

AMEBAS DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

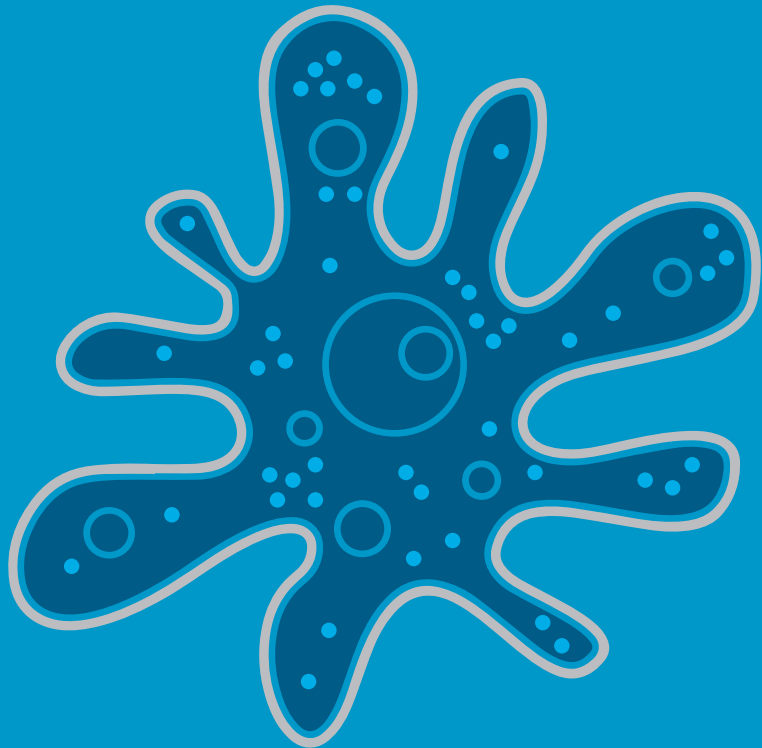
Javier Ventura Juárez
Marcelo Silva Briano
Sandra Luz Martínez Hernández
Manuel Enrique Ávila Blanco

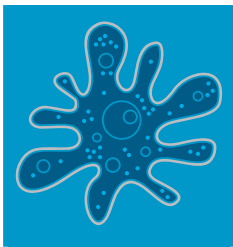


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

AMEBAS

DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES





Amebas
del estado de Aguascalientes

Primera edición 2023 (versión electrónica)

Universidad Autónoma de Aguascalientes
Av. Universidad 940
Ciudad Universitaria
Aguascalientes, Ags., 20100
editorial.uaa.mx/
libros.uaa.mx/

Javier Ventura Juárez
Marcelo Silva Briano
Sandra Luz Martínez Hernández
Manuel Enrique Ávila Blanco

ISBN 978-607-8909-70-4

Hecho en México / *Made in Mexico*



AMEBAS

DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

Javier Ventura Juárez
Marcelo Silva Briano
Sandra Luz Martínez Hernández
Manuel Enrique Ávila Blanco

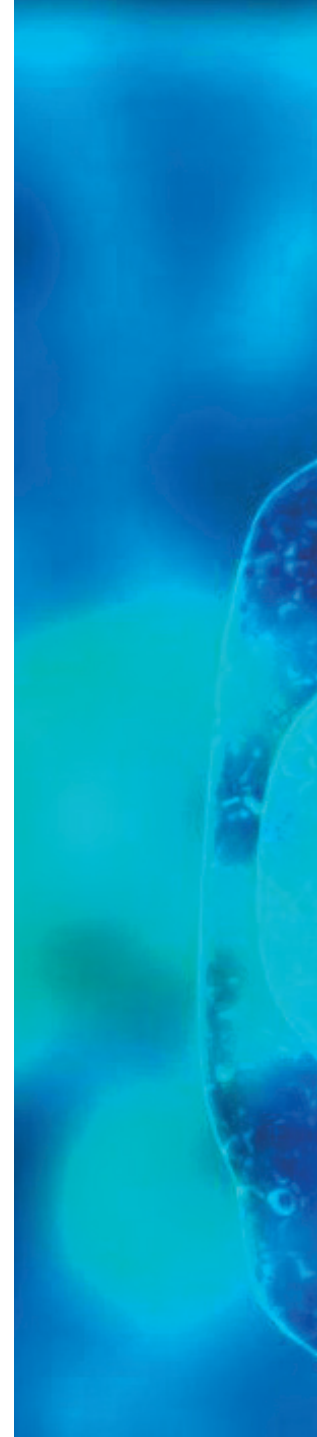


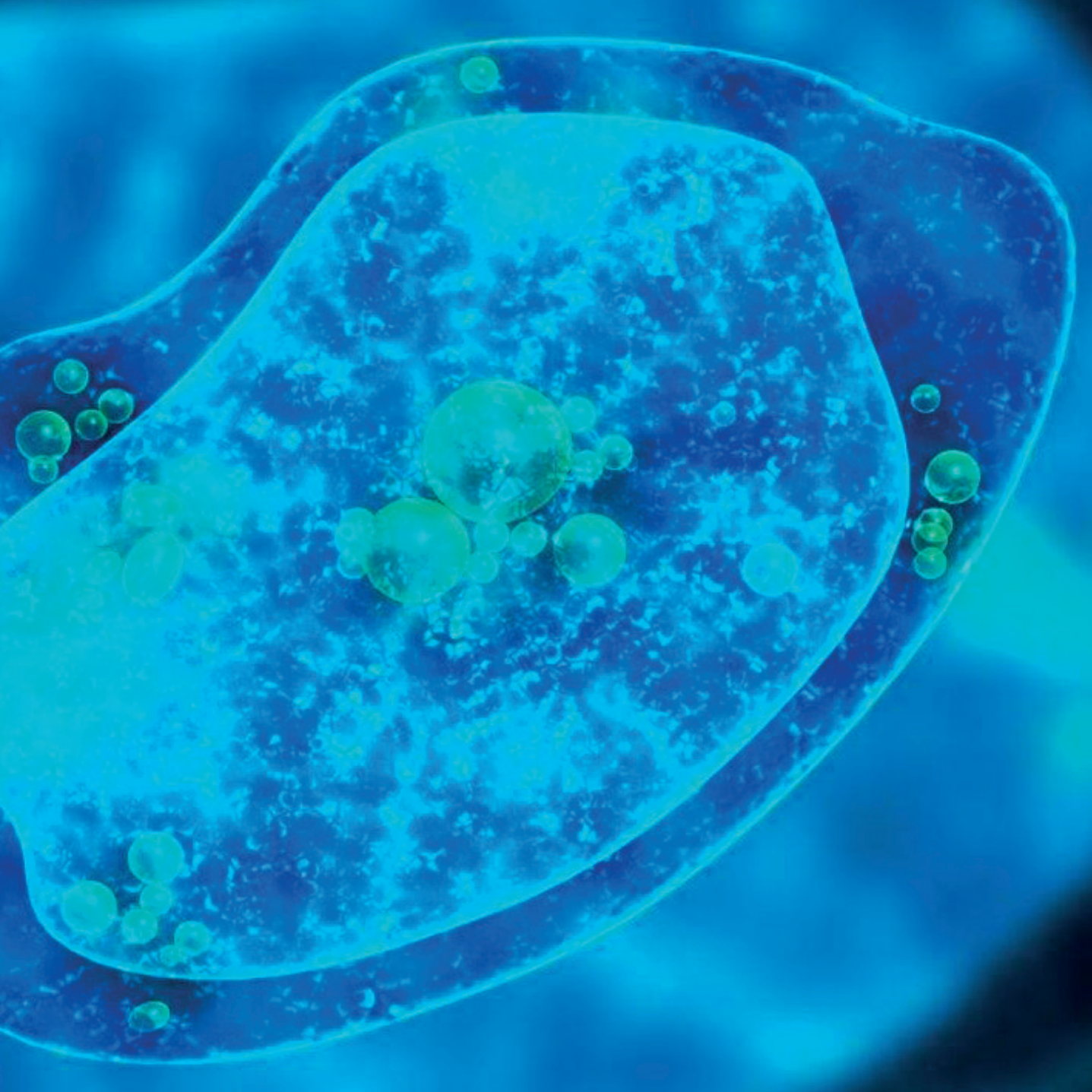
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ÍNDICE

Dedicatoria	10
Prefacio	12
Prólogo	16
Capítulo 1	
Amibas de vida libre (desnudas y tecadas)	20
Referencias	34
Capítulo 2	
Amibas de vida libre con capacidad patógena: <i>Acanthamoeba</i> spp.	38
Género <i>Acanthamoeba</i>	39
Clasificación	39
Distribución	39
Biología	40
Genotipos	42
Patogenia	44
Conclusión	48
Referencias	50
Capítulo 3	
Historia de la entamoebiosis y biología celular de <i>Entamoeba histolytica</i>	52
Biología celular de <i>E. histolytica</i>	55
Referencias	60

Capítulo 4	
Factores de patogenicidad de <i>E. histolytica</i>	62
Factores de patogenicidad	63
Virulencia de <i>E. histolytica</i>	64
Referencias	68
Capítulo 5	
Epidemiología nacional y estatal de amibiasis	72
Hospital Tercer Milenio	74
Hospital ISSSTE	74
Centenario Hospital Miguel Hidalgo	75
Referencias	80
Capítulo 6	
Presentaciones clínicas de amibiasis en Aguascalientes	82
Amibiasis intestinal (AI)	83
Absceso hepático amibiano (AHA)	85
Amibiasis cerebral (AC)	88
Referencias	92
Capítulo 7	
Protección y tratamiento contra la amibiasis	96
Fármacos	97
Vacunas	98
Medidas preventivas	103
Referencias	104





DEDICATORIA

El propósito de este libro es recordar que en el mundo de la medicina hay un constante surgimiento de enfermedades, algunas de ellas con una cronicidad de miles de años que, al no poderse erradicar de la humanidad, tienden a ser olvidadas y pasan a formar un grupo que los científicos actuales clasifican como “enfermedades tropicales olvidadas” (*neglected tropical diseases*), pero siempre hay investigadores (a quien va dedicado este libro) que mantienen la búsqueda de respuestas a las incógnitas surgidas en el entorno de cada enfermedad. Tal es el ejemplo de la amibiasis, pues en el siglo pasado y al principio de éste hubo un grupo de investigadores mexicanos que aportó conocimiento referente a aclarar algunos puntos de esta enfermedad, como son: el doctor Rafael Campos Rodríguez[†], el doctor Víctor Tsutsumi, la doctora Rosa Adriana Jarillo Luna, la doctora Mineko Shibayama[†], el doctor Ruy Pérez Tamayo[†], el doctor Alfonso Olivos García[†], la doctora Patricia Talamás Rohana, el doctor Adolfo Martínez Palomo, la doctora Martha Espinosa Cantellano, el doctor Roberto Kretschmer, la doctora Cecilia Ximénez, la doctora Patricia Morán, el doctor Fernando Anaya Velázquez, y otros que se me escapan a la memoria. Este libro también trata de mantener la atención en la importancia que tiene la amibiasis en nuestro estado de Aguascalientes, ya que existe bastante interés por parte de investigadores del mundo microscópico que estudian las amibas de vida libre y aportan conocimiento de la biodiversidad y ecología de nuestro estado, aunado al hecho de que la amiba patógena *Entamoeba histolytica* afecta a la población local, de ahí la importancia que se le debe dar al estudio de la amibiasis en Aguascalientes.

