrógenos. Lo que demuestra la importancia del metabolismo periférico de los andrógenos en sus mecanismos de acción<sup>18</sup>.

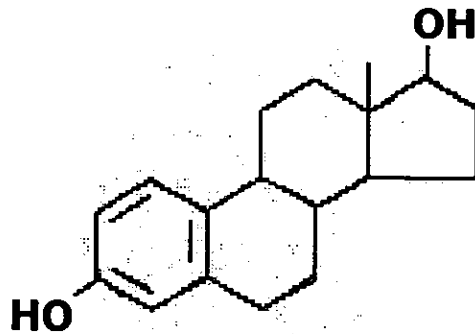
## ANDROSTENEDIONA



## BIOSINTESIS DE ESTROGENOS

La biosíntesis *de novo* de los estrógenos se realiza a partir de acetato utilizando el colesterol, la androstenediona y la testosterona como intermediarios obligatorios. A partir de los andrógenos, la biosíntesis de estrógenos se efectúa a partir de una secuencia de reacciones enzimáticas, genéricamente conocido como proceso de aromatización; indicando la transformación del anillo neutro de los andrógenos, en un anillo aromático (fenólico de los estrógenos) <sup>18,19</sup>.

Los estrógenos se sintetizan en el ovario, la placenta y, en menor proporción, en el testículo, aunque debe mencionarse que la formación de estrógenos a partir de andrógenos también ocurre a nivel extragonadal. En todas las especies animales estudiadas, el folículo ovárico de Graaf es el sustrato anatómico más importante de las síntesis de estradiol 17 $\beta$ , que es el estrógeno que exhibe mayor potencia biológica. La estructura básica de los estrógenos es la del hidrocarburo estrano, constituido por 18 átomos de carbono con sustituciones específicas. El rasgo distintivo de este grupo de HE es la forma fenólica de su anillo A <sup>17,18,19</sup>.



**Estradiol**

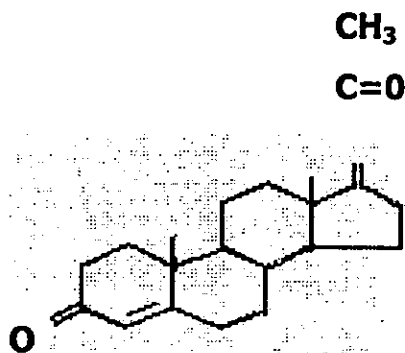
### **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ESTROGENOS**

Los estrógenos constituyen un grupo de HE responsables de la construcción del fenotipo femenino en la etapa pospuberal, al estimular el desarrollo de las estructuras sexuales secundarias. Además en forma conjunta con la progesterona, los estrógenos aseguran la función gametogénica del ovario, lo cual les confiere un papel esencial en la función reproductiva de los mamíferos. Los principales estrógenos naturales son: la estrona, ( $E_1$ ), el estradiol  $17\beta$  ( $E_2$ ) y el estriol ( $E_3$ )<sup>18,19</sup>.

### **BIOSINTESIS DE PROGESTERONA**



Como todas las HE, la progesterona (P<sub>4</sub>) utiliza el colesterol como su intermediario. La biotransformación de colesterol a progesterona implica tres cambios estructurales en la molécula. Los principales órganos que la producen son: el cuerpo lúteo del ovario y la placenta, la corteza suprarrenal y el testículo también biosintetizan progesterona aunque como intermediario en la formación de otras HE. Durante la gestación humana se incrementa la demanda de síntesis de progesterona, la cual no puede ser cubierta adecuadamente por el cuerpo lúteo y es la placenta responsable de proveer los requerimientos de esta hormona. Sin embargo, por su incapacidad de sintetizar *de novo* colesterol (a partir de Acetil-CoA), la placenta utiliza el colesterol unido a lipoproteínas del compartimento materno para la síntesis de progesterona. La estructura básica de la progesterona y sus derivados (progestinas naturales), es la del hidrocarburo pregnenolona, constituido por 21 átomos de carbono <sup>17,18,19</sup>.



**PROGESTERONA**

## **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA PROGESTERONA.**

La progesterona es la hormona responsable de la preparación morfofuncional del endometrio para la nidación del huevo fertilizado, el mantenimiento de la gestación y el desarrollo alveolar de la glándula mamaria, esencial para el fenómeno de la lactancia. La mayor parte de los efectos inducidos por la progesterona y/o sus productos de conversión metabólica a nivel del tracto reproductor femenino, requiere la preparación previa de los órganos blanco por la acción de los estrógenos. Entre los efectos estrógeno dependiente están: la preparación adecuada del endometrio para que se efectúe la implantación del óvulo fecundado; induce cambios fisicoquímicos del moco cervical que lo hace hostil a la penetración espermática y su acción es imprescindible para mantener la gestación. La progesterona produce un efecto inmunosupresor importante. Durante el ciclo menstrual, la progesterona desempeña un papel regulatorio de la secreción de gonadotropinas hipofisarias a través de mecanismos de retroalimentación a diferentes niveles del sistema nervioso central ( SNC) <sup>17,18,19</sup>.

## **CICLO MENSTRUAL**

El primer día del ciclo es cuando comienza el ciclo menstrual, el promedio de duración de cada ciclo es de 28 días. Con base en la estructura morfológica del ovario el ciclo puede ser dividido en tres fases funcionales, que son: 1) fase folicular (FF)( temprana, media y tardía); 2) fase ovulatoria (FO) y 3) fase lútea (FL). Durante el ciclo normal ovulatorio de las mujeres las concentraciones circulantes de gonadotropinas hipofisarias, estrógenos, andrógenos y progestágenos presentan un patrón cíclico bien definido <sup>17,20</sup>.

## MECANISMO DE REGULACION HORMONAL

La hipófisis produce hormona luteinizante ( LH) y folículo estimulante (FSH) entre otras hormonas, que controlan las gónadas del varón y la mujer. La hipófisis anterior se relaciona con las gónadas por medio de un mecanismo de retroalimentación. Esta glándula está sometida a su vez, al control del hipotálamo, que produce hormonas necesarias para la liberación de estas otras hormonas <sup>20</sup>.

La LH y FSH son glucoproteínas formadas por dos subunidades peptídicas (alfa y beta), con diferentes sitios de glicosilación. La subunidad alfa es idéntica en las dos hormonas y la que da especificidad tanto biológica como inmunológica es la beta <sup>21</sup>.

Las concentraciones séricas de FSH y LH varían de forma independiente en condiciones fisiológicas, aunque sólo existe una hormona liberadora (hormona liberadora de hormona luteinizante o también llamada hormona liberadora de gonadotropinas [GnRH]) que interviene regulando su liberación. Esta hormona es un decapeptido producido por el núcleo arqueado del hipotálamo <sup>21</sup>.

La LH y la FSH se segregan por las células gonadotrópicas de manera pulsátil. Estas hormonas regulan la función ovárica y testicular. La FSH estimula el crecimiento de las células de la capa granulosa del folículo ovárico y controla a la aromatasas responsable de la formación de estradiol dentro de estas células. La LH estimula las células de la teca ovárica para la producción de andrógenos, que difunden hacia las células de la granulosa en donde se convierten en estrógenos. La mayor cantidad de estradiol en el torrente sanguíneo se presenta un día antes que de lo que sucede con LH; lo que pone en marcha la ovulación. Después de ésta la LH contribuye a la formación del cuerpo lúteo<sup>20,21</sup>.

La LH es la hormona principalmente responsable de la formación de testosterona por las células de Leydig del testículo. La LH y FSH son necesarias para la espermatogénesis normal <sup>21</sup>.

Las hormonas sexuales esteroideas (progesterona, andrógenos y estrógenos) tienen muchos sitios de acción. Algunos se encuentran a nivel hipofisiario e hipotalámico, contribuyendo tanto a una retroalimentación negativa como positiva del eje hipotálamo – hipófisis – gónadas <sup>21</sup>.

La inhibina, hormona peptídica producida por las células testiculares de Sertoli y las células de la granulosa ovárica, es un potente inhibidor de la liberación de FSH <sup>20,21</sup>.

### **EVIDENCIA DE LA PRESENCIA DE RECEPTORES DE HORMONAS ESTEROIDEAS EN HONGOS**

El origen de las hormonas esteroideas y sus sistemas receptores parece que regresan a los eucariotes, organismos unicelulares, que están provistos de un sistema simple en el cual el mecanismo básico de la acción de la hormona puede ser más fácil de encontrar <sup>22</sup>.

En recientes estudios con varios hongos se ha demostrado la presencia de proteínas que fijan hormonas esteroideas de mamíferos con alta afinidad y especificidad <sup>22</sup>. Existen otras relaciones hormonales entre microorganismos y sistemas hormona-receptor de los mamíferos. Un ejemplo lo constituye la bacteria *Pseudomonas testosteroni* que tiene una proteína que liga testosterona y otros esteroides. Este organismo puede crecer con testosterona como la única fuente de carbono <sup>23</sup>.

*Candida albicans* fue de los primeros microorganismos estudiados para proteínas receptoras de esteroides. Se encontraron receptores en el citoplasma del hongo para corticosterona con alta afinidad al receptor <sup>24,25</sup>. Sin embargo, no se ha identificado ninguna respuesta biológica de *Candida* al adicionar

corticosterona al medio de cultivo <sup>22</sup>. Estas proteínas receptoras también se encontraron en otras especies de *Candida* además de *C. albicans*, incluyendo: *C. parapsilosis*, *C. krusei*, y *C. guilliermondii* <sup>22</sup>.

Se han examinado medicamentos antifúngicos del grupo de los imidazoles y se ha observado habilidad de estos fármacos para inhibir los receptores de la corticosterona en *Candida*. El ketoconazol fue 50 a 100 veces más efectivo que otras drogas del mismo grupo <sup>26</sup>.

Existen estudios que demuestran que la progesterona tiene marcado efecto sobre la levadura de *C. albicans* aumentando significativamente su adherencia en la mucosa genital <sup>27</sup>.

En el citoplasma de *Sacharomyces cerevisiae* se identificaron proteínas receptoras de estrógenos de vertebrados, con moderada afinidad para progesterona, e insignificante para corticosterona y andrógenos <sup>28</sup>. Recientes experimentos demuestran la habilidad de *S. cerevisiae* para convertir estrona en estradiol; sin embargo, no se ha observado respuesta biológica al adicionar estradiol al medio de cultivo <sup>28</sup>.

El hongo dermatofito *Trichophyton mentagrophytes* afecta principalmente pacientes de sexo masculino. En su citoplasma se han demostrado sitios de recepción específicos con alta afinidad para progesterona, y estos receptores muestran menor afinidad por deoxicorticosterona (DOC) y para dihidrotestosterona (DHT); mientras que el estradiol tiene escasa habilidad para competir por los receptores de progesterona <sup>29</sup>.

En la investigación de la respuesta funcional a las hormonas se encontró inhibición del crecimiento de *T. mentagrophytes* por la progesterona de acuerdo a dosis- respuesta. El mismo efecto se obtuvo con DOC y DHT <sup>29,30,31</sup>.

*Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo patógeno, dimórfico causante de la paracoccidioidomicosis, una entidad significativamente más común en el sexo masculino que femenino. En este hongo se detectó la presencia de una proteína receptora de estrógenos, por la que el estradiol tuvo mayor afinidad, mientras que los andrógenos y corticoesteroides mostraron baja potencia de

competitividad por el receptor <sup>32</sup>. Se demostró que el estradiol puede inhibir la conversión de la fase micelial a la de levadura de *P. brasiliensis*, lo que interviene en la patogenia de la enfermedad <sup>33,34</sup>.

La infección por *Coccidioides immitis* durante el embarazo se ha descrito como devastadora y existen reportes de muerte en estas pacientes <sup>35,36</sup>. Por la mayor susceptibilidad observada en hombre y en mujeres embarazadas para la diseminación extrapulmonar de la infección, se han realizado estudios que conducen a determinar el efecto directo de las hormonas sexuales humanas en el crecimiento y maduración *in vitro* de *C. immitis*. Estradiol, progesterona y testosterona estimularon de manera importante el crecimiento en la fase parasitaria de *C. immitis*, mientras que el colesterol, ergosterol y 17  $\alpha$  estradiol no mostraron tal efecto <sup>37</sup>.

En el citoplasma del hongo dematiáceo *Phialophora verrucosa*, agente etiológico de la cromoblastomycosis, se ha identificado receptores para progesterona. *In vitro*, se ha observado que testosterona y progesterona inhiben su crecimiento, lo que no sucede con estradiol <sup>38</sup>.

Estudios realizados *in vitro* con *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Scedosporium apiospermum* y *Pyrenochaeta romeroi* en medios de cultivo a los que se adicionó progesterona y estradiol independientemente y se observó su crecimiento, los reportes fueron: *M. grisea* no presentó modificaciones en su desarrollo, *M. Mycetomatis* y *P. romeroi* presentaron inhibición importante en su crecimiento con progesterona; la testosterona causó este mismo efecto de forma débil <sup>39</sup>.

