



Efecto del yoduro de potasio sobre la respuesta inmune en la esporotricosis

Blanca Miriam Torres-Mendoza¹, Eduardo Vázquez-Valls¹ y Amado González-Mendoza²

¹División de Patología Experimental, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social e ²Instituto Dermatológico de Guadalajara, Secretaría de Salud, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

El yoduro de potasio (KI), tratamiento de elección para la esporotricosis, aparentemente no tiene una acción directa sobre el *Sporothrix schenckii*. Las curaciones espontáneas y la variabilidad de la presentación clínica han fortalecido la idea de que el KI interacciona con la respuesta inmune del huésped. En los individuos con esporotricosis, el proceso fagocítico es ineficiente y se ha observado que los mecanismos microbicidas de halogenación fallan para controlar la enfermedad. Existen evidencias de que el bloqueo de los radicales libres disminuye con la participación del KI. Se desconoce como actúan en la esporotricosis la inmunidad humoral y celular, por lo que queda por determinar si en esta micosis existe una influencia del KI a través de otros procesos o factores de la respuesta inmune.

Palabras clave

Esporotricosis, Respuesta inmune, Yoduro de potasio

Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis

Summary

Potassium iodide (KI), the specific treatment for sporotrichosis, apparently does not have a direct action on *Sporothrix schenckii*. The spontaneous healing and the variability of the clinical presentation in the disease have strengthened the idea that the KI rather interacts with the immune response of the host. The phagocytic process is inefficient in individuals with sporotrichosis in whom the microbicidal mechanism of halogenation fails to control the disease. There is evidence that blocking of free radicals decreases in the presence of KI. Humoral and cellular immunity are present in sporotrichosis but its participation is uncertain; it is yet to be determined if in this mycosis the KI influences other processes or factors of immune response.

Key words

Sporotrichosis, Immune response, Potassium iodide

La esporotricosis, micosis subcutánea causada por *Sporothrix schenckii*; se caracteriza por presentar diversas formas clínicas que van desde la cutánea fija mínima hasta la diseminada cutánea y/o visceral [1]. La variabilidad en su presentación, así como la regresión espontánea de la enfermedad en algunos casos, sugiere que en la patogenia de la infección se ven involucrados los mecanismos de defensa del huésped [2], pero se desconocen los aspectos de la interacción huésped-parásito.

El yoduro de potasio (KI) ha sido utilizado en forma empírica desde 1912, como el tratamiento de elección de la esporotricosis [3,4]. Así mismo, se han realizado diversas investigaciones para encontrar el o los mecanismos de acción del KI en esta micosis, los hallazgos al respecto indican que difícilmente la sal actúa en forma directa sobre el microorganismo [5,6], fortaleciéndose cada vez más el concepto de que el KI actúa a través

de modular la reacción inflamatoria y la respuesta inmune [4,7]. A la fecha se carece de evidencias concluyentes para determinar cómo es que el KI influye y en qué procesos o factores inmunes se ve implicado en la esporotricosis [5,7,8].

En este artículo se revisan y comentan aquellos hallazgos científicos publicados en la literatura internacional orientados a esclarecer la acción del KI en la esporotricosis.

PROCEDIMIENTO UTILIZADO

Para la revisión bibliográfica se accedió la información publicada en el Sistema Medline sobre el tema de enero de 1966 a enero de 1996. Los encabezados que se utilizaron en la búsqueda de información fueron: Sporo*, schenckii, Iod*, KI e Immun*. De los artículos obtenidos en la revisión, se escogieron aquellos que se referían a la interacción del KI con *S. schenckii* y la respuesta inmune; se seleccionaron aquellos que se consideraron relevantes por su significancia, trascendencia y la metodología utilizada. En los artículos científicos se analizó la siguiente relación de variables: El KI se tomó como variable independiente; como dependiente de ésta, la respuesta inmune, ambas influyeron a su vez sobre otra variable dependiente que fue el *S. schenckii*.

Dirección para correspondencia:

Dra. Blanca Miriam Torres-Mendoza
División de Patología Experimental, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 2-227, CP44281, Guadalajara, Jalisco, México.
Tel: +523 825 2423 ; Fax: +523 618 1756
E-mail: bltorres@udg.serv.cencar.udg.mx

Los parámetros investigados en cada variable fueron: Las concentraciones de yoduro de potasio, tanto *in vivo* como *in vitro*, sus efectos en la respuesta inmune y *S. schenckii*. La inmunidad inespecífica, específica celular y específica humoral; la modificación del *S. schenckii* en su crecimiento e infectividad por acción del KI.