PREFACIO

Creemos que vivimos en un mundo dominado por el hombre, sin embargo, desconocemos ese mundo microscópico que nos rodea y que es parte de nuestra vida. Es más, nosotros como humanidad tenemos, a lo mucho, unos cuatro millones de años de evolución; comparados con los seres microscópicos que iniciaron la población de la tierra, que fue aproximadamente 3800 millones de años atrás, esa gran diferencia nos permite decir que el hombre está inmerso en un universo con 2,000,000 de especies, entre ellas, de microbios como las bacterias, hongos, algas y protistas.

En el estado de Aguascalientes, poco o nada se conoce acerca de las especies de amibas, tanto de vida libre como las patógenas, salvo algunos trabajos que se han hecho con las últimas. Por ejemplo, Muñoz-Ortega *et al.* (2011)¹ realizaron un estudio sobre el efecto de *Entamoeba histolytica* en el sistema parasimpático del humano; Ávila-Blanco *et al.* (2020) presentaron el efecto de una queratitis experimental en ratas utilizando *Acanthamoeba griffini*; Medina-Rosales *et al.* (2021) se enfocaron en explicar un estudio sobre la virulencia de *Entamoeba histolytica* en el hígado. En el caso de afecciones cerebrales, Victoria-Hernández *et al.* (2020) expusieron un caso con *E. histolytica*.

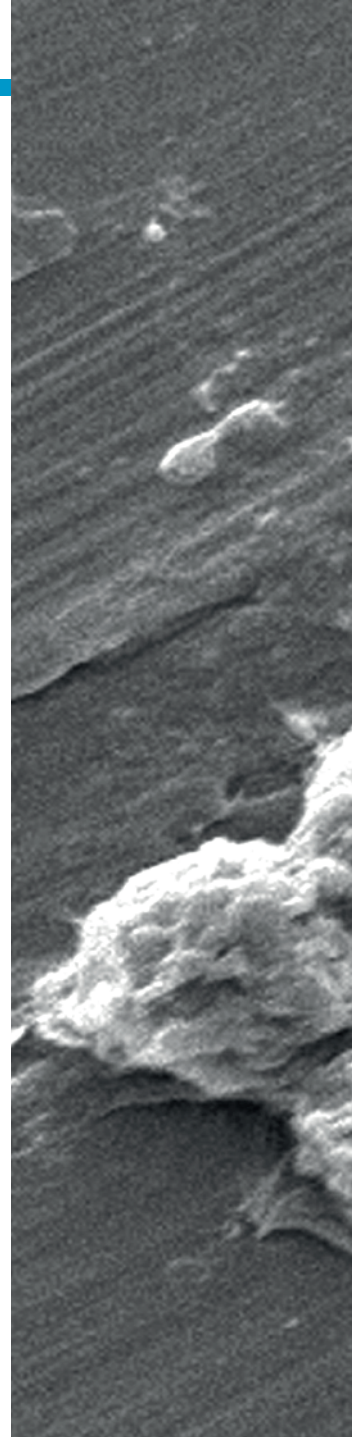
En cuanto a las amibas de vida libre, Martínez-Hernández & Silva Briano (2003) dieron a conocer el estudio de tres sarcodinos planctónicos. Otro estudio de una amiba de vida libre tecada *Diffugia corona* para identificar sus proteínas de la membrana se llevó a cabo por Silva Briano *et al.* (2007). Es así que cada especie de amiba tiene importancia biológica y/o patológica, por ejemplo, las amibas de vida libre son importantes para el equilibrio ecológico de los cuerpos de agua, junto con sus mecanismos de reproducción y la interacción con otras especies; además de que forman parte de la delicada cadena alimenticia de dichas masas de agua, también son indicadores ecológicos y, por supuesto, de la salud de estos cuerpos.

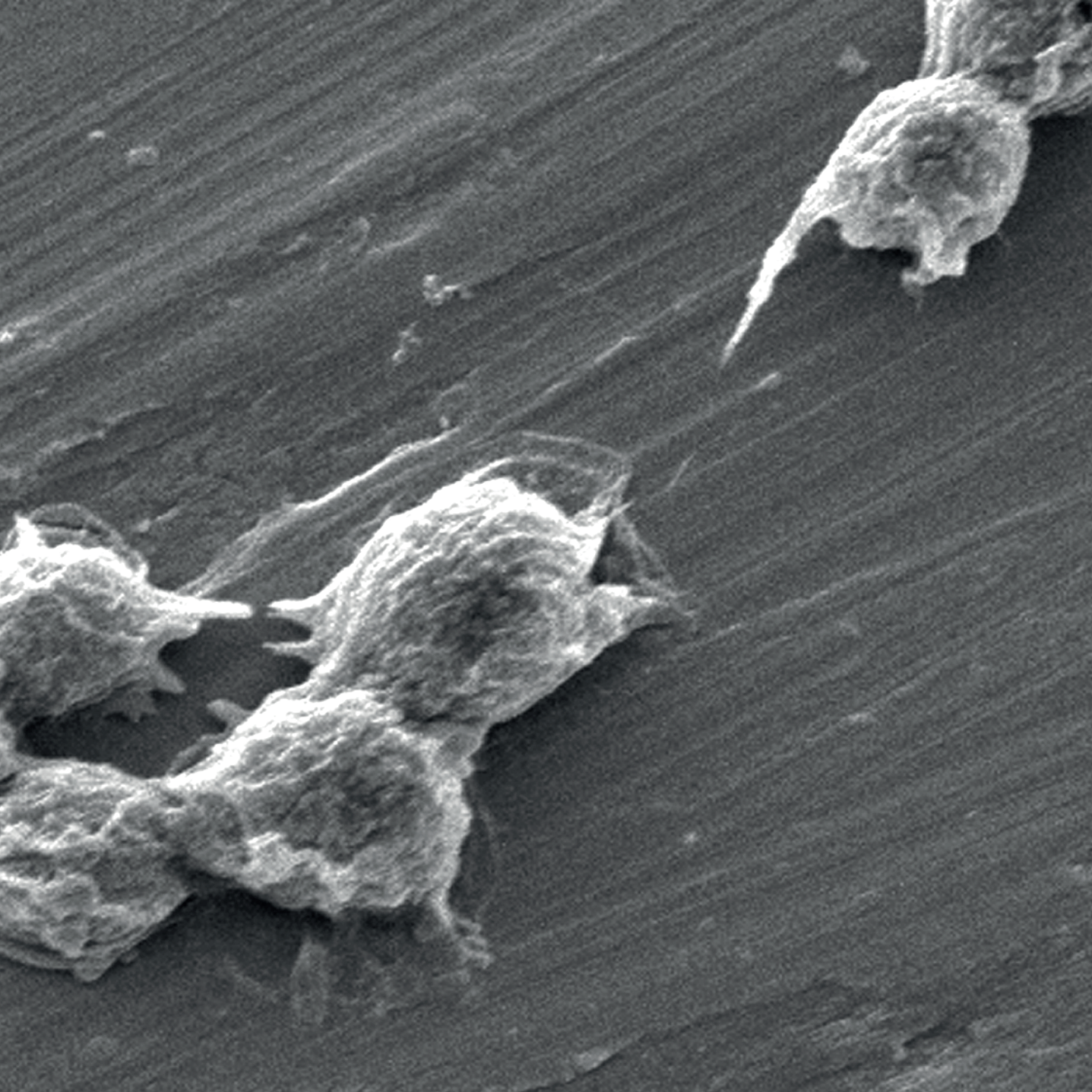
Aguascalientes contiene miradas de pequeños charcos, estanques naturales y bordos (construidos por el hombre), donde viven

¹ Para consultar las referencias citadas en el prefacio, ver las pp. 35 y 36.

todo tipo de organismos, como son bacterias, algas, protistas, hongos, invertebrados, vertebrados diversos y, desde luego, plantas. En el caso de los protistas de la familia *Amoebozoa*, esta familia tiene dos principales componentes: a) amibas de vida libre, de las cuales algunas pueden llegar a ser patógenas, como la *Acanthamoeba*, *Naegleria*, etc., y b) amibas patógenas que son parásitas del hombre (*Entamoeba histolytica*, *Acanthamoeba griffini*, *Entamoeba gingivalis*, *Naegleria fowleri* —no reportada para el estado—). Por lo que esta obra trata de describir una pequeña parte de ese universo microscópico que coexiste con el hombre.

El estudio de las amibas nos permite ver esa alta capacidad de los parásitos para aprovechar al máximo los procesos moleculares de la relación hospedero-parásito para sobrevivir y perpetuar su especie en el hombre; de hecho, esta parasitosis es de las pocas que no tiene hospederos intermediarios, es decir, la infección es directa.