En lo que respecta a *Nocardia brasiliensis*, se han hecho estudios *in vitro* midiendo su crecimiento en relación con hormonas sexuales, donde se encontró que progesterona y testosterona inhibieron su crecimiento. Sin embargo, en ratones se obtuvieron reportes diferentes, pues se observó que la progesterona y testosterona provocaron desarrollo importante de actinomicetoma, mientras que el estradiol limitó su desarrollo y el número de granos fue menor <sup>40</sup>.

## IV ENSAYO CLINICO

### JUSTIFICACION

---

Actualmente no existen estudios en humanos que asocien el desarrollo de micetoma con hormonas en especial las sexuales y gonadotropinas hipofisarias.

Debido a que hay un claro predominio por género del micetoma dependiendo del agente etiológico, el presente estudio tiene por objeto observar las diferencias de la enfermedad causada por *N. brasiliensis* y *A. madurae* con respecto a los valores séricos de hormonas sexuales esteroideas y gonadotropinas hipofisarias.

## OBJETIVOS

---

### OBJETIVOS GENERALES

- 1 Determinar los valores séricos de hormonas sexuales esteroideas y de gonadotropinas hipofisarias en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae*.
- 2 Hacer una asociación entre el agente etiológico del micetoma y las hormonas sexuales esteroideas y gonadotropinas hipofisarias evaluadas.

### OBJETIVOS ESPECIFICO

- 1.1 Cuantificar los valores séricos de testosterona, dehidrotestosterona, androstenediona, estrógenos, progesterona, hormonas foliculo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) en pacientes con micetoma por *A. madurae* y *N. brasiliensis*.
- 1.2 Realizar análisis comparativo de los valores séricos de hormonas sexuales esteroideas y gonadotropinas hipofisarias en pacientes con micetoma por *A. madurae* y *N. brasiliensis* en relación con donadores control de la misma edad, sexo y condición hormonal fisiológica.
- 1.3 Valorar la asociación entre agente etiológico del micetoma, sexo del paciente y concentraciones séricas de hormonas sexuales esteroideas y gonadotropinas hipofisarias.



## HIPOTESIS

---

### HIPOTESIS ALTERNA

Los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* tienen valores séricos de andrógenos, estradiol ( $E_2$ ), progesterona ( $P_4$ ) y gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH) diferentes a los individuos sanos.

Los pacientes con micetoma por *A. madurae* tienen valores séricos de andrógenos, estradiol ( $E_2$ ), progesterona ( $P_4$ ) y gonadotropinas hipofisiarias diferentes a los sujetos control.

### HIPOTESIS NULA

No existen diferencias en las concentraciones séricas de andrógenos, estradiol ( $E_2$ ), progesterona ( $P_4$ ) y gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH) entre los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y los individuos control.

No existen diferencias en las concentraciones séricas de andrógenos, estradiol ( $E_2$ ), progesterona ( $P_4$ ) y gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH) entre los pacientes con micetoma por *A. madurae* y los sujetos control.

## DISEÑO

---

El estudio realizado fue observacional, prospectivo, transversal y analítico de **casos y controles pareados**.

## MATERIAL Y METODOS

---

### • POBLACION

Se estudiaron pacientes que acudieron a la consulta externa de primera vez y subsecuentes durante 1998, con el diagnóstico de micetoma, en los siguientes centros hospitalarios: Hospital General de México; Centro Dermatológico Guanajuatense (Irapuato, Gto.), y Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

También se estudiaron individuos sanos voluntarios como controles.

### CRITERIOS DE INCLUSION

#### CASOS:

- 1 Pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae*, diagnosticado por datos clínicos, examen directo de los granos, corroborado por cultivos y biopsia.
- 2 Pacientes de sexo masculino y femenino.
- 3 Pacientes de cualquier grupo de edad.
- 4 En el caso de pacientes de sexo femenino se formaron los siguientes grupos:
  - a) Menopáusicas.

- b) Pacientes con ciclo menstrual regular en cualquier fase del ciclo.
- c) Pacientes embarazadas.

### **CONTROLES:**

1. Individuos sanos pareados con los casos por edad y género así como por condición hormonal en mujeres
2. Individuos que aceptaron participar en el estudio.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

#### **CASOS:**

- 1 Pacientes que en el momento del estudio se encontraran bajo tratamiento hormonal; ejemplo: anticonceptivos, corticoesteroides, etc.
- 2 Pacientes con trastornos hormonales de cualquier tipo.
- 3 Pacientes con ciclos menstruales irregulares.
- 4 Pacientes con la enfermedad que no aceptaran participar en el estudio.

- **PROCEDIMIENTO**

La captación de pacientes, se realizó en el periodo de mayo a agosto de 1998. Al mismo tiempo, se incorporaron a la investigación el mismo número de individuos sanos, del mismo sexo, edad y condición hormonal de cada uno de los pacientes estudiados.

De los individuos estudiados, se obtuvieron 15 ml de sangre venosa periférica en ayuno mínimo de 6 hrs. Las muestras sanguíneas se sometieron a centrifugación a 2,500 RPM por 10 min. Posteriormente, el suero obtenido se mantuvo en congelación hasta el momento de la medición hormonal en el Instituto Nacional de la Nutrición S.Z.

Así mismo en todos los individuos se hicieron mediciones las concentraciones séricas de albúmina.

La cuantificación hormonal se llevó a cabo por medio del método de radioinmunoanálisis (**RIA**) y por el método de ensayo inmunoenzimático (**EIA**).

### **RIA DE hFSH**

El fundamento del RIA para la determinación de hFSH se basa en la competencia en equilibrio entre la hFSH marcada radiactivamente y la hFSH de la muestra, contra un anticuerpo de conejo específico para la hFSH.

El RIA de hFSH se llevó a cabo con los reactivos donados por NIADDK (National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, E. U. A.), utilizando como estándar la preparación hipofisiaria de referencia LER - 907; el anticuerpo policlonal fue el anti - hFSH -6 y como trazador se empleó hFSH - 1-3 radiomarcado con NaI 125 (Amersham International Limited, Reino Unido) por el método de Cloratima T. El procedimiento del RIA consistió en agregar 100µl amortiguador PBS 0.05 M, gelatina 0.1%, pH de 7.4 (PBS-Gel), 100µl de la muestra problema o de la dosis curva estándar 1.23 mUI/ml, 100µl de hFSH-1 125 (15,000 cpm), 100µl de anti - hFSH a una dilución de trabajo 1:100,000 (final 1:400,000) preparado en PBS 0.05 M, EDTA 0.05 M (PBS -EDTA) y suero normal de conejo (SNC) al 2%, pH 7.4. los tubos de reacción se incubaron a temperatura ambiente a 18 a 24 hrs. Posteriormente se añadieron a cada tubo 100µl de 2º anticuerpo (suero de carnero inmunizado con gama globulina de conejo) a una dilución de 1:10 ( con la finalidad de precipitar los complejos inmunológicos) y se incubaron por 24 horas más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 2 ml de agua bidestilada fría y se centrifugó a 3,000 rpm por 30 minutos a 4°C. Posteriormente se decantaron los sobrenadantes y se determinó la reactividad unida al anticuerpo presente en los precipitados empleando un contador para radiaciones gama (Packard Instrument Co.); la sensibilidad del estudio fue de 1.25mUI/ml.

### **RIA DE LH**

El RIA de LH se llevó a cabo con reactivos donados por la NIADDK, utilizando como estándar a la preparación hipofisiaria LER-907. El anticuerpo empleado fue la anti-hLH-2. Como trazador se utilizó hLH-1-3 radiomarcado con NaI125 por el método de la Cloramina T. El procedimiento consistió en agregar 100µl del amortiguador de trabajo PBS 0.01 M, EDTA 0.05M, 0.1% ASB, 100µl de la muestra problema o estándar,

100µl de hLH – 125 a una concentración de 15,000 cpm y 100µl de anticuerpo específico a una dilución de trabajo de 1:50,000 (final 1:200,000). Los tubos de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 18 a 24 horas. Posteriormente se añadieron 100µl de 2º anticuerpo a una dilución de 1:10, incubándose con éste por 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua bidestilada fría y se centrifugó a 3,000 rpm por 30 min a 4°C. Posteriormente se decantaron los sobrenadantes y a partir de los inmunoprecipitados se determinó el contenido de reactividad unida al anticuerpo en un contador para radiaciones gama (Packard Instrument Co.). Cada muestra fue analizada por duplicado; la sensibilidad del estudio fue de 1.75 mUI/ml.

#### **EIA DE PROGESTERONA (P<sub>4</sub>)**

El EIA para la P<sub>4</sub> se realizó con reactivos de la Organización Mundial de la Salud (Collaborating Centre for Research and Reference Services in de Immunoassay of Hormones in Human Reproduction, Londres, U.K.) y con el estándar LER-907 (NIADDK). Este es un ensayo inmunométrico, en el que se utilizan dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra P<sub>4</sub>; el procedimiento consistió en tres pasos:

1) **Inmunoextracción.** La muestra se incubó con el anti-FSH adherido al tubo por 30 min. a 37°C. La FSH se unió al anticuerpo y los demás componentes se removieron por decantación seguido del primer lavado con amortiguador TRIS/HCl 0.1M.

2) **Reacción de anticuerpo marcado.** Los tubos se incubaron con anti-FSH marcado con la fosfatasa alcalina por 2 hrs a 37°C, el cual reaccionó con la FSH unida al primer anticuerpo. El excedente del anticuerpo marcado se eliminó por decantación seguido de dos pasos de lavados.

3) **Desarrollo clorométrico.** Los tubos incubaron por 1 hora a 37°C con monofosfato de fenoftaleína (sustrato para la fosfatasa alcalina), dando una reacción colorida, ya que la presencia de la enzima ocasiona un cambio de color de amarillo a rosa. La intensidad del color producido es una medida de la cantidad de FSH unida a ambos anticuerpos. La reacción se detuvo con 2 ml de amortiguador de glicina, pH= 10.4. La densidad óptica se midió con un espectofotómetro (Beckman) a una longitud de 550  $\eta$ . La sensibilidad del estudio fue de 1 nMol/L.

### **RIA DE ESTRADIOL (E<sub>2</sub>)**

Las concentraciones de estradiol se midieron por el método de RIA, empleando como trazador estradiol tritiado (Amersham International Limited, U.K.) y como curva estándar y anticuerpo los reactivos donados por el Programa Especial de Investigación en Reproducción de la Organización Mundial de la Salud (Cuba-México). El amortiguador de trabajo fue PBS 0.1 M, gelatina 0.1%, timerosal 0.01%. El método consistió en agregar 500  $\mu$ l de muestra o de curva estándar, 100 $\mu$ l de anticuerpo específico y 100  $\mu$ l del trazador. Se agitó e incubó por una hora a 40°C y 1 hora a 4°C. Al término de este tiempo se añadieron 200 $\mu$ l de carbón dextrán, y se incubó por 20 min. a más de 4°C. Posteriormente se centrifugó por 15 min. a 4°C y se decantó, al sobrenadante se le agregó 5 ml de líquido de centelleo. La radiactividad presente en cada muestra se cuantificó empleando un contador de centelleo de radiaciones  $\beta$  (Packard Instrument Co.). La sensibilidad de ensayo fue de 6.4 pg/ml. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado.



## **RIA DE DIHIDROTESTOSTERONA (DHT)**

Las concentraciones de DHT se midieron por el método de RIA, empleando como trazador DHT tritiada (Amersham International Limited, U.K) como curva estándar y anticuerpo los reactivos donados por el Programa Especial de Investigación en Reproducción de la Organización Mundial de la Salud (Cuba-México). El amortiguador de trabajo fue PBS 0.1 M, gelatina 0.1%, timerosal 0.01%. El método consistió en agregar 500  $\mu$ l de muestra o de curva estándar, 100 $\mu$ l de anticuerpo específico y 100  $\mu$ l del trazador. Se agitó e incubó por una hora a 40°C y 1 hora a 4°C. Al término de este tiempo se añadieron 200 $\mu$ l de carbón dextrán, y se incubó por 20 min. a más de 4°C. Posteriormente se centrifugó por 15 min. a 4°C y se decantó, al sobrenadante se le agregó 5 ml de líquido de centelleo. La radiactividad presente en cada muestra se cuantificó empleando un contador de centello de radiaciones  $\beta$  (Packard Instrument Co.). La sensibilidad de ensayo fue de 6.25 pg/ml. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado.