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

El análisis de la literatura mostró que la acción del KI en la esporotricosis hasta la fecha no ha sido esclarecida a pesar de las diversas investigaciones que existen al respecto [2,4,5]. Éstas versan sobre los siguientes apartados:

Acción directa del KI y el yodo sobre el hongo

Se ha demostrado *in vitro*, que puede haber daño celular a la levadura a través de la conversión de yoduro a yodo (I) [6], donde el I a la concentración de 39 μM dañaría la membrana del microorganismo [7]. Sin embargo, las pequeñas concentraciones de I que ocurren normalmente en el plasma [9] minimizan este efecto en el ser humano. De cualquier manera cabría la posibilidad de que el KI convertido a I por alguna vía desconocida y en concentraciones adecuadas, pudiera lesionar a la levadura *in vivo* [7].

Participación del KI en la actividad microbicida de los fagocitos

Se ha señalado que el proceso fagocítico en los individuos con esporotricosis, a través de sus sistemas microbicidas, es ineficaz para destruir al hongo, al menos cuando se ha probado *in vitro* [2,10,11]. Esta ineficacia puede deberse a que el Γ participa en los procesos de halogenación de los complejos $\text{MPO-H}_2\text{O}_2\text{-I}$ [12,13] y $\text{Fe}^{2+}\text{-H}_2\text{O}_2\text{-I}$ [5,14] y se encuentra teóricamente en cantidad insuficiente en el enfermo con esporotricosis [10]. La evidencia actual indica que con la administración de KI a los polimorfonucleares (PMN), éstos no aumentan la cantidad de mieloperoxidasa (MPO) [8] y no se lleva a cabo un efecto fungicida *in vitro* más eficiente a través de los sistemas microbicidas [5], de manera que la hipótesis de déficit de Γ en el paciente no puede sostenerse más.

Cabe señalar que los procesos microbicidas de la fagocitosis de individuos sanos contra el hongo muestran una respuesta eficiente [5,12]; las alteraciones deficitarias se observan únicamente en los individuos con esporotricosis [10], donde sin embargo, el tratamiento con KI *in vitro* e *in vivo* no induce una recuperación de la actividad microbicida de las células fagocíticas [8]. Si los sistemas microbicidas de halogenación hasta la fecha han mostrado su falta de participación en la respuesta contra la esporotricosis, ya sea en presencia o ausencia del KI, es posible que a través de otro mecanismo inespecífico se lleve a cabo.

Los estudios del proceso microbicida en ratones con esporotricosis a nivel de intermediarios reactivos del oxígeno, muestran un bloqueo importante del singlete de oxígeno (medido por quimioluminiscencia) y al parecer, el KI no revierte por completo este bloqueo [15], al menos de manera directa.

Si la acción del KI no es directa, y no se ha mostrado en forma contundente que participe en el mejoramiento de los procesos microbicidas donde se involucran la MPO o radicales libres que se encuentran alterados, es posible que estén implicados otros procesos como las respuestas inmune humoral y celular.

Acción del KI en la respuesta inmune humoral y celular

La respuesta humoral está presente en los pacientes con esporotricosis, a juzgar por la síntesis de anticuerpos contra antígenos de *S. schenckii* [16] y por las concentraciones normales de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM [17] en los enfermos con esporotricosis. Faltan evidencias sobre su participación exacta contra el hongo, la cual al parecer es ineficiente o no existe, como sucede en la mayoría de las micosis [18,19].

La variabilidad de la respuesta clínica del huésped [10], que incluye la presencia de curaciones espontáneas [2,4,10,17] y la evidencia de infección sistémica en los casos de inmunodeficiencia celular [20], sugiere la participación de la inmunidad celular en el mecanismo fungicida y en la erradicación de la enfermedad [21]. Sin embargo, en los pacientes con esporotricosis localizada, la inmunidad celular no se encuentra alterada [17, 22], lo que sugiere que no es la única forma de reacción contra el hongo.

La transferencia pasiva de inmunidad con células linfoides es el *sine qua non* para demostrar el papel de la inmunidad mediada por células [23]. Los estudios de transferencia pasiva de células en ratones con esporotricosis, muestran un aumento de la resistencia a la enfermedad [24], lo cual apoya que la inmunidad celular participa en el control de la patogenia. En el futuro los estudios de transferencia celular y sérica podrán orientar sobre la participación de los diferentes mecanismos inmunes específicos contra el hongo.

La influencia del KI sobre la inmunidad específica tanto celular como humoral en el paciente con esporotricosis, no se conoce hasta la fecha y ni siquiera se sabe si existe o no.

Influencia del KI sobre las hormonas tiroideas y la esporotricosis

Aparentemente no tienen relación alguna las hormonas tiroideas en la esporotricosis, debido a que estos pacientes tienen una función tiroidea normal [17]; además a los que se les administra KI por semanas, no se les altera la función tiroidea, por lo menos clínicamente [4].