PRÓLOGO

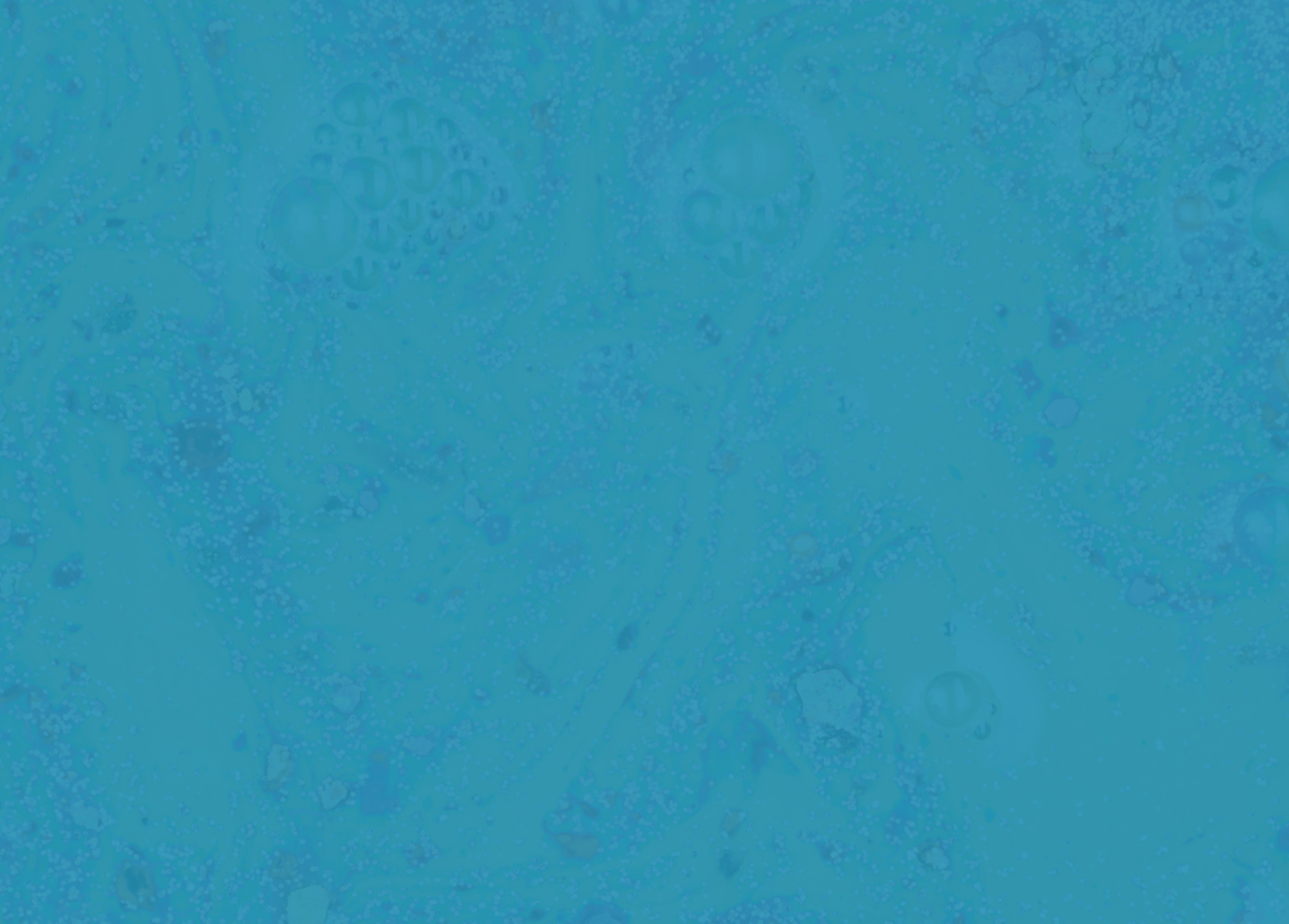
En un mundo cambiante en el que todas las especies están en lenta pero constante evolución, donde cada una de ellas está tratando de adaptarse y, sin duda, para sobrevivir, al final tratará de extenderse a otros medioambientes y colonizarlos, en el caso de las amibas (Protista: Sarcodina), ya sea desnudas, tecadas, de vida libre y, especialmente, las parásitas, este reto las obligará a desarrollar nuevos mecanismos para permanecer en este planeta; aunque las especies parásitas, en el sentido estricto, no siempre lo fueron y tuvieron que librar, a lo largo de millones de años, estrategias para poder ganar su lugar en los nichos ecológicos en que viven ahora. Por ejemplo, *Acanthamoeba griffini*, que normalmente vive en pequeños estanques, en muchas regiones, en la modalidad de vida libre, si por accidente se transmite al humano porque se introduce al ojo de éste, o bien, si se encuentra en forma de quiste, estando en el suelo, e ingresa por una herida o si se inocula por la mucosa ocular y nasal, producirá una lesión en la córnea al grado de dejar ciega a la persona. Todo esto lo ocasionará la ameba para sobrevivir en un ambiente adverso a ella.

Lo mismo ocurrirá con la *Naegleria fowleri*, la famosa ameba come cerebros que, al entrar en el torrente sanguíneo mediante el contacto con el agua de estanques, albercas, etc., ya que es habitante de aguas cálidas, ocasionará una inflamación en el cerebro (meningoencefalitis amebiana) si llega ahí, lo que derivará en la muerte de la persona en pocos días debido a que provoca la destrucción de ese órgano. En el caso de la *Entamoeba histolytica*, ya como un parásito estricto, se conocen los efectos que ésta causa tanto en el hígado como en otros órganos. Lo mismo para la *E. gingivalis* que, a pesar de no ser tan virulenta o peligrosa, se encuentra también presente en el humano.

En el grupo de los sarcodinos, al que pertenecen las amebas, se tienen reportadas al menos 48,000 especies, siendo el grupo más diverso dentro de los protistas, por lo tanto, se han reportado algunos ejemplos de cómo una ameba de vida libre puede afectar al humano al entrar en el cuerpo de una manera accidental. Con esto, a sabiendas de la cantidad de especies que viven en los cuerpos de agua de todo el mundo y en forma de quistes en el suelo, y que llevados por el

viento pueden llegar a lugares insospechados, imaginemos el potencial de patogenicidad que representa este grupo de sarcodinos para el humano. Recordemos que todos los seres vivos están en constante movilidad, ya sea pasiva o activa, esperando una oportunidad para sacar ventaja de la especie vecina y conquistar nuevos ámbitos.





Capítulo 1

AMIBAS
DE VIDA LIBRE
(DESNUDAS Y TECADAS)

Las amibas de vida libre son protistas que habitan los cuerpos de agua continentales y albergan un número no conocido de especies en el estado. Las hay desnudas y tecadas. Estas últimas pueden construir una teca con material autóctono y alóctono; el material puede ser diverso, ya que la teca puede estar constituida por diferentes materiales que se encuentran en el medio, como son fragmentos de diatomeas; partículas pequeñas en forma de piedrecillas y otros; metales tales como sílice; además de compuestos como carbonato de calcio o con varias capas de proteínas cementadas con polisacáridos (Lee *et al.*, 2000).

No existen registros de amibas desnudas en el estado, no obstante, para las tecadas hay varios registros referentes a tres géneros planctónicos: *Arcella* (Figuras 1, 2), *Diffflugia* (Figuras 3, 4) y *Centropyxis* (Figuras 5, 6) (Martínez Hernández & Silva Briano, 2003). También se ha encontrado en los cuerpos de agua dulce: *Euglypha* (Figura 7) y *Trinema* (Figura 8). Un estudio acerca del análisis de la ultraestructura de la amiba de vida libre *Diffflugia corona* se realizó con esta amiba planctónica (Silva-Briano *et al.*, 2007). Estas especies planctónicas no parecen causar problemas de salud en las poblaciones urbanas, pues no existen registros de ellas acerca de su importancia médica.

De las especies desnudas tampoco existen registros en el estado acerca de la diversidad de especies no tecadas; sin embargo, se incluyen algunas que podrían ser un potencial riesgo sanitario. De entre la gran variedad de amibas desnudas se muestran algunos ejemplos. De la familia de la *Entamoeba histolytica*, pero de vida libre, se encontró una amiba gigante de más de 1 mm de largo: *Polychaos* (Figura 9a y b).

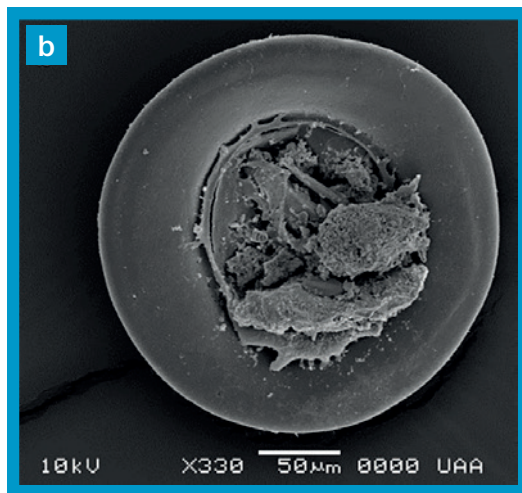
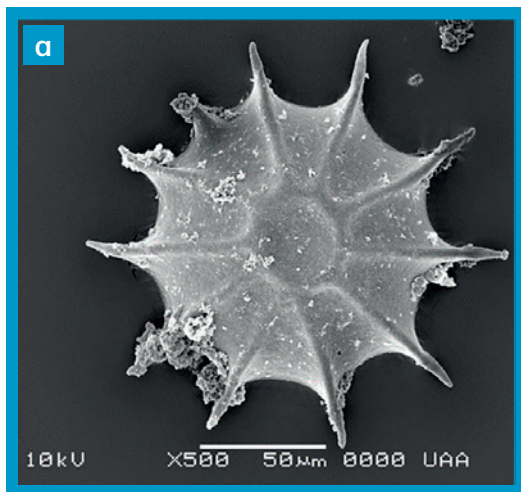


Figura 1. a) *Arcella dentata*, típica ameba de vida libre tecada (vista dorsal); b) *Arcella vulgaris*, ameba tecada del estado (vista ventral). Microfotografía MEB. JEOL LV 5900.