## **RIA DE TESTOSTERONA (T)**

Las concentraciones de T se midieron por el método de RIA, empleando como trazador T tritiada (Amersham International Limited, U.K.) y como curva estándar y anticuerpo los reactivos donados por el Programa Especial de Investigación en Reproducción de la Organización Mundial de la Salud (Cuba-México). El amortiguador de trabajo fue PBS 0.1 M, gelatina 0.1%, timerosal 0.01%. El método consistió en agregar 500  $\mu$ l de muestra o de curva estándar, 100 $\mu$ l de anticuerpo específico y 100  $\mu$ l del trazador. Se agitó e incubó por una hora a 40°C y 1 hora a 4°C. Al término de este tiempo se añadieron 200 $\mu$ l de carbón dextrán, y se incubó por 20 min. a más de 4°C. Posteriormente se centrifugó por 15 min. a 4°C y se decantó, al sobrenadante se le agregó 5 ml de

líquido de centelleo. La radiactividad presente en cada muestra se cuantificó empleando un contador de centelleo de radiaciones  $\beta$  (Packard Instrument Co.). La sensibilidad de ensayo fue de 9.9 ng/ml. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado

### **RIA DE ANDROSTENEDIONA ( $\Delta_4$ )**

Las concentraciones de  $\Delta_4$  se midieron por el método de RIA, empleando como trazador  $\Delta_4$  tritiada (Amersham International Limited, U.K.), como curva estándar y anticuerpo los reactivos donados por el Programa Especial de Investigación en Reproducción de la Organización Mundial de la Salud (Cuba-México). El amortiguador de trabajo fue PBS 0.1 M, gelatina 0.1%, timerosal 0.01%. El método consistió en agregar 500  $\mu$ l de muestra o de curva estándar, 100  $\mu$ l de anticuerpo específico y 100  $\mu$ l del trazador. Se agitó e incubó por una hora a 40°C y 1 hora a 4°C. Al término de este tiempo se añadieron 200  $\mu$ l de carbón dextrán, y se incubó por 20 min. a más de 4°C. Posteriormente se centrifugó por 15 min. a 4°C y se decantó, al sobrenadante se le agregó 5 ml de líquido de centelleo. La radiactividad presente en cada muestra se cuantificó empleando un contador de centelleo de radiaciones  $\beta$  (Packard Instrument Co.). La sensibilidad de ensayo fue de 12.5 pg/ml. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado.

### **• ANALISIS ESTADISTICO**

En cuanto al análisis estadístico, se obtuvo media, desviación estándar y error estándar en cada grupo de pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y por *A. madurae* con sus respectivos controles sanos; separándolos por sexo. Se realizaron pruebas de T de student y la estricta para una n pequeña la de U-Mann-Whitney; la prueba de T pareada con corrección de Wilcoxon.

## DEFINICION DE VARIABLES

---

### CASOS

- **VARIABLES DEMOGRAFICAS**

Edad

Sexo

Lugar de residencia

Ocupación

- **VARIABLES SECUNDARIAS**

Evolución de la enfermedad

Topografía de la dermatosis

Valores de albúmina sérica.

- **VARIABLES PRINCIPALES**

Condición hormonal, fase del ciclo menstrual en el momento del estudio.

Valores séricos de hormonas sexuales esteroideas (estradiol, testosterona, dihidrotestosterona, progesterona, androstenediona) y de hormonas gonadotrópicas hipofisarias (Hormona folículo estimulante y hormona luteinizante).

## **CONTROLES**

- **VARIABLES DEMOGRAFICAS**

Edad

Sexo

- **VARIABLES SECUNDARIAS**

Concentraciones séricas de albúmina.

- **VARIABLES PRINCIPALES**

Condición hormonal, fase del ciclo menstrual en el momento del estudio.

Valores séricos de hormonas sexuales esteroideas y gonadotrópicas hipofisarias.

## **CUMPLIMIENTO DE LAS RESPONSABILIDADES ETICAS**

El presente estudio fue conducido de acuerdo a las siguientes responsabilidades éticas:

- A) El protocolo estuvo en conformidad con las declaraciones de Helsinsky adoptadas en la XVIII asamblea Médica Mundial de 1964 y subsecuentemente corregida en Tokio en 1975, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989.
  
- B) El consentimiento informado y firmado de los pacientes para participar en el estudio fue obtenido previó al enlistamiento en el mismo.

Todos los pacientes recibieron información escrita. Esta información enfatizó que la participación en el estudio era voluntaria y que el paciente podía abandonar el mismo en cualquier tiempo y por cualquier razón.

## V RESULTADOS

Se estudiaron a 22 pacientes: 12 con micetoma por *N. brasiliensis* de los cuales 9 fueron de sexo masculino y 3 del femenino, de estas últimas una cursaba con embarazo en el primer trimestre, y las otras dos, una en FL y FO; 10 pacientes con micetoma por *A. madurae* de éstos 7 fueron de sexo femenino y 3 del masculino; tres de las pacientes fueron menopáusicas, dos se encontraban en FL, una en FO y otra paciente lactando.

### DESCRIPCION DE DATOS

#### SUJETOS

Se estudiaron a 44 individuos, divididos en los siguientes grupos:

- A) 12 pacientes con micetoma por *N. brasiliensis*.
- B) 10 pacientes con micetoma por *A. madurae*.
- C) 22 individuos controles, sanos de mismo sexo, condición fisiológica y edad similar con rango de 2 años por arriba o menor que la edad de los pacientes de micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae*.

	<i>N. brasiliensis</i>	<i>A. madurae</i>
<b>No. PACIENTES</b>	12	10
<b>No. CONTROLES</b>	12	10

**TABLA 1.** Número de pacientes y controles por grupo en cada agente etiológico.



edad de cada paciente y su respectivo control, con promedio y desviación estándar (DE) para cada agente etiológico.

<b><i>N. brasiliensis</i></b>		Pacientes	<b><i>A. madurae</i></b>		Pacientes
Controles			Controles		
31		31	59		57
35		35	50		50
35		35	31		29
41		41	32		30
52		52	36		36
76		76	44		44
35		35	36		35
24		24	57		57
18		19	32		32
43		41	54		55
23		26	<b>Promedio</b>	<b>43.10</b>	<b>42.50</b>
23		25	<b>DE</b>	<b>11.09</b>	<b>11.46</b>
<b>Promedio</b>	<b>36.33</b>	<b>36.66</b>			
<b>DE</b>	<b>15.84</b>	<b>15.32</b>			

**TABLA 3.** Edad en años de los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae* y de sus respectivos controles.



## **OCUPACION**

La ocupación fue diversa entre los pacientes, y las más frecuentes fueron:

Hogar:	7 – 32%
Campeño:	6 – 27%
Albañil:	4 – 18%
Obrero:	4 – 18%
Comerciante:	1 – 05%

## **LUGAR DE RESIDENCIA**

En este aspecto se dividieron a los pacientes en dos grupos de acuerdo a su lugar de residencia, en los procedentes del medio rural y del urbano.

Medio rural:	16 pacientes – 73%
Medio urbano:	6 pacientes – 27%

- **VARIABLES SECUNDARIAS.**

### **LOCALIZACION DE LA DERMATOSIS**

Las topografías clínicas de predilección de la dermatosis fueron:

Extremidades inferiores:	12 pacientes – 54.5%
Extremidades superiores:	6 pacientes – 27%
Abdomen:	2 pacientes– 9%
Espalda:	2 pacientes- 9%

### **EVOLUCION DE LA DERMATOSIS**

En cuanto a la evolución de la enfermedad se tuvo como promedio: 10.9 años en los pacientes con micetoma por ambos agentes etiológicos; todos presentaban enfermedad activa en el momento del estudio.

### **VALORES SERICOS DE ALBUMINA**

A este respecto, se encontró en los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* un promedio de 4.34 g/dl y 4.65 g/dl en los controles sanos; los pacientes con micetoma por *A. madurae* el promedio fue 4.43 y para los controles sanos de 4.54 g/dl.

- **VARIABLES PRINCIPALES**

En la siguiente tabla se presenta a las pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y *A. madurae* de sexo femenino con sus respectivos controles, agrupadas de acuerdo a su condición hormonal.

<b><u>CONDICION</u></b>	<b><u>PACIENTES</u></b>	<b><u>CONTROLES</u></b>
<b>MENOPAUSICAS</b>	3	3
<b>EMBARAZADAS</b>	1	1
<b>LACTANDO</b>	1	1
<b>FASE FOLICULAR</b>	0	0
<b>FASE OVULATORIA</b>	2	2
<b>FASE LUTEA</b>	3	3

**TABLA 4.** Condición hormonal fisiológica en las mujeres del estudio, en ambos agentes etiológicos.

En el **ANEXO 1** se presentan los valores séricos de las hormonas sexuales estroideas (estradiol, progesterona, androstendiona, testosterona, dihidrotestosterona), y de gonadotropicas hipofisarias (FSH y LH), obtenidos en los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* o por *A. madurae* y en sus controles.

Tales valores se encuentran representados gráficamente en el **ANEXO 2**, que además contiene la desviación estándar obtenida en cada grupo estudiado, señalando los que presentaron diferencias estadísticamente significativas.

**TABLA 6.** Resumen de las alteraciones hormonales encontradas en los pacientes en relación con sus controles sanos, para cada agente etiológico.

<b><i>N. brasiliensis</i></b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>HOM Y MUJ</b>
<b>FSH</b>	↓		
<b>LH</b>	↓		↓
<b>TESTOSTERONA</b>	↓	↓	↓
<b>DIHIDROTESTOSTERONA</b>		↓	
<b><i>A. madurae</i></b>			
<b>FSH</b>	↑	↑	↑
<b>LH</b>	↑	↑	↑
<b>ESTRADIOL</b>		↓	
<b>PROGESTERONA</b>	↓		

↑ ↓ = Valores significativamente mayores o menores en relación con los controles sanos en cada agente etiológico.

↑ ↓ = Valores altos o disminuidos con relación a los controles sanos, sin diferencia estadísticamente significativa.

## VI DISCUSION DE RESULTADOS

---

Está bien documentado en la literatura que el micetoma se presenta predominantemente en el sexo masculino cuando es causado por *N. brasiliensis*, y lo contrario sucede en el caso de afección por *A. madurae*, pues la afección es mayor en pacientes de sexo femenino <sup>7,11,12</sup>. En nuestro estudio encontramos datos similares, donde la presentación por sexo del micetoma fue diferente de acuerdo al agente etiológico involucrado, así en el micetoma por *N. brasiliensis* hubo una relación hombre mujer de 3:1, y en de *A. madurae* la relación fue invertida, 2.3-1 mujer – hombre.

La mayoría de estudios realizados muestran que esta entidad es propia de personas con actividad laboral, que habitan en el medio rural, y que están más expuestos a traumatismos, lo que favorece la inoculación del agente etiológico. <sup>1,2,11,12</sup> Nosotros encontramos datos similares en ocupación y edad, siendo la mayoría de casos con labores del hogar, que sin duda realizan actividades agrícolas y campesinos. El promedio de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 39.8 años.

En lo que respecta a la topografía, las extremidades inferiores fueron más frecuentemente afectadas en el 54% de los pacientes, seguidas de las superiores (27%) y en menor número se encontró afección de abdomen y de parte posterior del tronco. La evolución de la dermatosis fue crónica con un promedio de 10.9 años, lo que coincide con los datos reportados en la literatura <sup>3,11,12</sup>.

La parte fundamental de la discusión radica en las condiciones hormonales de los pacientes. Debido a que el grupo de los hombres no presentan variabilidad hormonal, solamente se incorporaron controles sanos con la misma edad. En cambio para el grupo de mujeres, se determinó con exactitud su condición hormonal, incluyéndose en el estudio mujeres embarazadas, lactando, en fase ovulatoria y lútea. No hubo ninguna paciente en fase folicular, sin embargo, éste no constituye un sesgo para nuestro estudio; ya que también se incluyeron controles con las mismas características.

Para la interpretación de los resultados se analizaron los dos grupos de estudio, es decir, los pacientes y controles de micetoma por *N. brasiliensis* y los de *A. madurae*.

Con respecto a los micetomas por *N. brasiliensis*, en las gráficas de hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) (**ANEXO 2**), se observaron diferencias estadísticamente significativas. En los pacientes hombres éstas estuvieron disminuidas. Al analizar hombres y mujeres solo la LH estuvo disminuida. Se encontraron diferencias también en cuanto a la testosterona que estuvo disminuida en el grupo de hombres así como en el grupo mezclado. La dihidrotestosterona por el contrario, estuvo disminuida en el grupo de mujeres. Sin embargo no hubo diferencias para estradiol, progesterona y androstenediona en ninguno de los grupos. Debido a que las hormonas FSH y LH son de origen peptídico, fue necesario correlacionar sus valores con los valores de albúmina sérica, para saber si la síntesis proteica no se encontraba disminuida. Es importante remarcar que no se encontraron diferencias de los casos con sus controles en este respecto. Por lo que las alteraciones observadas sugieren una verdadera disfunción hormonal.