Hasta aquí lo que se ha estudiado sobre la posible acción del KI en la esporotricosis en relación con el daño directo sobre el hongo, la acción sobre los leucocitos participantes en la respuesta inflamatoria, el estado inmunológico del huésped y la actividad tiroidea. Quedan aún por estudiar diversos parámetros inmunológicos que pueden ser influidos por el KI y que no han sido estudiados, destacan: su acción sobre las citocinas y otros factores solubles [5] como el interferón γ (IFN γ) [25], la interleucina 1 (IL-1), y el factor de necrosis tumoral (TNF), que al liberarse participan en la activación de macrófagos [26,27]; así como estudios que indiquen como esta interacción podría ser modificada por el KI.

Otro aspecto por investigar sería la acción del KI sobre la respuesta inmune celular tanto a nivel tisular y plasmático, dado que en la esporotricosis se desconoce hasta la proporción de los linfocitos T CD4+ y CD8+ durante la historia natural de la enfermedad.

La información en la literatura científica, sobre las concentraciones utilizadas de KI para actuar directamente sobre *S. schenckii*, no siempre son iguales. A nivel experimental, en los estudios de fagocitosis, están por abajo de 100 μM de KI [5,12].

Por otra parte, se desconoce cuál es la concentración plasmática de KI en el paciente al final de un tratamiento para esporotricosis, cuando el medicamento se ha administrado por dos ó tres meses en "cucharadas" (5 ml)

de una solución saturada, administrada tres veces al día [28]. Aunque se sabe que la ingesta de KI a dosis de 600 mg/día da un nivel plasmático de yoduro en personas sanas, de 213 veces por arriba del nivel normal [5], no se ha llegado a determinar un nivel terapéutico óptimo. El valorar la respuesta inmune a diferentes concentraciones de KI *in vivo* e *in vitro* permitiría determinar cual es el rango terapéutico.

Hay además una serie de factores que afectan la patogenia de la enfermedad y que podrían ser modificados por el KI como son factores de crecimiento y el calcio [29]; enzimas como la serina proteasa y las proteinasas I y II, que juntas inhiben el crecimiento micótico en la esporotricosis experimental [30].

Algunos autores piensan que en la mayor parte de los micosis hay estados de inmunodepresión parcial y selectiva [19], en donde la infección misma coadyuva a la inmunosupresión [14,19,31-33], de ser cierto ésto, es pro-

bable que complejos inmunes, anticuerpos, antígenos [33] o factores solubles [5] coadyuven a la supuesta inmunodepresión. Este aspecto no ha sido investigado y permanece en el campo de la especulación.

Finalmente, en relación al uso de modelos animales de laboratorio para estudios experimentales en esporotricosis [2,34,35], se sugiere seleccionar aquellos que permitan comparar el desarrollo de la enfermedad en el humano y, de ser posible, establecer modelos *in vitro* que ofrezcan controlar las variables que participan entre la acción del KI y la patogenia de la infección.