Figura 2. *Arcella vulgaris* mostrando la ameba dentro de la teca, donde se observa la abertura por la cual emite los lobópodos (vista ventral). Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

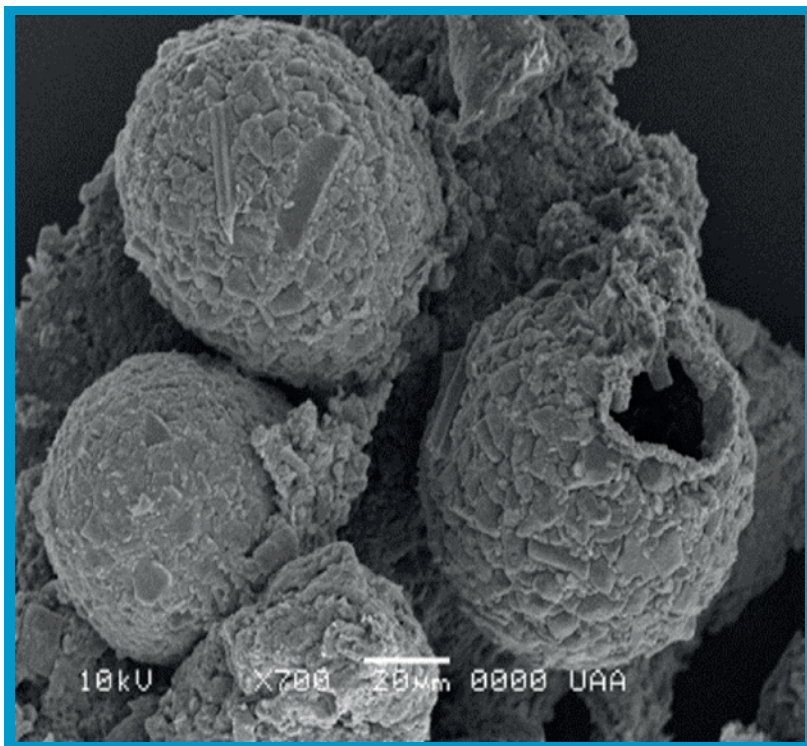


Figura 3. *Diffugia* sp. Amiba con teca construida con materiales diversos del medio y fragmentos de diatomeas. Microfotografía MEB. JEOL LV 5900.



Figura 4. a) *Diffflugia* sp. Amiba mostrando la teca construida con materiales diversos y fragmentos de diatomeas, acompañada por el rotífero *Lecane* sp.; b) amiba mostrando el largo lobópodo. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.



Figura 5. *Centropyxis aculeata*. Amiba tecada que muestra 5 proyecciones en la teca; se observa la célula (amiba) dentro de la teca. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

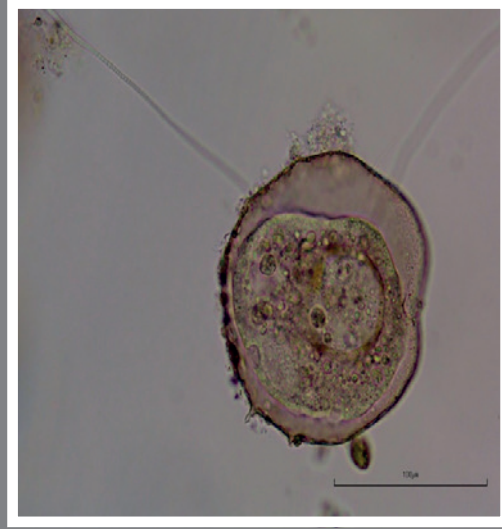


Figura 6. *Centropyxis aculeata*. Amiba dentro de la teca en la que se observa el contenido alimenticio y una gran vacuola. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

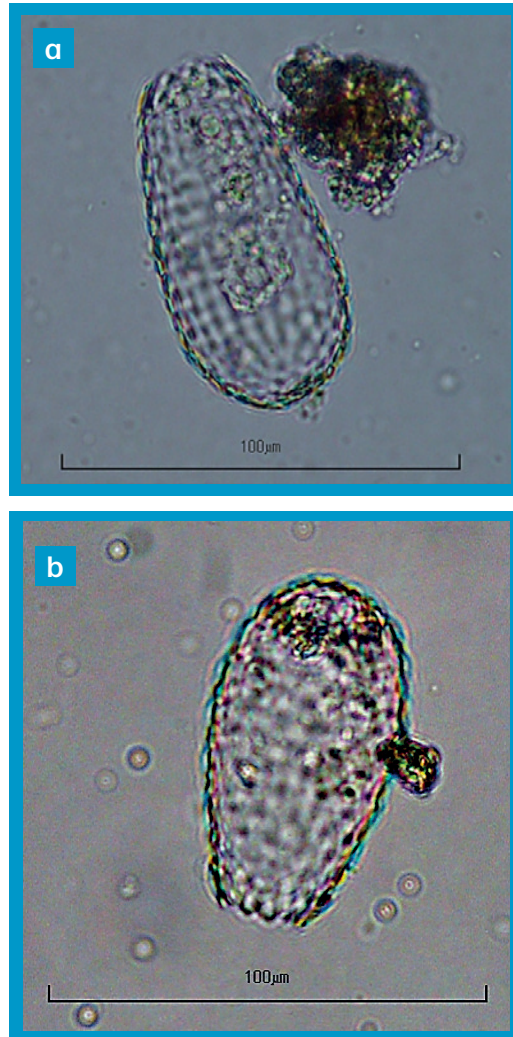


Figura 7a y b. *Euglypha* sp. Amiba mostrando la teca con escamas y la abertura por donde emergen los filopodios (no visibles). Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

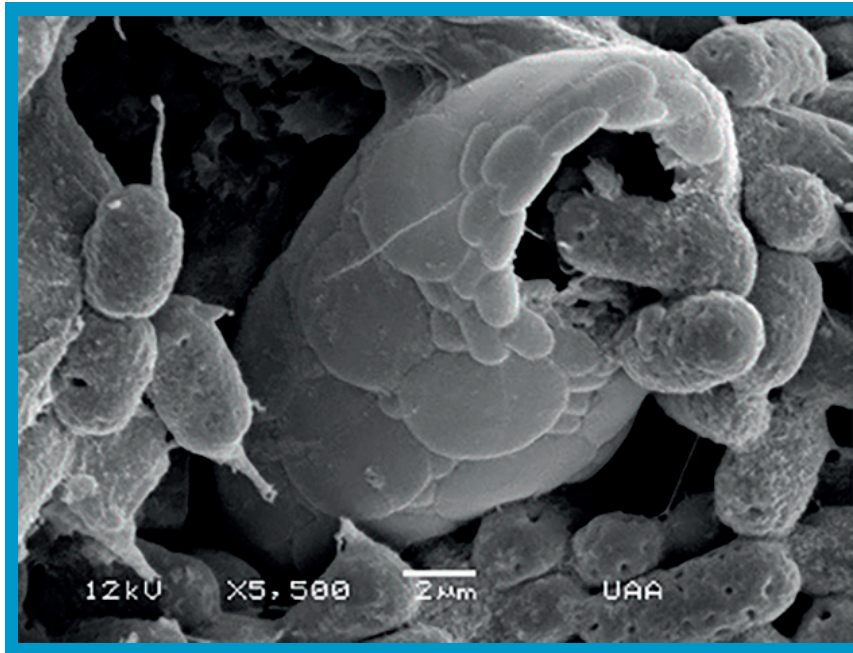


Figura 8. *Trinema* sp. Amiba tecada formada por escamas y la abertura, donde emergen los pseudópodos. Microfotografía MEB. JEOL LV 5900.

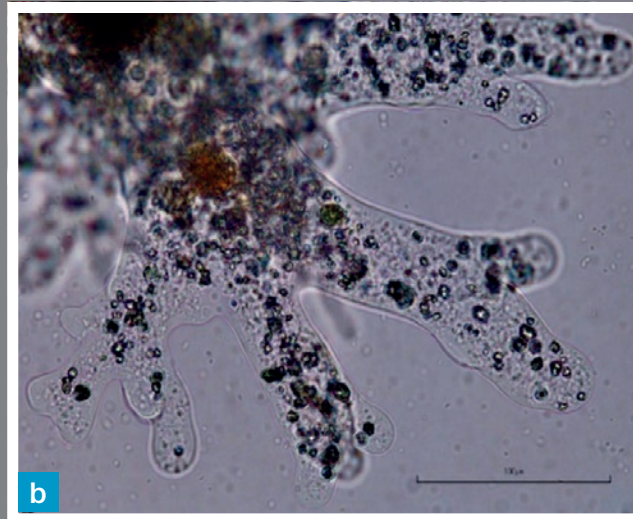
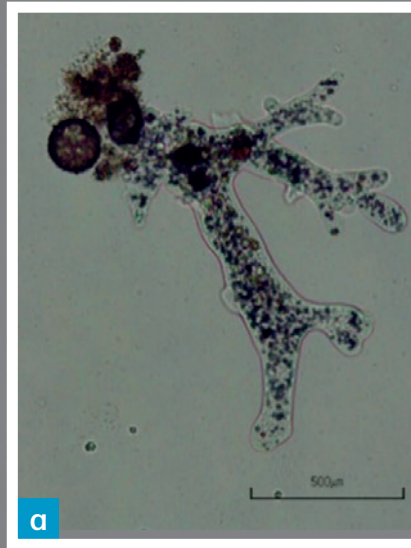


Figura 9a y b. *Polychaos* sp. Amiba desnuda donde se observan sus grandes y largos lóbulos y se aprecian las microalgas y algunos protistas que ha fagocitado. Fotografía digital. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