Debido a lo anterior en la **Tabla 6** se resumen las diferencias significativas para: FSH, LH, T y DHT en los casos por *N. brasiliensis*.

En lo que respecta a los micetomas por *A. madurae*, en las gráficas de hormonas gonadotrópicas(ANEXO 2), se observó que la LH fué significativamente mayor en el grupo de mujeres y en el de conjunción de ambos sexos. La FSH presentó valores también significativamente elevados, pero en los tres grupos. La progesterona presentó valores significativamente menores en el grupo de mujeres no así en los otros dos. Por otro lado los estrógenos estuvieron disminuidos solo en el grupo de hombres. El resto de hormonas sexuales como son: testosterona, dihidrotestosterona y androstenediona, no presentaron valores significativamente diferentes.

En general los datos que se observaron resultaron a la inversa de lo inicialmente esperado, debido a que la hipótesis inicial indicaba que los micetomas por *Nocardia sp* se debían dar en pacientes con aumento de hormonas sexuales masculinas. Sin embargo, la primera interpretación que se puede dar es que todo el eje hipotálamo-hipofisis-gónadas se encuentra disminuido. Ahora se comprende que no es factible la sola disminución de algunas hormonas, debido a que todas son parte de ejes que funcionan coordinadamente. Por ejemplo, en pacientes con enfermedades crónicas, el eje hipotálamo-hipofisis-tiroides se encuentra disminuido; y recientemente se han descrito cambios de este tipo en procesos nefróticos crónicos<sup>19</sup>.

Los datos que obtuvimos con este estudio son similares con los estudios *in vivo* de Méndez-Tovar y cols., los cuales concluyen que la progesterona y testosterona inducen el desarrollo de micetoma por nocardia, en cambio *in vitro*, estas mismas hormonas inhibieron el crecimiento de las cepas<sup>13</sup>.

En general los resultados obtenidos para el grupo de *A. madurae*, son diferentes. En la **tabla 6** se observa que las hormonas gonadotrópicas hipofisarias (FSH y LH) tienen valores altos, es decir su comportamiento es contrario al grupo de *Nocardia*. Sin embargo, las hormonas esteroideas

femeninas ( $E_2$  y  $P_4$ ) tienen valores bajos. Esto se puede explicar de manera muy clara, debido a que estos sistemas son de retroalimentación negativa, de manera que cuando hay baja de hormonas sexuales, las hormonas gonadotrópicas hipofisarias aumentan para estimular la producción de las hormonas faltantes.<sup>17,20,21</sup>

De acuerdo a los resultados obtenidos en los micetomas por *N. brasiliensis*, se puede esperar que toda la alteración del eje hormonal se deba a dos situaciones: que esté afectado previo a la infección, o bien, que en pacientes que reciben un determinado inóculo, la inmunidad no permita su erradicación y así la cronicidad del proceso provoque la alteración del eje hormonal.

En lo que respecta a los micetomas por *A. madurae*, es más difícil la interpretación. Parecería que previo al inóculo ya existía la alteración hormonal en especial de las hormonas sexuales femeninas, progesterona y estradiol.

Debido a que el micetoma es un síndrome anátomo-clínico que tiene una diversidad de factores etiológicos, es difícil concluir la participación de cada uno de éstos. En nuestro medio es muy marcada la etiología, debido a que el 85% de los casos son por *N. brasiliensis* y el 10% a *A. madurae*, con claras tendencias a afectar al sexo masculino por parte del primero y al femenino por el segundo. La interpretación de los resultados es más complicada de lo que parecería. En este estudio, sólo se ha tocado un vértice de los varios que tienen importancia para el establecimiento y desarrollo del padecimiento<sup>41</sup>.

El presente trabajo nos ha permitido tener algunos datos sobre la participación de las hormonas en el desarrollo y establecimiento de los micetomas. Sin embargo dejan todavía una serie de dudas, las cuales pueden ser resueltas en posteriores estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Dentro de las



más importantes están: valorar el desarrollo *in vitro* de *A. madurae* en medios tratados hormonalmente y observar si hay aumento en las fases de crecimiento (fases log.); inducción de micetomas experimentales y valorar periódicamente el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, para determinar los cambios por la presencia de los actinomicetos, y un tercer objetivo sería valorar a pacientes con micetomas curados que hayan sido causados por ambos microorganismos, y que tengan un periodo largo sin actividad microbiológica.

## VII CONCLUSIONES

---

1. Se estudiaron 44 individuos, 12 casos con micetoma por *N. brasiliensis*, 10 casos con micetoma por *A. madurae*, así como 22 individuos sanos como controles.
2. Se comprobó el planteamiento de la hipótesis alterna, encontrándose **diferencias hormonales significativas** de los micetomas por *N. brasiliensis* y *A. madurae*, con sus respectivos controles.
3. En los micetomas por *N. brasiliensis* se observaron diferencias en relación con **una disminución de todos los valores de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas**.
4. En los micetomas por *A. madurae* se observó **aumento de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias y disminución de las hormonas sexuales femeninas**.
5. Para la mejor interpretación hormonal de los micetomas por *A. madurae* y *N. brasiliensis*, es necesario mayor correlación con estudios *in vitro* e *in vivo*.
6. El comportamiento hormonal de los micetomas por *A. madurae* y *N. brasiliensis* son marcadamente diferentes.

## VIII BIBLIOGRAFIA

---

1. Welsh O. Mycetoma current concepts in treatment. Int J Dermatol 1991; 30 (6): 387-398.
2. Magaña M. Los micetomas. Sus repercusiones óseas. Rev Mex Dermatol.1989; 33 (1): 22-26.
3. Magaña M, Magaña M. Mycetoma. Dermatol Clin 1989; 7 (2): 217.
4. Mahgoub.SE, Munrray IG. Mycetoma, ed. William Heinemann, London 1<sup>st</sup> ed. 1973.
5. Rippon J. Micología Médica 3<sup>a</sup> ed. Editorial Mc. Graw Hill interamericana. 1990;706-707.
6. Pantaleón M. Micetomas en Morelos. Estudio epidemiológico - clínico retrospectivo de los casos observados en el estado de Morelos. Tesis de posgrado en Dermatología. México 1991. Hosp. Gral. Mex.
7. Magaña M. Mycetoma. Int J Dermatol. 1984; 23:221-236.
8. Díaz G, Loyola M, Morales MA, Padilla MC. Micetoma por *A. maduræ*. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 1998; 7 (2):94-96.
9. Lavalle P. Nuevos datos sobre la etiología del micetoma en México y sobre su patogenia. Gac Med Mex. 1996;96:545-569.

- 10.** Green WO Jr. Adams TE. Mycetoma in the United States. *Am j Clin Pathol.* 1964; 3:230-233.
- 11.** León G. Los micetomas en el Hospital General de México. Tesis de especialización en Dermatología. México 1983. Unam.
- 12.** Bonifaz A. *Micología Médica Básica* 1ª ed. Ed. Fra Méndez edit. 1990; 135-165.
- 13.** Méndez L. Estudio de factores patogénicos y epidemiológicos del micetoma en México. Tesis para Maestría en Ciencias Biomédicas. México 1987. UNAM
- 14.** Gómez A, Saúl A, Bonifaz A, López M. Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of actinomycetoma. *Int J Derm.* 1993; 32(3): 218-220.
- 15.** Saúl A. Micosis profundas. En *Lecciones de Dermatología*, 13ª ed. México, DF: editorial Méndez-Cervantes. 1996; 202-210.
- 16.** Welsh O, Saucedo E, González J, et al. Amikacin alone and in combination with trimethoprim – sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. *J Am Acad dermatol.* 1987;17: 443-448.
- 17.** Ninomiya J, Coronado I, Aguilar R. *Fisiología humana, endocrinología y metabolismo* 1ª ed. Editorial el Manual Moderno. 1995; 1-51.
- 18.** Hicks J, Díaz J. *Bioquímica e Inmunología Vol II* 1ª ed. Editado por la Facultad de Medicina UNAM 1996; 54-146.

- 19.** Greenspan F. Basic and clinical Endocrinology 3ª ed. Editorial Appleton & Lange. 1991. 280-345.
- 20.** Harrison, Wilson J, Braunwald, et al. Principios de Medicina Interna Vol. I. 12ª ed. Editorial Interamericana McGraw – Hill 1991; 1913 – 2104.
- 21.** Zambrano E. Estudio *in vitro* de la actividad biológica de las isoformas de la hormona estimulante del folículo humana. Tesis de doctorado en Ciencias (biología), México 1998.
- 22.** Feldman D. Evidence for the presence of steroid hormone receptor in fungi. Document presented at the First International Symposium on Binding Proteins: Steroid Hormones, held in Lyon, France, 1986, publicado por J. Libbey & company.
- 23.** Watanabe M, Phillips K, Watanabe H. J. Induction of steroid-binding activity in *Pseudomonas testosteroni*. Steroid Biochem 4:623-632,1973.
- 24.** Losse DS, Schurman DJ, Feldman D. A corticosteroid binding protein and endogenous ligand in *Candida albicans* indicating a possible steroid receptor system. Nature. 1981; 293: 477-479.
- 25.** Loose DS, Feldman D. Characterization of a unique corticosteroid binding protein in *Candida albicans*. J Biol Chem. 1982; 257: 4925-4930.
- 26.** Loose DS, Stover EP, Feldman D. Ketoconazole binds to glucocorticoid receptors and exhibits glucocorticoid antagonist activity in cultured cells J Clin Invest. 1983; 72:404-408.

27. Kalo A, Segal. Interacction of *Candida albicans* with genital mucosa: effect of sex hormones en adherence of yeasts *in vitro*. J. Microbiol. 1987; 34:224-228.
28. Feldman D, Do Y, Burshell A, Stathis P, Losose D. A corticosterona binding protein in *Sacharomyces cerevisiae*. Science. 1982; 218:297-298.
29. Schar G, Stover P, et al. Progesterone binding and inhibition of growth in *Trichophyton mentagrophytes*. Infect Immun. 1986; 46:763-767.
30. Clemons K, Schar G, et al. Dermatophyte – Hormone relationships: Characterization of progesterone – binding specificity abd growth inhibition in the genera *Trichophyton* and *Microsporum*. J Clin Microbio. 1988;26(10): 2110-2115.
31. Clemons K, Stover P, Schar G, et al. Steroid metabolism as a mechanism of escape from progesterone-mediated growth inhibition in *Trichopiton mentagrophytes*. J biol Chem. 1989;264(19): 11186-11192.
32. Loose DS, Restrepo A, Stover EP, Feldman D. Estradiol binds to receptor-like cytosol binding protein and initians a biological response in *Paracoccidioides brasiliensis* . Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80:7659-7663.
33. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D. Estrogens inhibit myelium to yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paraccoccidioidomycosis. Infect Immun. 1984; 46:346-353.

- 34.** Salazar M, Restrepo A, Stevens D. Inhibition by estrogens of *Conidium* to yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immun*. 1988; 56 (3):711-713.
- 35.** Leroy E, Smale M. et al. Maternal deaths from coccidioidomycosis. *J Am Med A*.1949;140(14).1152-1154.
- 36.** Wack E, Ampel N. Coccidioidomycosis during Pregnancy. *Chest*. 1994; 94(2): 376-379.
- 37.** Drutz D, Huppert M, et al. Human sex Hormones Stimulate the growth and maturation of *coccidioides immitis*. *Infect Immun*. 1981; 32 (2): 897-907.
- 38.** Hernández F, Bievre C, Camacho I, et al. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa* in vitro and characterization of progesterone receptors. *J Med & Veter Mycol*. 1995; 33: 235-239.
- 39.** Méndez L, Bievre C, López R. Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement in vitro des agents D'eumycétomes. *J Mycol Med*.1991; 118:141-143.
- 40.** Hernández F, López R, Mendez L, Manzano P. *Nocardia brasiliensis*: in vitro and in vivo growth response to steroid sex hormones. *Mycopatol*. 1995; 132:79-85.
- 41.** Arguero-Licea B, Garza-Garza D, Ichira SH, et. Al. Efecto de tres fármacos sobre la producción de Actinomicatomas experimentalmente en ratones. *Rev Ibero Micol*. 1993; 10: 109-12.