Bibliografía

- López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, *et al.* Micosis Subcutáneas. En: López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, *et al.* Micosis Subcutáneas. Micología Médica. México, Trillas, 1995:59-82
- Ramos-Zepeda R, González-Mendoza A. Metabolic activity of phagocytes in experimental sporotrichosis. *Mycopathologia* 1986;93:109-112.
- Haynes RC. Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: Goodman AG, Ral TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, Panamericana, 1990:1334-1339.
- Arenas R. Esporotricosis. En: Arenas R. Micología Médica Ilustrada. México, Interamericana McGraw-Hill, 1993:145-151.
- Rex JH, Bennett JE. Administration of potassium iodide to normal volunteers does not increase killing of *Sporothrix schenckii* by their neutrophils or monocytes. *J Med Vet Mycol* 1990;28:185-189.
- Urabe H, Nagashima T. Mechanism of antifungal action of potassium iodide on sporotrichosis. *Dermatologia Internationalis* 1969;8:36-39.
- Hiruma M, Kagawa S. Ultrastructure of *Sporothrix schenckii* treated with iodine-potassium iodide solution. *Mycopathologia* 1987;97:121-127.
- Ramos-Zepeda R, Ramos-Zepeda R, Ramos-Damian ME *et al.* Estudio de la actividad fagocítica de los leucocitos de gerbiles con esporotricosis experimental tratados con yoduro de potasio. *Med Cut I.L.A.* 1990;18:278-281.
- Peach MJ. Aniones: Fosfato, yoduro, fluoruro y otros aniones. En: Goodman LS, Gilman A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, Interamericana, 1978:669-677.
- González-Mendoza A, Meléndez-Ruiz CE, Ramos-Zepeda R. Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes against yeast cells of *Sporothrix schenckii* in patients with sporotrichosis. Pan American Health Organization, Washington D.C, Sc Publ No. 396. 1980:308-311.
- Hiruma M, Kawada A, Noda T, *et al.* Tissue response in sporotrichosis: light and electron microscopy studies. *Mycoses* 1992;35: 35-41.
- Cunningham KM, Bulmer GS, Rhoades ER. Phagocytosis and intracellular fate of *Sporothrix schenckii*. *J Infect Dis* 1979;140:815-817.
- Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *J Bacteriol* 1968;95:2131-2138.
- Schaffner A, Davis ChE, Schaffner T, *et al.* *in vitro* susceptibility of fungi to killing by neutrophil granulocytes discriminates between primary pathogenicity and opportunism. *J Clin Invest* 1986;78:511-524.
- Shimizu T, Hiruma M, Akiyama M, *et al.* Effect of immunization and potassium iodide on polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence in experimental murine sporotrichosis. *Mycoses* 1989;32:443-447.
- de Albornoz MB, de Cabral NA, Villanueva E. Antigenic structure of *Sporothrix schenckii*. En: Superficial, Cutaneous and subcutaneous infection. Pan American Health Organization, Washington D.C, Sc Publ No. 396. 1980:296-299.
- Meléndez-Ruiz CE, González-Mendoza A, Sotomayor JM, *et al.* Perfil inmunológico del paciente con esporotricosis linfocutánea. *Mycopathologia* 1983;83:169-173.
- Romani L, Howard DH. Mechanisms of resistance to fungal infections. *Curr Op Immunol* 1995;7:517-523.
- Rojas W. Respuesta inmune en las infecciones por hongos. En: Rojas W. Inmunología. Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas, 1995;231-235.
- Heller HM, Fuhrer J. Disseminated sporotrichosis in patients with AIDS: case report and review of the literature. *AIDS* 1991;5:1243-1246.
- Hachisuka H, Sasai Y. Development of experimental sporotrichosis in normal and modified animals. *Mycopathologia* 1981;76:79-82.
- Plouffe JF, Silva J, Fekety R, *et al.* Cell-mediated immune response in sporotrichosis. *J Infect Dis* 1979;139:152-155.
- Pearsall NN, Adams BL, Bunni R. Immunologic responses to *Candida albicans*. III. Effects of passive transfer of lymphoid cells or serum on murine candidiasis. *J Immunol* 1978;120:1176-1180.
- Shiraishi A, Nakagaki K, Arai T. Role of cell-mediated immunity in the resistance to experimental sporotrichosis in mice. *Mycopathologia* 1992; 120:15-21.
- Brummer E, Morrison CJ, Stevens DA. Recombinant and natural gamma-interferon activation of macrophages *in vitro*: different dose requirements for induction of killing activity against phagocytizable and nonphagocytizable fungi. *Infect Immun* 1985;49:724-730.
- Kappe R, Levitz SM, Cassone A, *et al.* Mechanisms of host defence against fungal infection. *J Med Vet Mycol* 1992;30 (Suppl 1):167-177.
- Kagaya K, Watanabe K, Fukazawa Y, *et al.* Biochemical mechanisms of intracellular killing of fungi. *J Med Vet Mycol* 1992;30 (Suppl 1): 179-187.
- Bailey TC, Powderly WG. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. En: Woodley M, Whelan A. Manual de terapéutica médica, México Masson-Salvat, 1993:348.
- Rivera-Rodríguez N, Rodríguez del Valle N. Effects of calcium ions on the germination of *Sporothrix schenckii* conidia. *J Med Vet Mycol* 1992;30:185-195.
- Lei P, Yoshiike T, Ogawa H. Effects of proteinase inhibitors on the cutaneous lesion of *Sporothrix schenckii* inoculated hairless mice. *Mycopathologia* 1993;123:81-85.
- Stobo JD. Immunosuppression in man: suppression by macrophages can be mediated by interactions with regulatory T cells. *J Immunol.* 1977;119:918-924.
- Domer JE, Murphy JW, Deepe GS, *et al.* Immunomodulation in the mycoses. *J Med Vet Mycol* 1992; 30 (Suppl 1):157-166.
- Carlos IZ, da Graca Sgarbi DB, Angluster J, *et al.* Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. *Mycopathologia* 1992;117:139-144.
- Barbee WC, Ewert A, Davidson EM. Animal model of human diseases sporotrichosis. *Amer J Pathol* 1977;86:281-284.
- Charoenvit Y, Taylor RL. Experimental sporotrichosis in syrian hamsters. *Infect Immun* 1979;23:366-372.