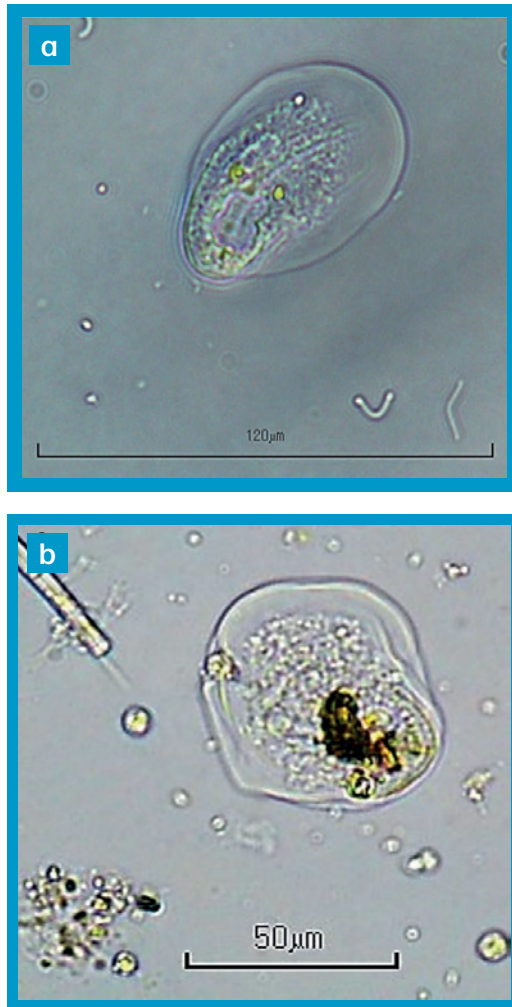


Figura 10a y b. *Thecamoeba* sp. Amiba desnuda que muestra su único y grande lobópodo con el que se desplaza y fagocita. Fotografía digital. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

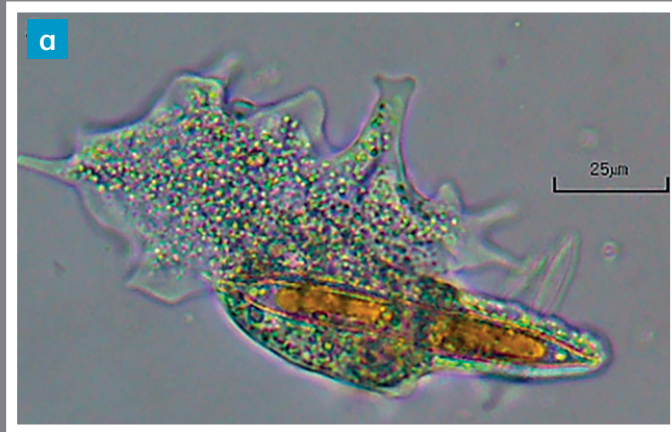


Figura 11a y b. Dos amibas no identificadas de vida libre que por su morfología pudieran causar algún problema, como la *Acanthamoeba*, que también coloniza este hábitat, pero al penetrar el ojo humano, lo afectan, causando un daño irreversible; tal es el caso de estas dos amibas que, a pesar de alimentarse de microalgas y otros protistas como diatomeas, como la *Fragilaria* sp. y *Phacus* sp., respectivamente, se desconoce qué pasaría si entraran accidentalmente al hombre. Fotografía digital. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

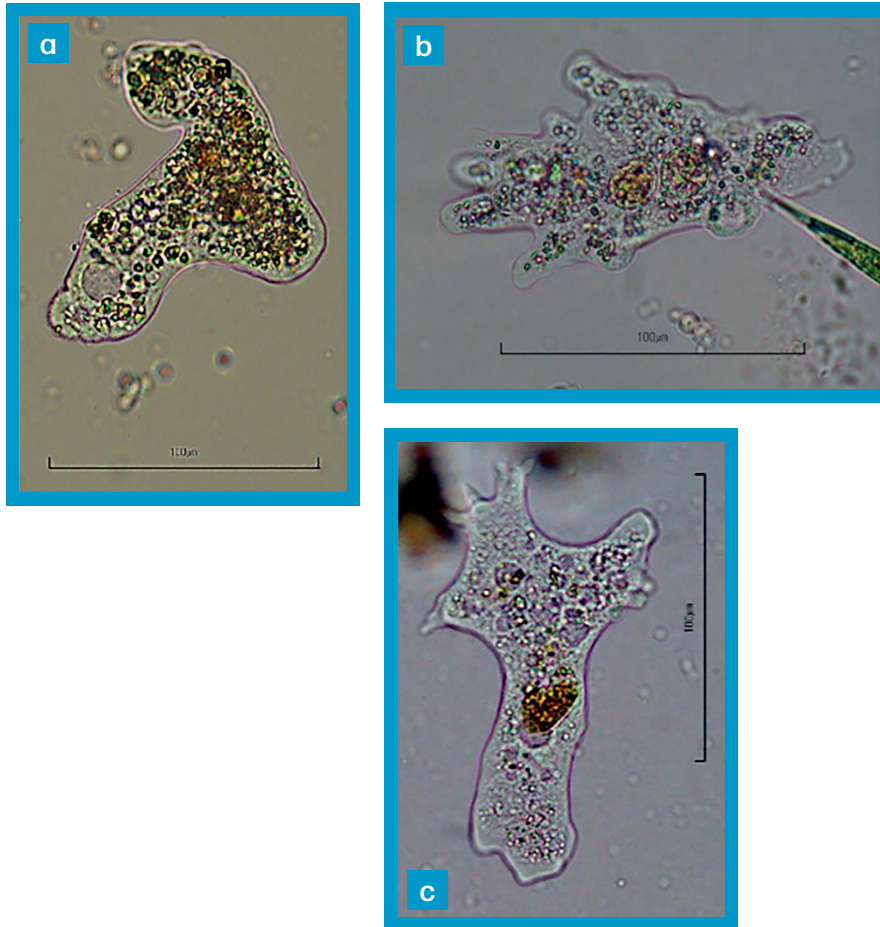


Figura 12a, b y c. Tres amebas de vida libre comunes en los cuerpos de agua del estado. Las 3 amebas tienen la morfología típica del grupo que está filogenéticamente cercano a *Entamoeba histolytica* que causa tantos males al humano. Fotografía digital. Microfotografía digital. Nikon Eclipse. Cámara digital Sight D5-F12.

Las especies aquí presentadas (son sólo un ejemplo) tratan de establecer el posible vínculo de la vida libre y la parásita. Existen más de 48,000 especies de sarcodinos en todos los hábitats. Respecto a las especies dulceacuícolas, algunas de ellas, a pesar de vivir en este medio, cuando entran al cuerpo humano, son patógenas. Por ello, si conociéramos la biodiversidad de sarcodinos, sobre todo del tipo que incluye a las desnudas, algunas de ellas con probada patología en el hombre, ¿tendríamos conciencia de lo que nos espera a los humanos si las amibas no estudiadas aún pudieran potencialmente ser un riesgo para la salud?

REFERENCIAS

- Ávila-Blanco, M. E., Martín-Pérez, T., Ventura-Juárez, J. & Pérez-Serrano, J. (2020). Experimental keratitis in rats caused by *Acanthamoeba griffini*: A kinetic histopathological study. *Parasite Immunology*, 42(3). <https://doi.org/10.1111/pim.12692>
- Lee, J. J. K., Leedale, G. F. & Bradbury, P. C. (Eds.). (2000). *An illustrated guide to the Protozoa: Organisms traditionally referred to as Protozoa, or newly discovered groups* (2a ed.). EUA: Blackwell Publishers, 1432.
- Martínez Hernández, S. L. & Silva Briano, M. (2003). Ultraestructura de tres sarcodinos planctónicos del estado de Aguascalientes. *Scientiae Naturae*, 6(1), 45-51. <https://biblat.unam.mx/ca/revista/scientiae-naturae/articulo/ultraestructura-de-tres-sarcodinos-planctonicos-del-estado-de-aguascalientes>
- Medina-Rosales, M. N., Muñoz-Ortega, M. H., García-Hernández, M. H., Talamás-Rohana, P., Medina-Ramírez, I. E., Salas-Morón, L. G., Martínez-Hernández, S. L., Ávila-Blanco, M. E., Medina-Rosales, B. & Ventura-Juárez, J. (2021). Acetylcholine upregulates *Entamoeba histolytica* virulence factors, enhancing parasite pathogenicity in experimental liver amebiasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 882. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.586354/BIBTEX>
- Muñoz-Ortega, M., Quintanar-Stephano, A., García Lorenzana, M., Campos-Esparza, M. R., Silva-Briano, M., Adabache-Ortíz, A., Campos-Rodríguez, R., Rodríguez, M. G. & Ventura-Juárez, J. (2011). Modulation of amoebic hepatic abscess by the parasymphathetic system. *Parasite Immunology*, 33(1), 65-72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2010.01245.x>
- Silva-Briano, M., Martínez-Hernández, S. L., Adabache-Ortíz, A., Ventura-Juárez, J., Salinas, E. & Quintanar, J. L. (2007). Ultrastructural analysis and identification of membrane proteins in the free-living amoeba *Diffugia corona*. *Biocell: Official Journal of the Sociedades Latinoamericanas de Microscopia Electronica...* 31(2), 225-228.

Victoria-Hernández, J. A., Ventura-Saucedo, A., López-Morones, A., Martínez-Hernández, S. L., Medina-Rosales, M. N., Muñoz-Ortega, M., Ávila-Blanco, M. E., Cervantes-García, D., Barba-Gallardo, L. F. & Ventura-Juárez, J. (2020). Case report: Multiple and atypical amoebic cerebral abscesses resistant to treatment. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 669. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05391-y>

Capítulo 2

AMIBAS DE VIDA LIBRE
CON CAPACIDAD PATÓGENA:
Acanthamoeba SPP.

Género *Acanthamoeba*

Del griego *akantha* (pico/espina), que se agregó como prefijo de ameba para describirla con estructuras similares a espinas (*acanthopodia*). Este organismo es ahora conocido como *Acanthamoeba*, un protista protozoario anfitoico (oportunista y no oportunista) ampliamente distribuido en el medio ambiente (Pradhan, 2020), con cerca de 25 especies y miembro del grupo de las amebas desnudas, las cuales carecen de una teca que las cubra (Booton *et al.*, 2005).