# **ANEXO 1**

## **TABLAS**



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**N. BRASILIENSIS**

**PACIENTES**

No.	SEXO	EDAD	CONDICION
1	M	31	
2	M	35	
3	M	35	
4	M	41	
5	M	52	
6	M	76	
7	M	35	
8	M	24	
9	M	18	
10	F	43	EMB
11	F	23	FL
12	F	23	FO

**CONTROLES SANOS**

No.	SEXO	EDAD	CONDICION
1	M	31	
2	M	35	
3	M	35	
4	M	41	
5	M	52	
6	M	76	
7	M	35	
8	M	24	
9	M	35	
10	F	20	EMB
11	F	26	FL
12	F	25	FO

**TABLA 7.** Características de los pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y en controles sanos.

**A. MADURAE**

**PACIENTES**

No.	SEXO	EDAD	CONDICION
1	F	59	MENO
2	F	50	MENO
3	F	31	LACTANDO
4	F	32	FL
5	F	36	FO
6	F	44	MENO
7	F	36	FL
8	M	57	
9	M	32	
10	M	54	

**CONTROLES SANOS**

No.	SEXO	EDAD	CONDICION
1	F	50	MENO
2	F	50	MENO
3	F	26	LACTANDO
4	F	28	FL
5	F	36	FO
6	F	44	MENO
7	F	35	FL
8	M	57	
9	M	32	
10	M	55	

**TABLA 8.** Características de pacientes con *A. madurae* y controles.

## N. BRASILIENSIS. ESTROGENOS

### PACIENTES

No.	E2 (pg/ml)
1	57.54
2	59.29
3	61.17
4	36.16
5	21.66
6	35.89
7	34.27
8	28.41
9	20.55
10	604.08
11	58.48
12	225.88

### CONTROLES

No.	E2 (pg/ml)
1	70.72
2	47.97
3	29.71
4	9.4
5	34.11
6	57.96
7	34.82
8	20.35
9	17.91
10	1492.66
11	70.5
12	96.48

VAL. REF: H: 10 - 60 pg/ml M: FF 30-100, FO: 100-400, FL: 50-100 pg/ml  
MENO: 5.8 - 18 pg/ml.

TABLA 9. Valores séricos de E2 en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y en sus controles.

## NOCARDIA BRASILIENSIS. HORMONA FOLICULOESTIMULANTE

### PACIENTES

No.	FSH (U/L)
1	1.092
2	1.08
3	2.05
4	0.5
5	2.91
6	2.96
7	0.56
8	0.978
9	2.5
10	5.3
11	3.6
12	7.2

### CONTROLES

No.	FSH(U/L)
1	2.6
2	1.7
3	2.9
4	3.1
5	1.82
6	4.58
7	2.08
8	3.5
9	2.15
10	6.38
11	1.1
12	3.9

VAL. REF: H: 1-5 U/L M: FF: 1-5, FO: 3-15, FL: 1-5 MENO: 20-150 U/L

TABLA 10. Concentraciones séricas de FSH en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y de sus controles.

**N. BRASILIENSIS HORMONA LUTEINIZANTE**

**PACIENTES**

No.	LH (UI/L)
1	4.76
2	1.43
3	4.32
4	4.1
5	3.53
6	9.21
7	1.7
8	3.76
9	2.8
10	ALTO
11	3.32
12	5.63

**CONTROLES**

No.	LH (UI/L)
1	5.77
2	7.66
3	3.52
4	4.76
5	7.51
6	9.83
7	4.55
8	5.18
9	5.78
10	ALTO
11	2.37
12	4.73

VAL. REF: H: 3-12 M: FF: 3-12, FO:9-60, FL: 3-12, MENO: 30-150.

**TABLA 11.** Concentraciones séricas de LH en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y en sus controles.

**N. BRASILIENSIS TESTOSTERONA**

**PACIENTES**

No.	T (ng/ml)
1	4.063
2	5.127
3	2.887
4	2.215
5	2.001
6	2.808
7	3.034
8	3.96
9	5.076
10	0.257
11	0.2
12	0.526

**CONTROLES**

No.	T (ng/ml)
1	5.701
2	6.284
3	3.959
4	8.31
5	2.719
6	3.193
7	4.579
8	3.96
9	8.24
10	0.505
11	0.367
12	1.813

VAL REF: H: 3.7-9.50 ng/ml M: 0.2-0.8 ng/ml MENO: 0.08-0.35 ng/ml.

**TABLA 12.** Concentraciones séricas de T en casos de micetoma por *N. brasiliensis* y en sus controles.

## N. BRASILIENSIS DIHIDROTESTOSTERONA

### PACIENTES

No.	DHT(pg/ml)
1	393.81
2	528.62
3	289.44
4	310.77
5	532.37
6	375.34
7	407.79
8	351.87
9	536.14
10	296.2
11	254.44
12	239.62

### CONTROLES

No.	DHT (pg/ml)
1	386.34
2	386
3	462.82
4	449.65
5	234.28
6	309.9
7	303.87
8	281.09
9	662.72
10	686.86
11	365.84
12	447.49

VAL. REF.: H: 300 - 800 M: < 200 pg/ml.

TABLA 13. Concentraciones séricas de DHT en casos con micetoma por *N. brasiliensis* y en sus controles

## N. BRASILIENSIS ANDROSTENEDIONA

### PACIENTES

No.	D4 (pg/ml)
1	400
2	1184
3	1840
4	2924
5	410
6	440
7	748
8	328
9	3732
10	876
11	224
12	1752

### CONTROLES

No.	D4 (pg/ml)
1	718
2	815
3	720
4	600
5	406
6	2336
7	401
8	2149
9	3332
10	244
11	2156
12	1768

VAL. REF.: H y M: 700 - 2000.

TABLA 14. Valores séricos de androstenediona en casos de micetoma por *N. brasiliensis* y en controles.

## N. BRASILIENSIS PROGESTERONA

### PACIENTES

No.	P4 (ng/ml)
1	0.18
2	0.425
3	1.67
4	1.14
5	0.76
6	0.735
7	1.435
8	0.7
9	0.95
10	23.56
11	5.04
12	5.9

### CONTROLES

No.	P4 (ng/ml)
1	0.96
2	0.71
3	1.62
4	0.21
5	0.55
6	0.94
7	1.77
8	1.05
9	1.25
10	31.45
11	6.37
12	1.94

FL: 2-18

VAL. REF.: H: 0.1-2 M: FF 0.05-1.0

**TABLA 15.** Concentraciones séricas de P4 en pacientes con micetoma por *N. brasiliensis* y en sus controles.

**A. MADURAE ESTROGENOS**

**PACIENTES**

No.	E2(pg/ml)
1	20.78
2	7.75
3	88.83
4	236.59
5	82.56
6	105
7	42.88
8	28.12
9	22.2
10	23.6

**CONTROLES**

No.	E2 (pg/ml)
1	14.26
2	2.71
3	56.7
4	168.7
5	104.21
6	173.49
7	103.99
8	60.58
9	58.34
10	34.11

VAL.REF.: H: 10-60 M: FF: 30-100, FO: 100-400, FL:50-100  
MENO: 508-18 pg/ml.

**TABLA 16.** Valores séricos de E2 en pacientes con micetoma *A. madurae* y en sus controles.

**A. MADURAE HORMONA FOLICULOESTIMULANTE**

**PACIENTES**

No.	FSH(U/L)
1	42.36
2	44.59
3	12.4
4	6.39
5	8.49
6	28.72
7	1.31
8	7.48
9	1.8
10	4.31

**CONTROLES**

No.	FSH (U/L)
1	22.31
2	28.96
3	3.38
4	2.44
5	18.37
6	3.12
7	1.1
8	4.49
9	0.67
10	1.82

VAL. REF.: H: 1-5, M: FF: 1-5, FO: 3-15, FL: 1-5, MENO: 20-150 U/L.

**TABLA 17.** Concentraciones séricas de FSH en pacientes con micetoma por *A. madurae* y sus controles.

### A. MADURAE HORMONA LUTEINIZANTE

#### PACIENTES

No.	LH(U/L)
1	34.54
2	42.54
3	15.95
4	6.09
5	18.41
6	38.23
7	6.63
8	8.66
9	4.22
10	9.9

#### CONTROLES

No.	LH (U/L)
1	21.24
2	27.59
3	3.74
4	3.62
5	10.49
6	11.69
7	9.16
8	4.77
9	7.89
10	7.51

VAL. REF.: H:3-12, M: FF: 3-12, FO:9-60, FL: 3-12, MENO: 30-150 U/L.

**TABLA 18.** Concentraciones séricas de LH en pacientes con micetoma por *A. madure* y en sus controles.

### A. MADURAE TESTOSTERONA

#### PACIENTES

No.	T(ng/ml)
1	0.236
2	0.219
3	0.357
4	0.541
5	0.446
6	0.257
7	1.847
8	2.965
9	7.83
10	5.58

#### CONTROLES

No.	T (ng/ml)
1	0.252
2	0.194
3	0.444
4	0.827
5	0.506
6	0.677
7	0.692
8	3.077
9	4.074
10	3

VAL. REF.: H: 3.7-9.5, M: ADULTA: 0.2-0.8, MENO: 0.08-0.35 ng/ml.

**TABLA 19.** Valores séricos de T en pacientes con micetoma por *A. madurae* y en sus controles.

### A. MADURAE PROGESTERONA

#### PACIENTES

No.	P4(ng/ml)
1	0.425
2	0.52
3	1.18
4	1.48
5	0.98
6	0.83
7	5.67
8	1.42
9	1.28
10	1.22

#### CONTROLES

No.	P4 (ng/ml)
1	0.81
2	0.895
3	0.835
4	26.58
5	2.91
6	4.9
7	16.95
8	0.5
9	1.42
10	0.55

VAL. REF.: H: 0.1-2, M: FF: 0.05-1.0, FL: 2-18, MENO: 0.03-3 ng/ml.

TABLA 20. Concentraciones séricas de P4 en pacientes con micetoma por *A. madurae* y en sus controles.

### A. MADURAE DIHIDROTESTOSTERONA

#### PACIENTES

No.	DHT(pg/ml)
1	595.96
2	387.91
3	356.48
4	255.74
5	486.62
6	220.24
7	297.05
8	369.62
9	278.6
10	290.28

#### CONTROLES

No.	DHT (pg/ml)
1	350.01
2	355
3	455.1
4	379.18
5	478.58
6	201.02
7	261.4
8	290.28
9	386.34
10	386.34

VAL. REF.: H: <200, M: 300-800 pg/ml.

TABLA 21. Valores séricos de DHT en pacientes con micetoma por *A. madurae* y en sus controles.



## A. MADURAE ANDROSTENEDIONA

### PACIENTES

No.	D4(pg/ml)
1	400
2	884.36
3	3280
4	396
5	1940
6	1392
7	1688
8	1044
9	3468
10	560

### CONTROLES

No.	D4 (pg/ml)
1	400
2	1252
3	1252
4	968
5	408
6	1512
7	524
8	400
9	718.8
10	600

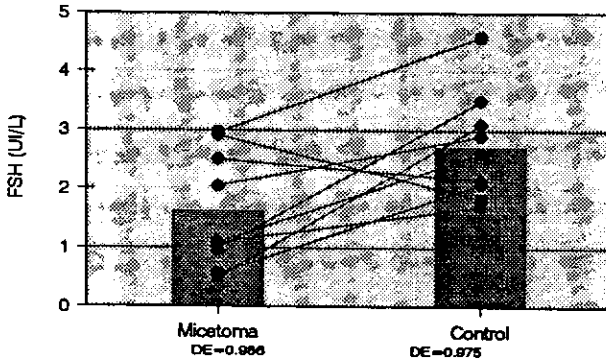
VAL. REF.: H y M: 700-2000 pg/ml.