Clasificación

Reino: Protozoa

Subreino: Sarcomastigota

Filo: Amoebozoa

Subfilo: Lobosa

Clase: Discosea

Subclase: Longamoebia

Orden: Centramoebida

Suborden: Acanthopodina

Familia: *Acanthamoebidae*

Género: *Acanthamoeba* (Adl *et al.*, 2012).

Distribución

Es una ameba de vida libre que está presente en todo tipo de ambientes en todo el mundo (Kong, 2009). Se han aislado varias especies de *Acanthamoeba* de agua dulce, agua de mar, sedimentos oceánicos, agua congelada de albercas, agua de la llave, agua mineral embotellada, agua de refrigeración industrial, del aire acondicionado, del aire, aguas residuales, suelo, composta, albercas cloradas, baños

medicinales, unidades de tratamiento dental, tubos de lavado gástrico, unidades de diálisis y estuches para lentes de contacto.

Entre los organismos vivos, *Acanthamoeba* se ha aislado de vegetales, hongos, células cultivadas, peces, reptiles, aves y mamíferos. En humanos, las especies de *Acanthamoeba* se han aislado de cavidades nasales, garganta e intestino, así como de tejidos infectados, incluido el tejido cerebral, el tejido pulmonar, las heridas de la piel y la córnea (De Jonckheere, 1991). El reciente aumento de los casos de queratitis, especialmente en relación con el incremento en el uso de lentes de contacto, se debe probablemente a la omnipresencia del organismo como resultado de la resistencia pronunciada de sus quistes a la desinfección y desecación. Al ser la temperatura del ojo más baja que la del resto del cuerpo humano, la presencia de cepas de *Acanthamoeba* que crecen a temperaturas más bajas también puede contribuir a la infección, con lo que aumenta el número de amebas posiblemente infecciosas. La evidencia reciente, sin embargo, indica que tal vez sólo un número limitado de especies causan enfermedades oculares (De Jonckheere, 1991; Kong, 2009).

Biología

Como se puede ver en la Figura 13, la *Acanthamoeba* tiene dos etapas en su ciclo de vida: una etapa de trofozoíto vegetativo, con un diámetro de 13-40 μm ; y una etapa de quiste latente, de 13-23 μm ; este último presenta una actividad metabólica mínima, la cual le permite sobrevivir a la desecación y a la falta de nutrientes. El trofozoíto contiene una o más vacuolas contráctiles prominentes, cuya función es expulsar el agua para la regulación osmótica.

Trofozoíto: el trofozoíto de *Acanthamoeba* posee un gran número de mitocondrias. Durante la etapa de trofozoíto (del griego *tropho* que significa “nutrir”), la *Acanthamoeba* se alimenta de partículas orgánicas, así como de otros microbios, y se divide mitóticamente en

condiciones óptimas (suministro de alimentos, pH neutro, $\sim 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) y 50-80 mOsm/L.

Quiste: la exposición a las duras condiciones resulta en una forma de quiste de doble pared en la diferenciación celular. La pared exterior consiste en proteínas y polisacáridos, mientras que la pared interna está formada por celulosa. Las paredes están normalmente separadas por un espacio, excepto en ciertos puntos, donde forman el opérculo localizado en el centro de los ostiolas (puntos de salida del trofozoíto) (Siddiqui & Khan, 2012).

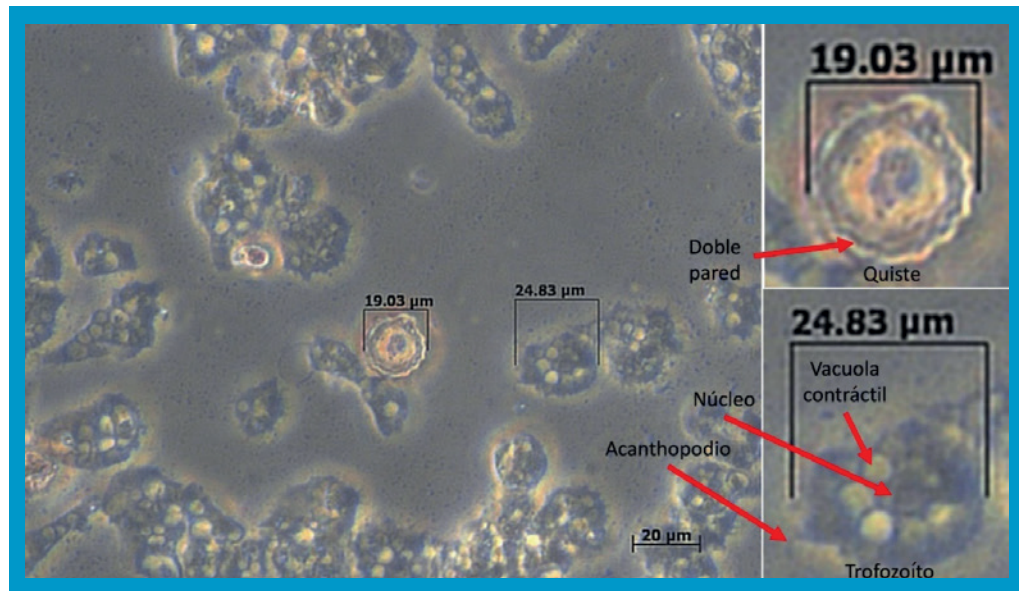
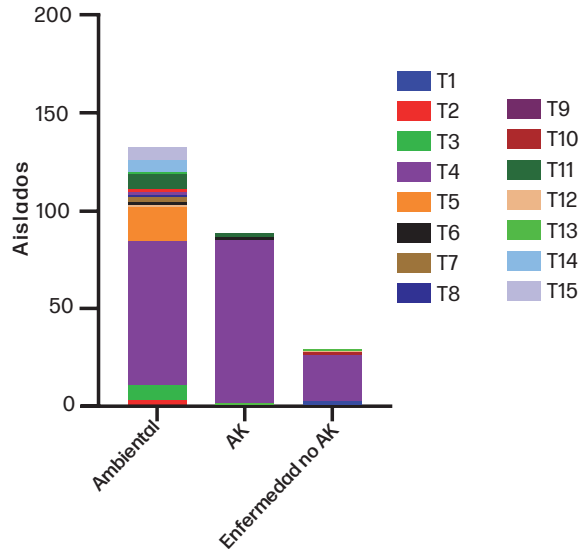


Figura 13. Quiste y trofozoíto de *Acanthamoeba griffini* MYP2004. Contraste de fases 40x. Se pueden observar trofozoítos con sus vacuolas y núcleo, así como los quistes y su doble pared. Fotografía propia.

Genotipos

Las especies de *Acanthamoeba* se clasifican en tres grupos morfológicos basados, en gran medida, en la morfología de los quistes y también en los análisis moleculares de los genes del rRNA de subunidad nuclear y mitocondrial. Los datos recopilados en la última década permiten analizar rápidamente una muestra clínica o ambiental a partir de métodos moleculares para determinar y clasificar la secuencia del genotipo de la *Acanthamoeba*. Las similitudes de las secuencias entre dos genes son utilizadas para determinar las relaciones filogenéticas entre cepas y explorar una posible relación con los fenotipos patógenos. Los actuales análisis moleculares sugieren que existen 15 o más genotipos, designados: T1, T2, etc. La caracterización de los genotipos es un área activa de investigación, ya que depende de los criterios estadísticos empleados para distinguir los genotipos y el número de expansiones de aislamientos analizados. Aunque los principales grupos morfológicos son respaldados por análisis moleculares, varias de las especies nombradas no se han observado como entidades monofiléticas únicas cuando se examinan con métodos moleculares (Gráfica 1) (Booton *et al.*, 2005).



Gráfica 1. Genotipos predominantes de *Acanthamoeba*. Elaboración propia con datos de Booton *et al.* (2005, p. 1690). (AK) = *Acanthamoeba* queratitis.

En el trabajo de Booton *et al.* (2005) se señala que de 249 aislados de *Acanthamoeba* spp. se identificó con mayor frecuencia las que pertenecen al genotipo T4, esto incluye a las aisladas del ambiente, las aisladas de queratitis amebiana y otras enfermedades no relacionadas a los ojos.

Patogenia

Queratitis amebiana

Recientemente, los médicos especializados en parásitos han prestado atención a la *Acanthamoeba*, pues se sabe que varias especies del género causan encefalitis amebiana granulomatosa (GAE) –potencialmente mortal en individuos inmunocomprometidos– y queratitis amebiana –potencialmente mortal en usuarios de lentes de contacto–. La incidencia de la queratitis por *Acanthamoeba* ha crecido exponencialmente durante los últimos 30 años. Hasta el año 2009, se encontró que 2 casos sospechosos de GAE estaban infectados con *Acanthamoeba* spp. en la República de Corea; estos pacientes murieron de meningoencefalitis. Además, se notificó 1 caso de neumonía por *Acanthamoeba* con un estado de inmunodeficiencia. En el caso de la queratitis por *Acanthamoeba*, la incidencia ha aumentado desde principios de la década de 1990 y ya se han notificado más de 30 casos (Kong, 2009).

Caso clínico de un paciente con queratitis amebiana reportado en México

Villa Ramírez (2016) informó de un caso de queratitis amebiana en el Hospital Asociación Para Evitar la Ceguera en México (APEC) de la Ciudad de México, donde una paciente de sexo femenino, de 30 años, refirió tener dolor ocular agudo en el ojo derecho, incomodidad, epífora e hiperemia conjuntival de dos meses de evolución. Por lo que durante un examen con lámpara de hendidura se observó una úlcera corneal central de 4 × 5 mm, con bordes bien definidos y depósitos subepiteliales, reacción ciliar ++, hiperemia conjuntival y una presión intraocular normal tomada por medio de tonometría digital. La agudeza visual estaba limitada a los movimientos de la mano.