**TABLA 22.** Concentraciones séricas de androstenediona en pacientes con micetoma por *A. madurae* y en controles.

# **ANEXO 2**

## **GRAFICAS**

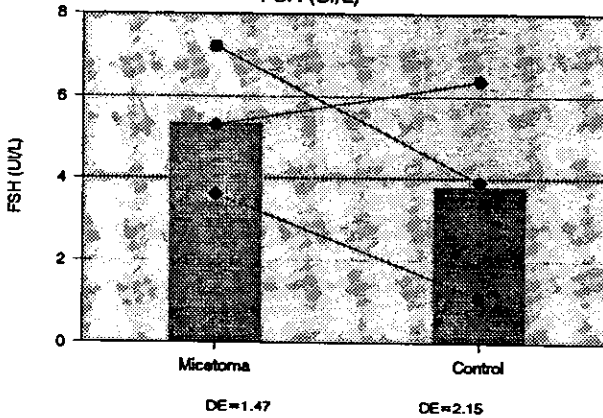
Nocardia brasiliensis  
FSH (UI/L)



P < 0.05

Hombres

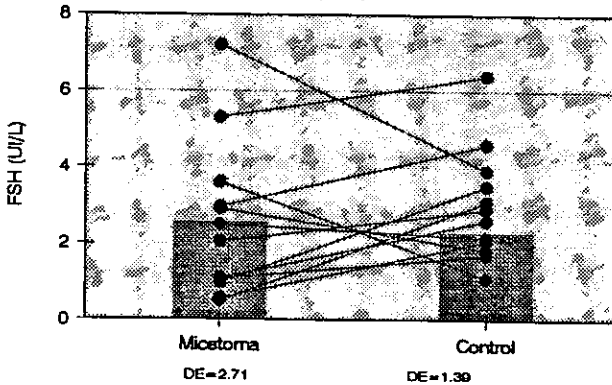
Nocardia brasiliensis  
FSH (UI/L)



P = NS

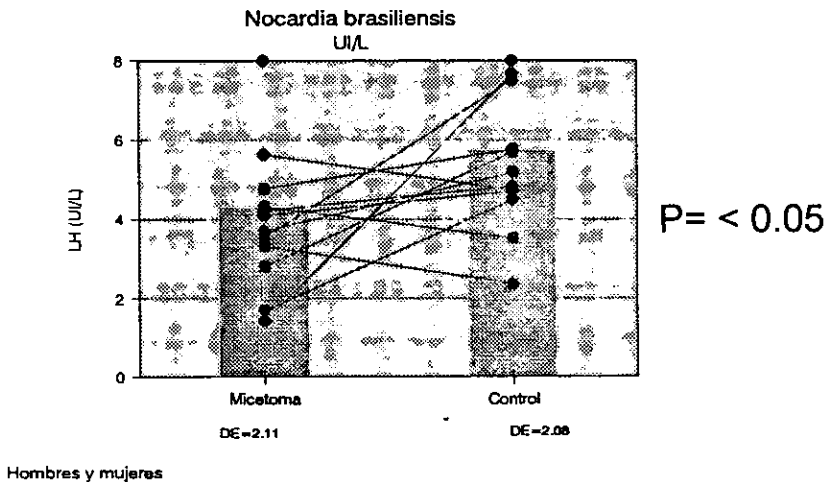
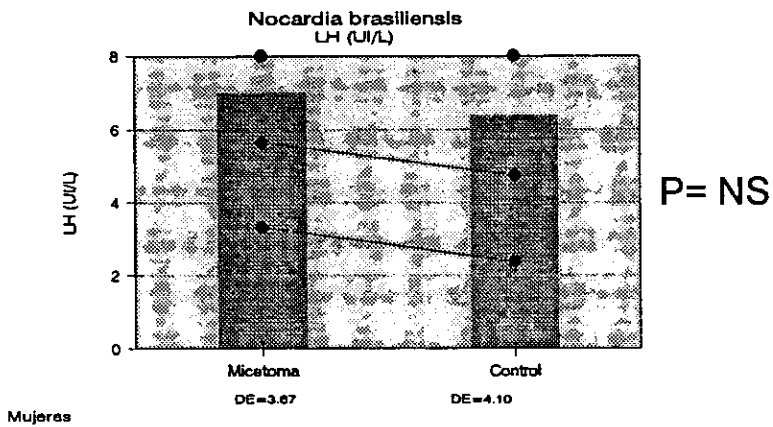
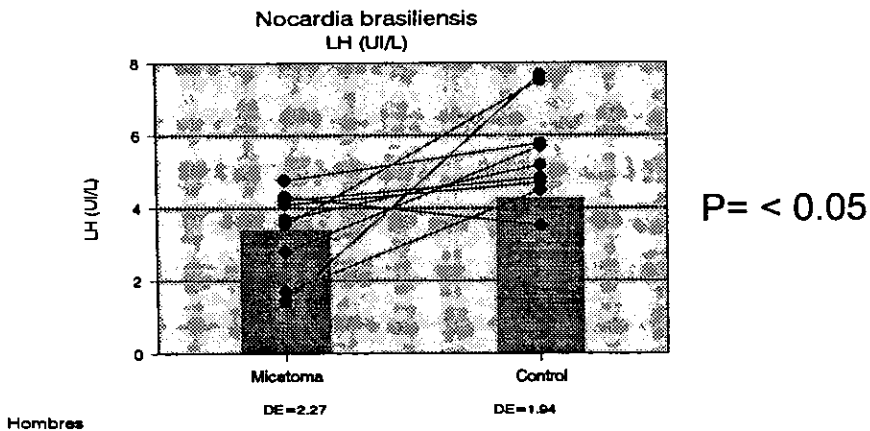
Mujeres

Nocardia brasiliensis  
FSH (UI/L)

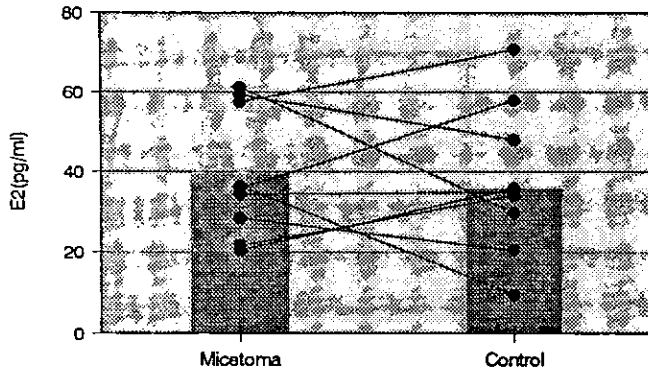


P = NS

Hombres y mujeres



**Nocardia brasiliensis**  
E2 (pg/ml)

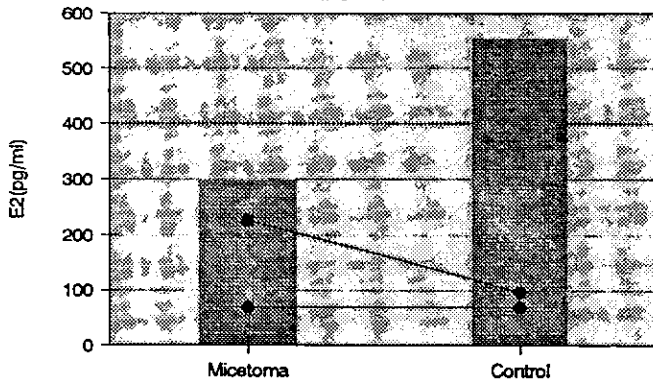


P= NS

DE=62.13                      DE=18.72

Hombres

**Nocardia brasiliensis**  
E2 (pg/ml)

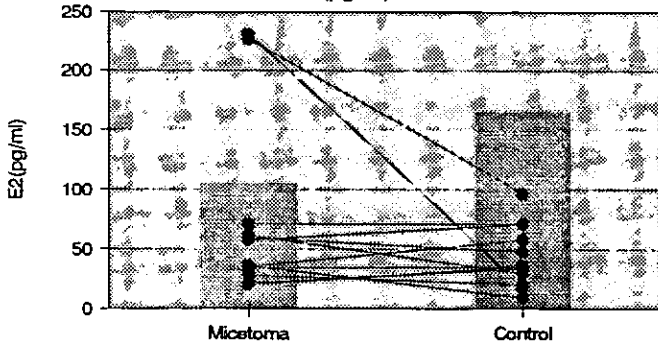


P= NS

DE=224                      DE=664

Mujeres

**Nocardia brasiliensis**  
E2 (pg/ml)

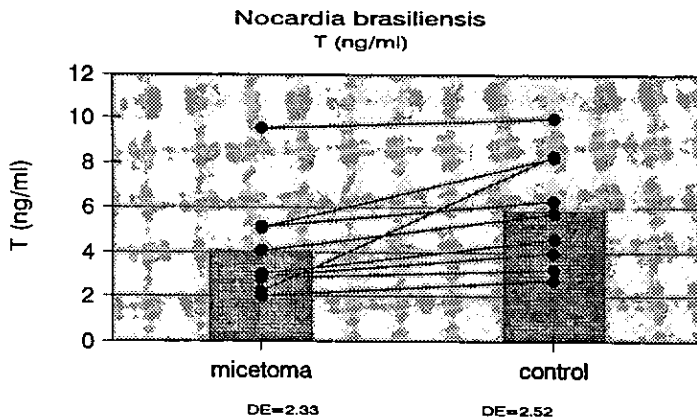


P= NS

DE= 159.57                      DE= 400.00

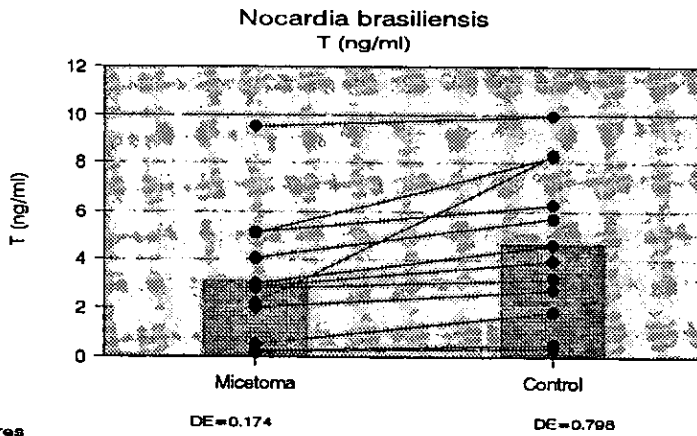
Hombres y mujeres





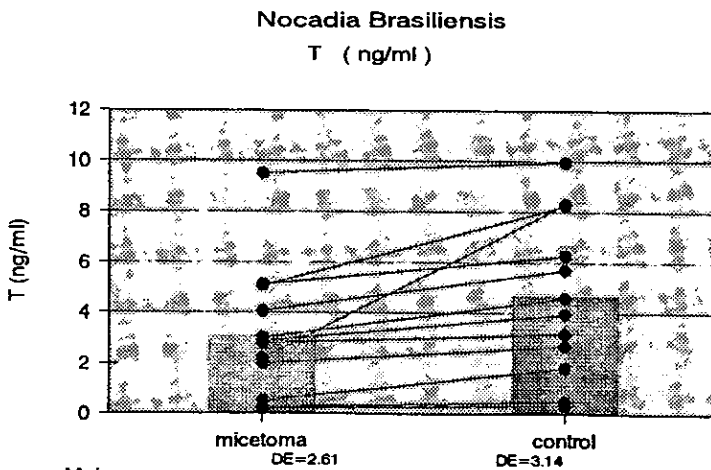
P= < 0.05

Hombres



P= NS

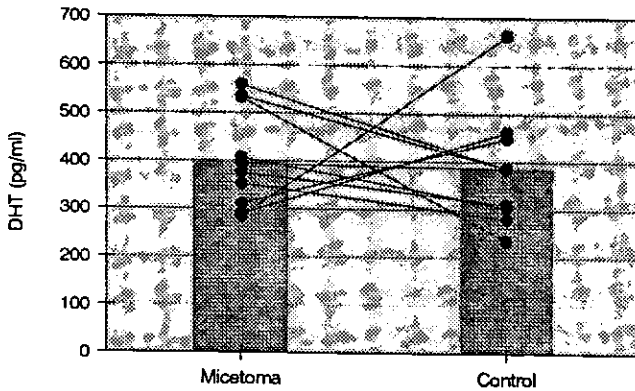
Mujeres



P= < 0.05

Hombres y Mujeres

**Nocardia brasiliensis**  
DHT (pg/ml)



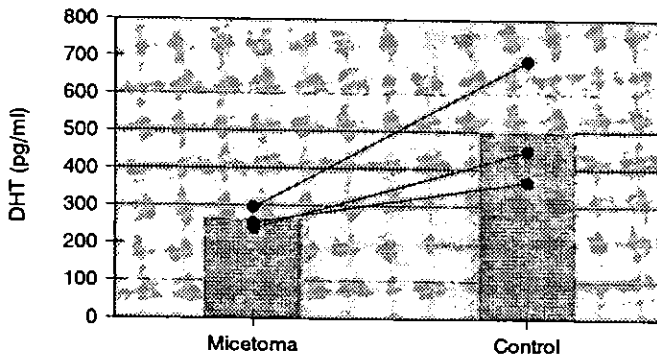
P= NS

Hombres

DE=99.44

DE=148.95

**Nocardia brasiliensis**  
DHT (pg/ml)



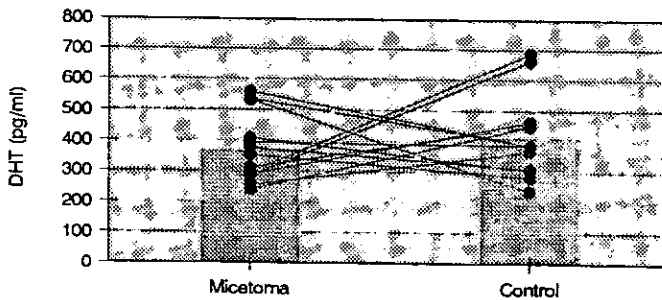
P= < 0.05

Mujeres

DE=2.93

DE=11.68

**Nocardia brasiliensis**  
DHT (pg/ml)



P= NS

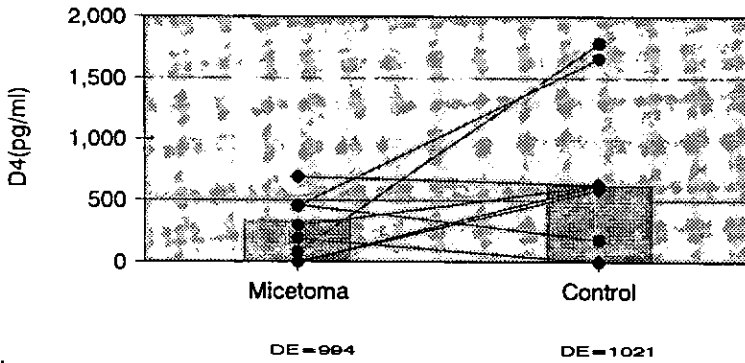
Hombres y mujeres

DE=101.7

DE=129.66



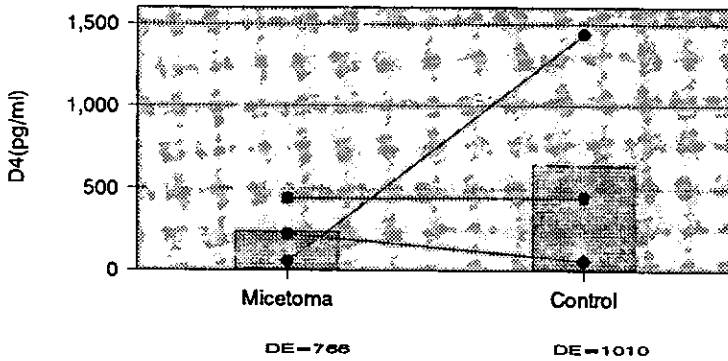
**Nocardia brasiliensis**  
D4 (pg/ml)