Después de estudios de laboratorio clínico en búsqueda de bacterias, hongos y de *Acanthamoebas* en tomas de muestra de la

úlceras corneal y de los lentes de contacto, se identificaron diversas bacterias en los cultivos provenientes de los lentes de contacto: *Flavimonas oryzihabitans*, *Klebsiella oxytoca*, *Corynebacterium aquaticum*, *Corynebacterium bovis* y *Corynebacterium pseudotuberculosis*. No se identificaron indicios de infecciones fúngicas ni virales, pero sí la presencia de la *Acanthamoeba* en las muestras de las úlceras corneales. Por esta razón, se adicionaron gotas oftálmicas de clorhexidina 0.02% al tratamiento, cada 2 h durante 10 días; después, se cambió la dosis a cada 4 días durante 30 días, hasta que la lesión y el leucoma (opacidad en la córnea) se resolvieron.

La revisión y análisis de este tipo de casos clínicos nos permite resaltar la importancia de practicar una buena higiene en el uso de los lentes de contacto; asimismo, que existe la posibilidad de que varios casos de queratitis amebiana en México, e incluso en Aguascalientes, queden enmascarados por falta de conocimientos en el diagnóstico de este padecimiento y de su agente causal, la *Acanthamoeba*, a pesar de ser un organismo común en el medio ambiente.

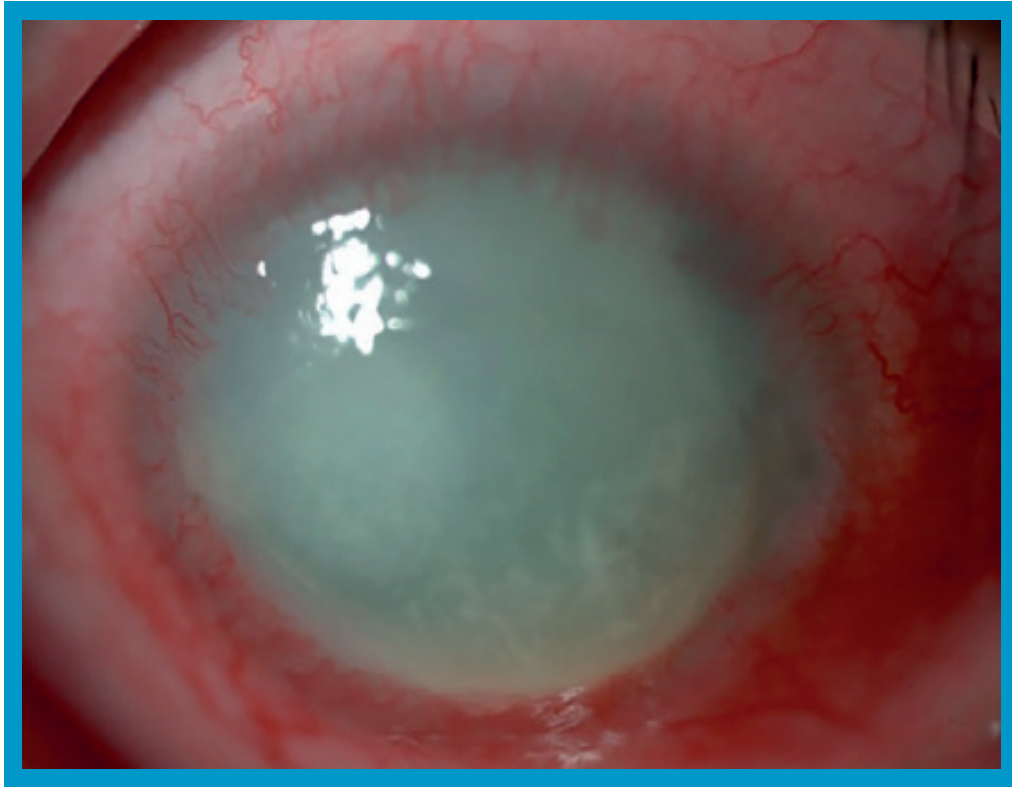


Figura 14. Queratitis amebiana severa en ojo humano. Tomada de Lorenzo-Morales *et al.* (2015).

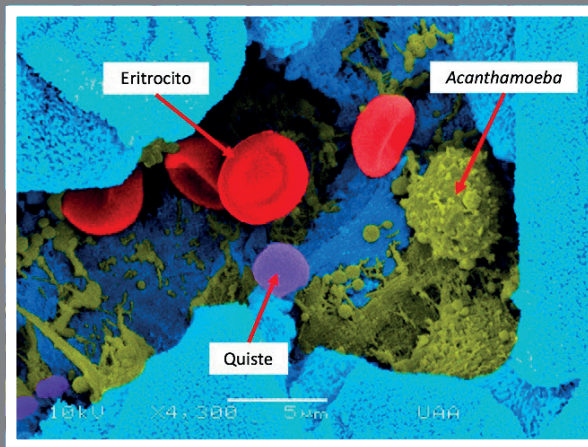
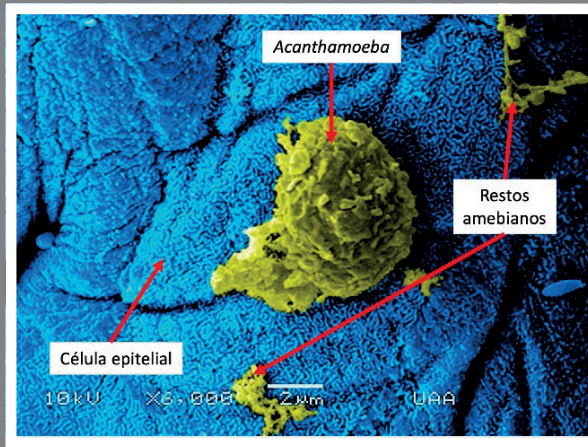


Figura 15. *Acanthamoeba* infectando córnea de hámster. Imagen coloreada de microscopía electrónica de barrido (MEB). Se pueden observar trofozoitos de *Acanthamoeba griffini* (amarillo) y quistes (morado) sobre la superficie de la córnea de hámster dorado (azul). Se observa daño en las células epiteliales de la córnea y una zona de hemorragia al romperse un vaso sanguíneo infiltrado en la córnea inflamada (eritrocitos en rojo). Microfotografía tomada de MEB. JEOL LV 5900.

CONCLUSIÓN

Estas amebas de vida libre se han reportado en cuerpos de agua dulce en varias partes del mundo, siendo muy comunes en agua de la llave y en aguas estancadas; incluso, se ha reportado un caso de queratitis amebiana en México causada por *Acanthamoeba griffini*, así que la presencia de la ameba en el estado es muy posible, aunque aparentemente sin reportes aún. Debido a lo anterior, hacen falta más estudios en el estado sobre los microorganismos de vida libre, al mismo tiempo que fomentar los esfuerzos de divulgación entre la población en riesgo, esto es, por parte del personal del área clínica, laboratoristas, médicos y enfermeras, con la finalidad de resaltar el potencial patógeno de estas amibas ambientales. En la situación actual, es muy probable que algunos casos de queratitis en la región pudieran estar enmascarados como virales o fúngicos. Por ello, éste es un llamado para que se realicen más estudios sobre este género en la entidad y, de esta manera, conocer si algunas enfermedades previamente descritas pudieran ser causadas por este microorganismo, así como para conocer la biodiversidad de *Acanthamoeba* en nuestro estado.

REFERENCIAS

- Adl, S. M., Simpson, A. G. B., Lane, C. E., Lukeš, J., Bass, D., Bowser, S. S., Brown, M. W., Burki, F., Dunthorn, M., Hampl, V., Heiss, A., Hoppenrath, M., Lara, E., Le Gall, L., Lynn, D. H., McManus, H., Mitchell, E. A. D., Mozley-Stanridge, S. E., Parfrey, L. W... Spiegel, F. W. (2012). The revised classification of eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 59(5), 429-514. <https://doi.org/10.1111/j1550-7408.2012.00644.x>
- Booton, G. C., Visvesvara, G. S., Byers, T. J., Kelly, D. J. & Fuerst, P. A. (2005). Identification and distribution of *Acanthamoeba* species genotypes associated with nonkeratitis infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(4), 1689-1693. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1689-1693.2005>
- De Jonckheere, J. F. (1991). Ecology of *Acanthamoeba*. *Reviews of Infectious Diseases*, 13(suppl. 5), S385-S387. https://doi.org/10.1093/clind/13.Supplement_5.S385
- Kong, H. H. (2009). Molecular phylogeny of *Acanthamoeba*. *The Korean Journal of Parasitology*, 47(suppl.), S21-S28. <https://doi.org/10.3347/kjp.2009.47.S.S21>
- Lorenzo-Morales, J., Khan, N. A. & Walochnik, J. (2015). An update on *Acanthamoeba* keratitis: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite*, 22, 10. <https://doi.org/10.1051/parasite/2015010>
- Pradhan, N. (2020). Etymologia: *Acanthamoeba*. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 26(8). <https://doi.org/10.3201/eid2608.et2608>
- Siddiqui, R. & Khan, N. A. (2012). Biology and pathogenesis of *Acanthamoeba*. *Parasites & Vectors*, 5, 6. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-6>
- Villa Ramírez, S. A. G. (2016). *Descripción biológica de Acanthamoeba griffini, agente causal de queratitis amibiana en México* (tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. <https://repositorio.unam.mx/contenidos/151837>

Capítulo 3

HISTORIA
DE LA ENTAMOEBIOSIS
Y BIOLOGÍA CELULAR
DE *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica (*E. histolytica*) es un protozoo primitivo clasificado como patógeno para el hombre, el cual causa la amibiasis. Esta enfermedad ha existido, con toda probabilidad, desde que el hombre empezó a poblar la corteza terrestre, y en el sentido biológico evolutivo, el parásito debe habernos precedido por un largo periodo. A pesar de descripciones acerca de disenterías en escritos chinos, hebreos, griegos y hasta sánscritos, resulta difícil probar que se deban a *E. histolytica*, ya que pudieron haber sido causadas por otros agentes. En 1828, el médico inglés James Annesley ya describía la disentería complicada con absceso hepático, sin mostrarse seguro si el absceso era consecuencia de la disentería. Durante la mitad del siglo XIX, en 1856, el médico mexicano Miguel Jiménez publicó su libro *Lecciones dadas en la escuela de medicina de México*. En uno de los relatos, escribió: “Tengo que dar una atención más esmerada y volver con más frecuencia al examen de los abscesos en el hígado por dos razones principales siendo una de ellas que la enfermedad es muy común en nuestro país” (Kretschmer, 1994, p. 20); estos hechos le dieron a México la clasificación de una de las “patrias de la amibiasis”.