P= NS

Hombres

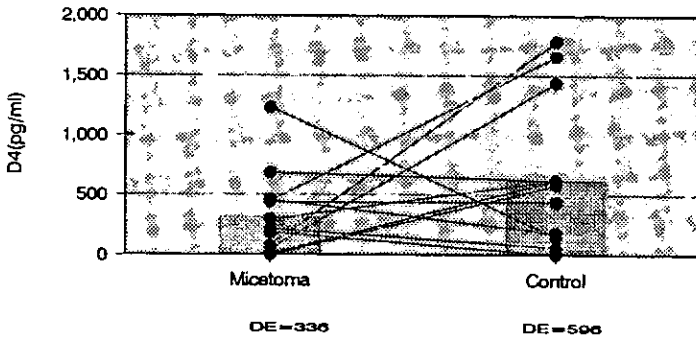
**Nocardia brasiliensis**  
D4 (pg/ml)



P= NS

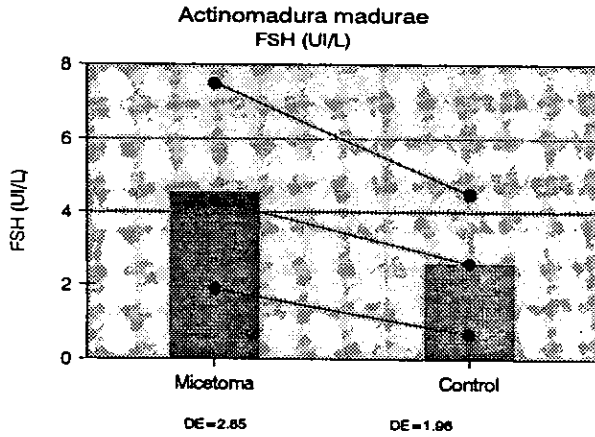
Mujeres

**Nocardia brasiliensis**  
D4 (pg/ml)

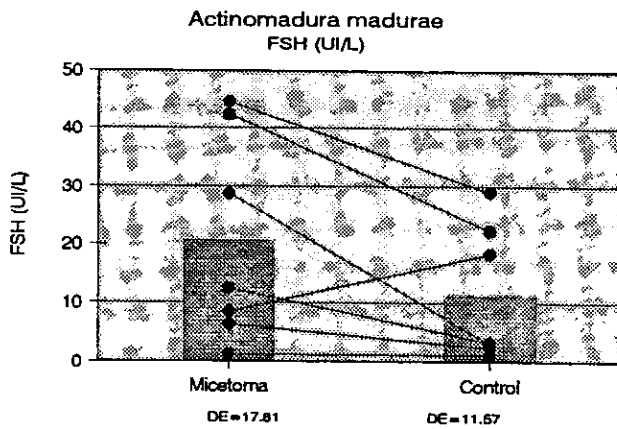


P= NS

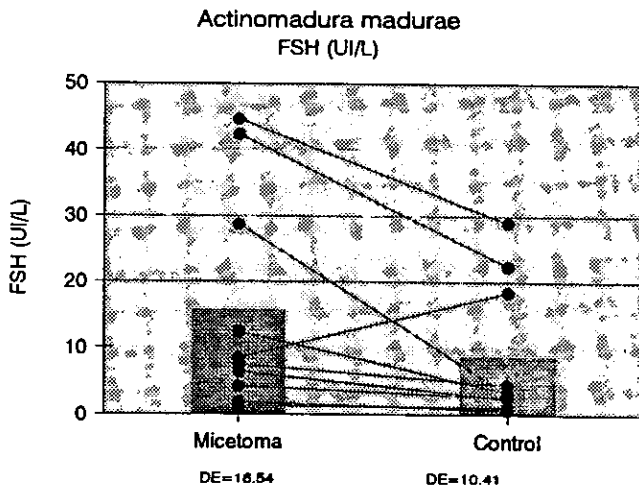
Hombres y mujeres



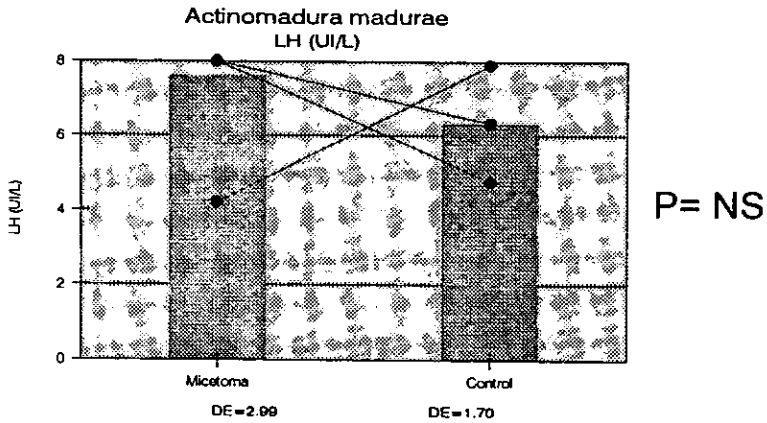
$P = < 0.05$



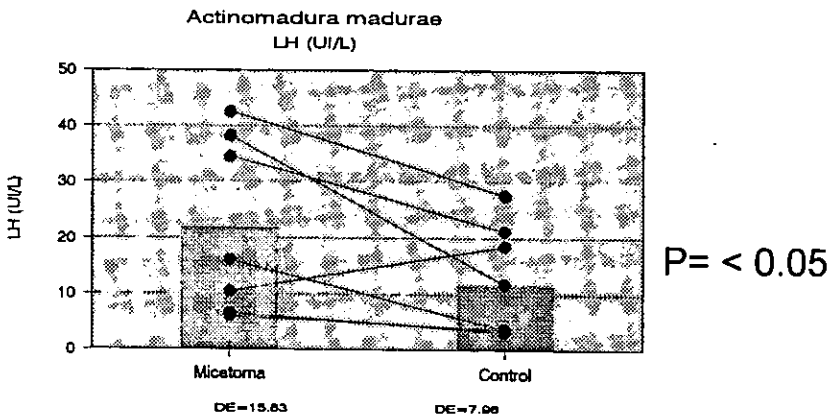
$P = < 0.05$



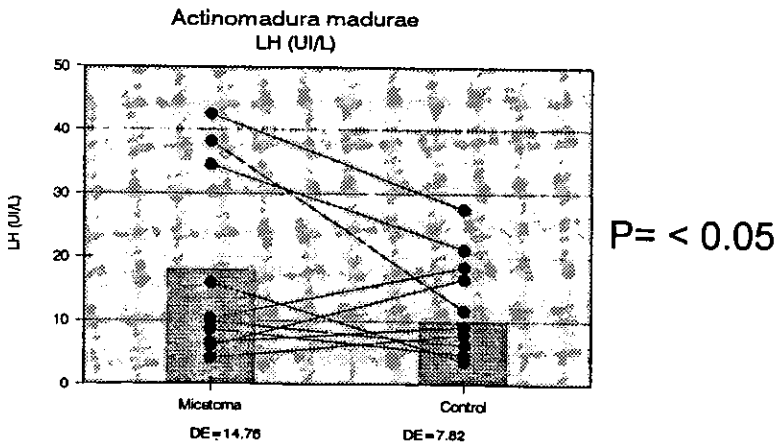
$P = < 0.05$



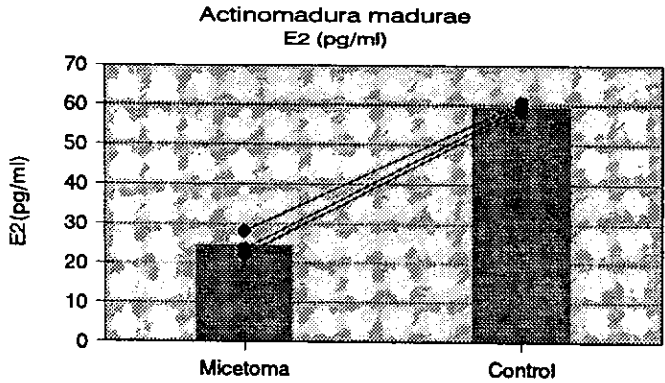
Hombres



Mujeres

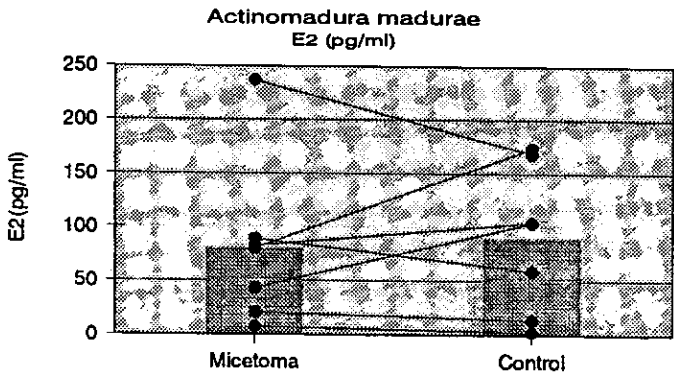


Hombres y mujeres



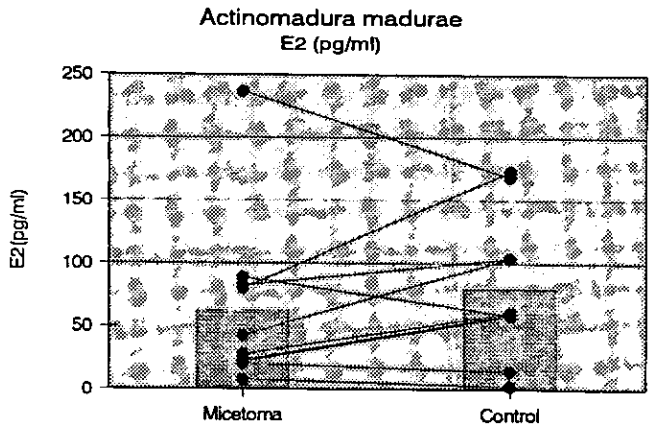
P = < 0.05

Hombres



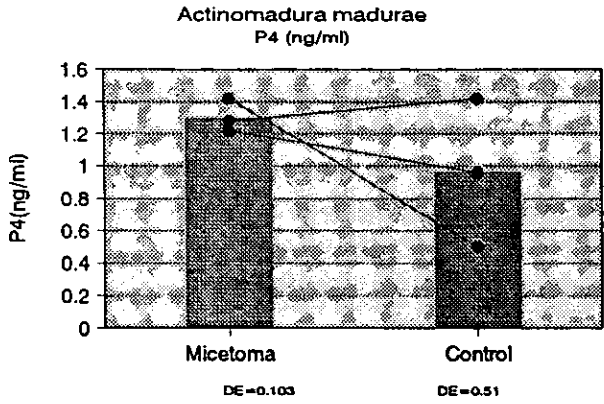
P = NS

Mujeres



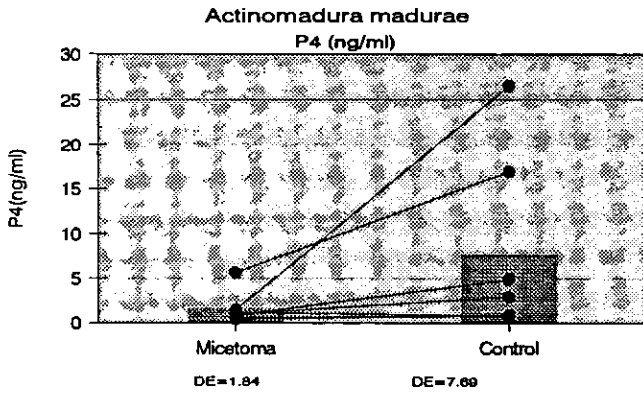
P = NS

Hombres y mujeres



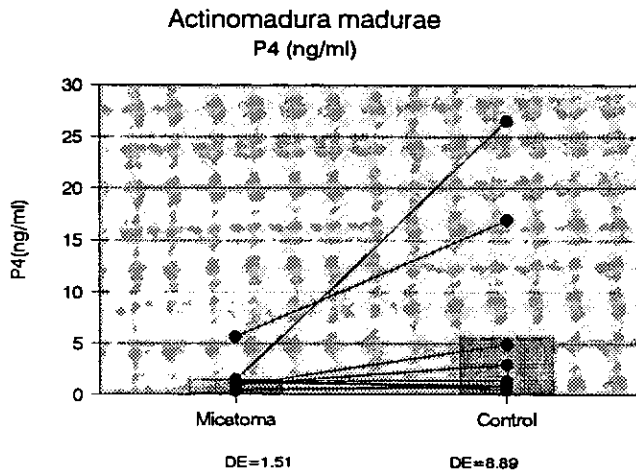
P= NS

Hombres



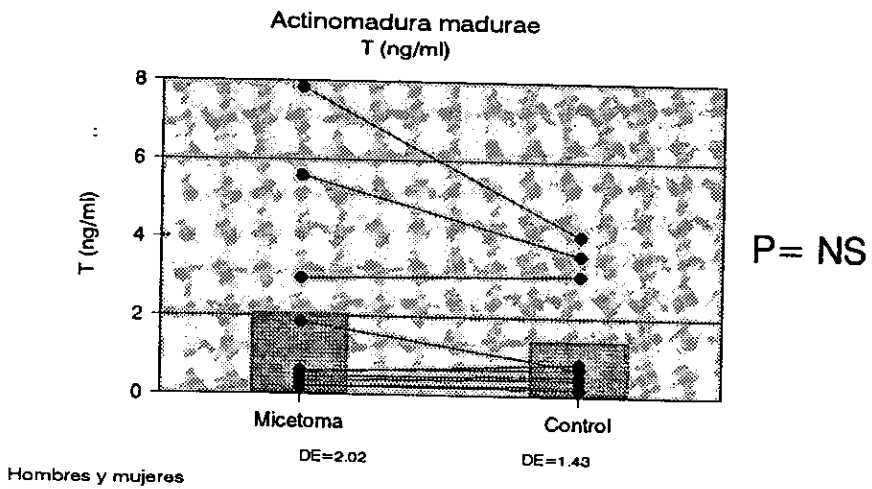
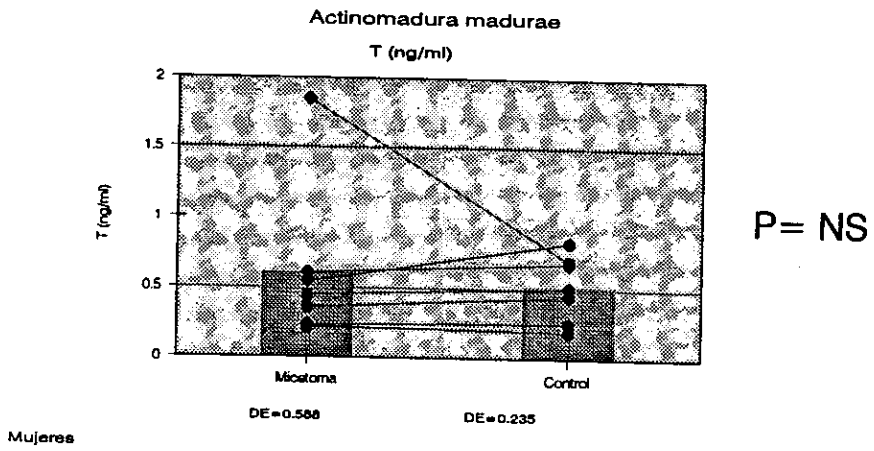
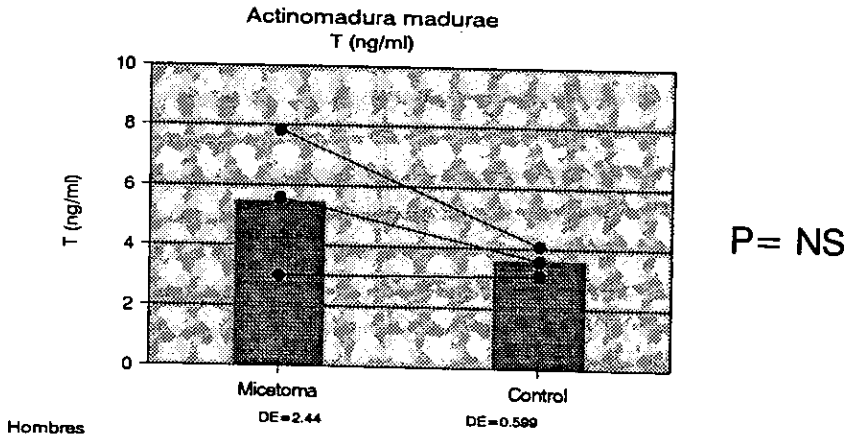
P= < 0.05

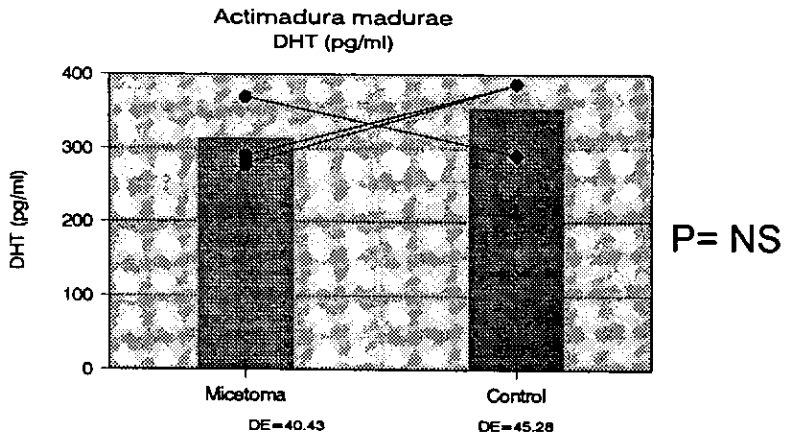
Mujeres



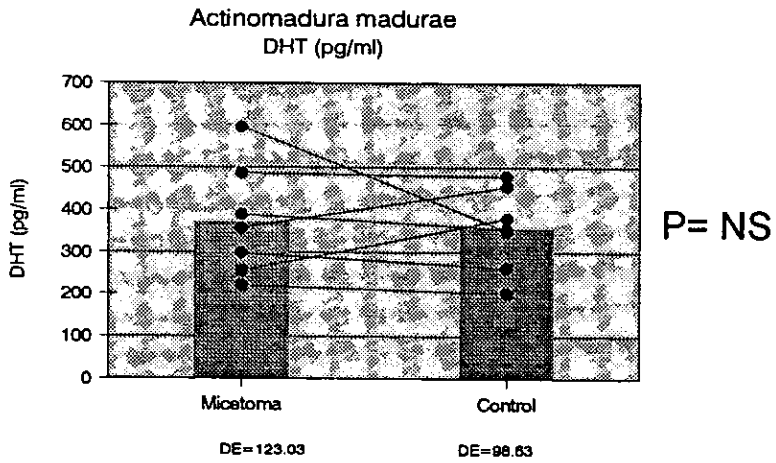
P= NS

Hombres y mujeres

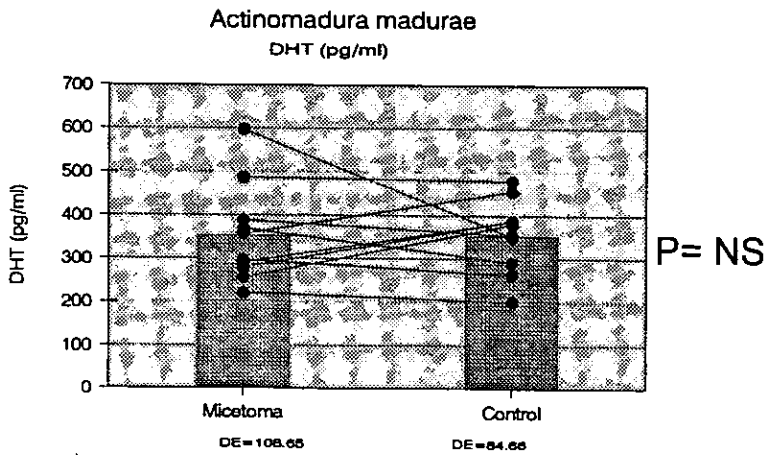




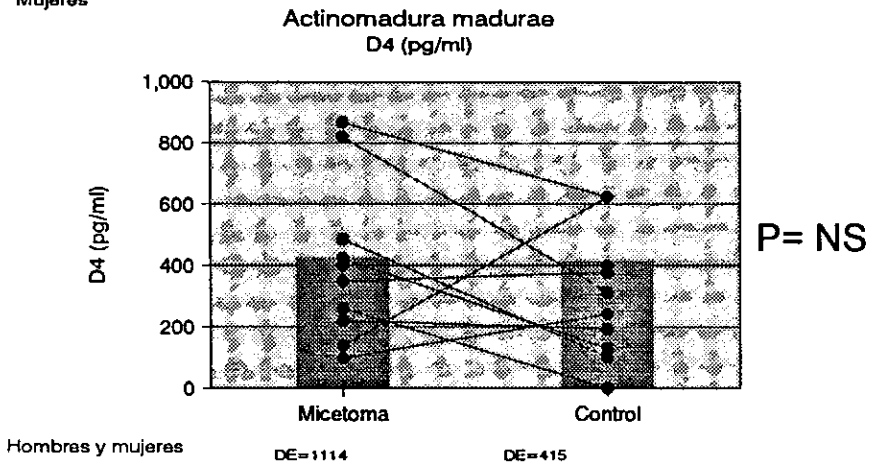
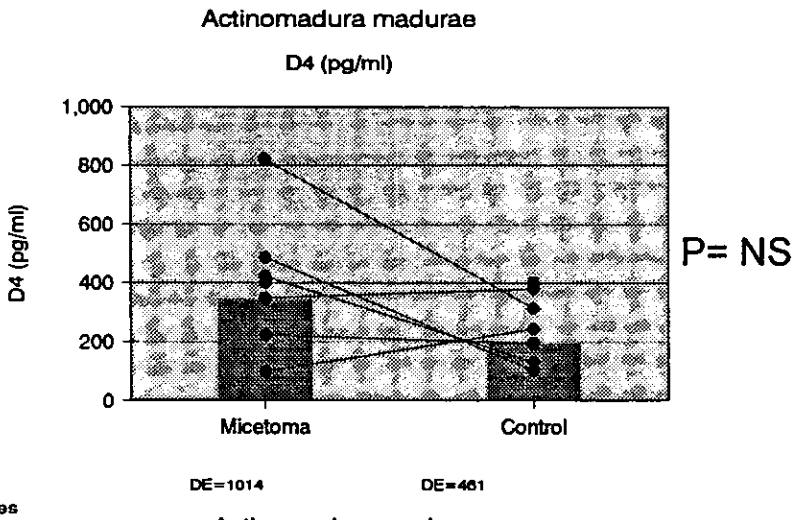
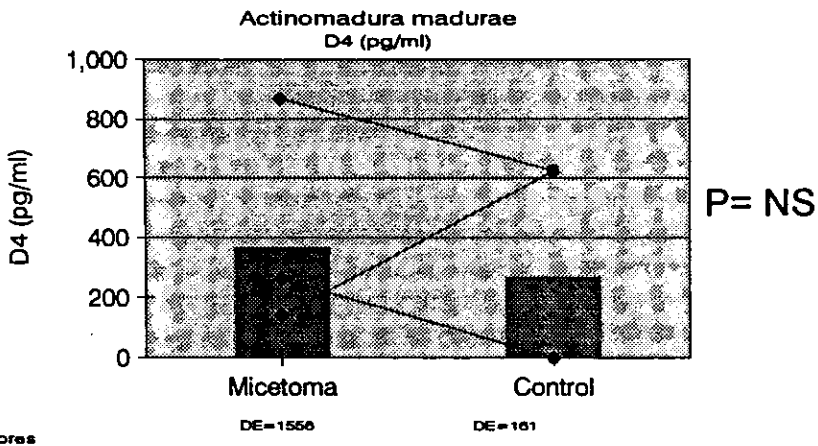
Hombres



Mujeres



Hombres y mujeres



Hombres y mujeres