De manera contemporánea, en Rusia, en 1873, el médico Fedor Aleksandrovich Lesh publicó en la revista alemana *Virchow Archiv für Pathologische Anatomie* un caso tratado por él de disentería amebiana, con lo que comprobó por primera vez que el agente causal habían sido los trofozoítos, a los que llamó *Entamoeba coli*, que obtuvo de deyecciones del paciente y los administró a perros (Kretschmer, 1994). El descubrimiento de mayor trascendencia en la amibiasis lo hizo él mismo en 1875, al publicar su artículo “Desarrollo masivo de amibas en el intestino grueso” (Kretschmer, 1994). Posteriormente, en 1886, en Egipto, Robert Koch estudió 5 casos de disentería amebiana; se trata, así, del primer investigador que describió las amebas con procedimientos tintoriales. En 1887, Esteban Kartulis, otro investigador egipcio, publicó un estudio de 150 pacientes con disentería amebiana, pero nunca pudo demostrar que la causa de la enfermedad fue *E. histolytica*; hasta que en 1890, William Osler en Estados Unidos observó el primer caso de absceso hepático amebiano (Kretschmer, 1994). Ya en 1961, L. S. Diamond y su

equipo en Estados Unidos lograron crear el primer cultivo axénico para *E. histolytica*, un medio difásico compuesto por suero, caldo suplementado con extracto de embrión de pollo y vitaminas; este hecho dio la posibilidad a investigadores de hacer muchos estudios *in vitro* con el trofozoíto de *E. histolytica*. Con el paso del tiempo fue modificándose hasta lograr un medio (TYI-S-33), usado en casi todos los laboratorios que investigan *E. histolytica* (Diamond *et al.*, 1978).

En México, durante el siglo pasado y principios de éste, surgieron varios investigadores que han contribuido a la creación de conocimiento, tratando de entender a *E. histolytica*. Por ejemplo: el doctor Rafael Campos Rodríguez realizó estudios sobre los mecanismos de la inmunidad de mucosas contra el parásito; el doctor Víctor Tsutsumi describió la importancia de la reacción inflamatoria en los casos de absceso hepático amebiano a nivel ultraestructural, ayudado por la doctora Mineko Shibayama, con quien aportó conocimiento acerca de los modelos animales para el estudio de la amebiasis; la doctora Rosa Adriana Jarillo Luna proporcionó hechos relevantes en casos de estudios de la respuesta inmune celular en amebiasis. Por su parte, el doctor Ruy Pérez Tamayo estudió la amebiasis cutánea y la cirrosis hepática; el doctor Alfonso Olivos García, quien fue su alumno, brindó estudios para comprender el porqué *E. histolytica* sobrevive en ambientes de escaso oxígeno.

Por otro lado, la doctora Patricia Talamás Rohana llevó a cabo estudios a nivel molecular de las proteínas que permiten la adherencia de los trofozoítos a los tejidos de huésped, así como el entendimiento del tráfico vesicular dentro del parásito; asimismo, el doctor Adolfo Martínez Palomo enriqueció el conocimiento de la reacción huésped-parásito de la amebiasis; la doctora Martha Espinosa Cantellano, alumna del doctor Martínez Palomo, enriqueció el tema de la ultraestructura de la amiba en el microscopio electrónico de transmisión y de barrido; por su lado, el doctor Roberto Kretschmer, la doctora Cecilia Ximénez y la doctora Patricia Morán han hecho lo propio en el campo de la inmunología y la epidemiología de la amebiasis. Finalmente, la doctora Ma. Esther Orozco Orozco realiza amplios estudios

en biología molecular de los factores de patogenicidad, así como de la biología y genética molecular de la multirresistencia a fármacos del parásito, al mismo tiempo que hace estudios básicos de la organización de su genoma.

En otras latitudes se han hecho estudios por PCR y se han mostrado rastros de *E. histolytica* en humanos desde el año 7000 a. C. (Le Bailly & Bouchet, 2006). Para terminar, cabe mencionar que investigadores de Asia y Europa también han aportado diversos conocimientos epidemiológicos, de patología, biología celular y molecular al entendimiento del parásito *E. histolytica*; algunos de los descubrimientos están plasmados en el libro *Amebiasis*, cuyo autor es el doctor Tomoyoshi Nozaki (Nozaki & Bhattacharya, 2015).

Biología celular de *E. histolytica*

Características generales

E. histolytica pertenece a la familia *Entamoebidae* del orden *Amoebida*, *subfilum* Sarcodina, superclase Rhizopoda de protozoos formadores de pseudópodos, clase Lobosea. En 1913, Kuenen y Swellengrebel informaron que *E. histolytica* tiene tres fases en su ciclo de vida: la invasora propiamente dicha, la comensal y la quística tetrágena, siendo las dos primeras fases el trofozoíto (la palabra significa “y se mueve”) en diferentes grados de actividad y la última la quística; por tanto, *E. histolytica* puede existir en dos formas: trofozoíto y quiste. El trofozoíto es un anaerobio facultativo de 10-40 μm de diámetro, muy activo y pleomórfico; su citoesqueleto citoplásmico contiene actina y miosina que pueden encontrarse en forma polimerizada o despolimerizada, por lo que este mecanismo es la fuente de su estado constante de movimiento y de las diversas formas que adopta (pleomorfismo). Carece de algunos organelos que se encuentran en la mayoría de los eucariontes, como mitocondrias y sistema de lisosomas primarios y secundarios, retículo

endoplasmático y aparato de Golgi (Figura 16) (Martínez-Palomo, 1987). Se alimenta por fagocitosis de células del hospedero y en su superficie muestra lobopodios, estomas endocíticos, filopodios y un uroide (Figura 17).

Los quistes son formas redondas o ligeramente ovaladas de 8 a 20 μm de diámetro, los cuales, sin teñir, se pueden ver como cuerpos hialinos con pared refringente. Su citoplasma es incoloro, de modo que permite la visualización de los llamados cuerpos cromatoides y nucléolos en número de uno a cuatro. Los quistes son la forma de resistencia del parásito, debido a que pueden sobrevivir fuera del hospedero por semanas o meses en un ambiente húmedo. El proceso de enquistamiento de la amiba se da cuando las condiciones ambientales le son desfavorables a los trofozoítos. Aún hoy, poco se conoce de este proceso por la incapacidad de reproducir el fenómeno *in vitro*; sin embargo, se ha podido confirmar un papel importante de la quitina –polímero de n-acetilglucosamina unida por enlaces β (1-4), muy común en hongos, crustáceos e insectos, pero ausente en humanos–. Durante la transformación *in vitro* del trofozoíto de *E. invadens* a quiste se ha comprobado con inhibidores específicos de quitina que disminuye notablemente el número de quistes formados en cultivo (Avron *et al.*, 1982).

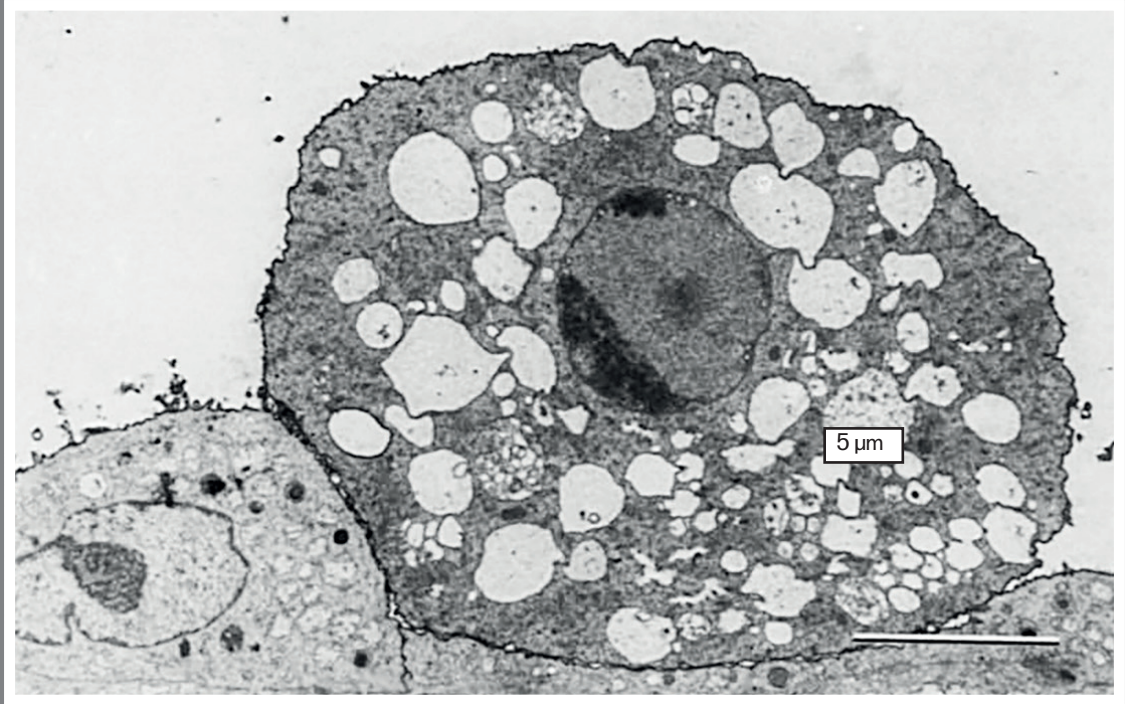


Figura 16. Imagen de *E. histolytica* observada mediante microscopio electrónico de transmisión. Tomada de Martínez-Palomo (1987, p. 116).

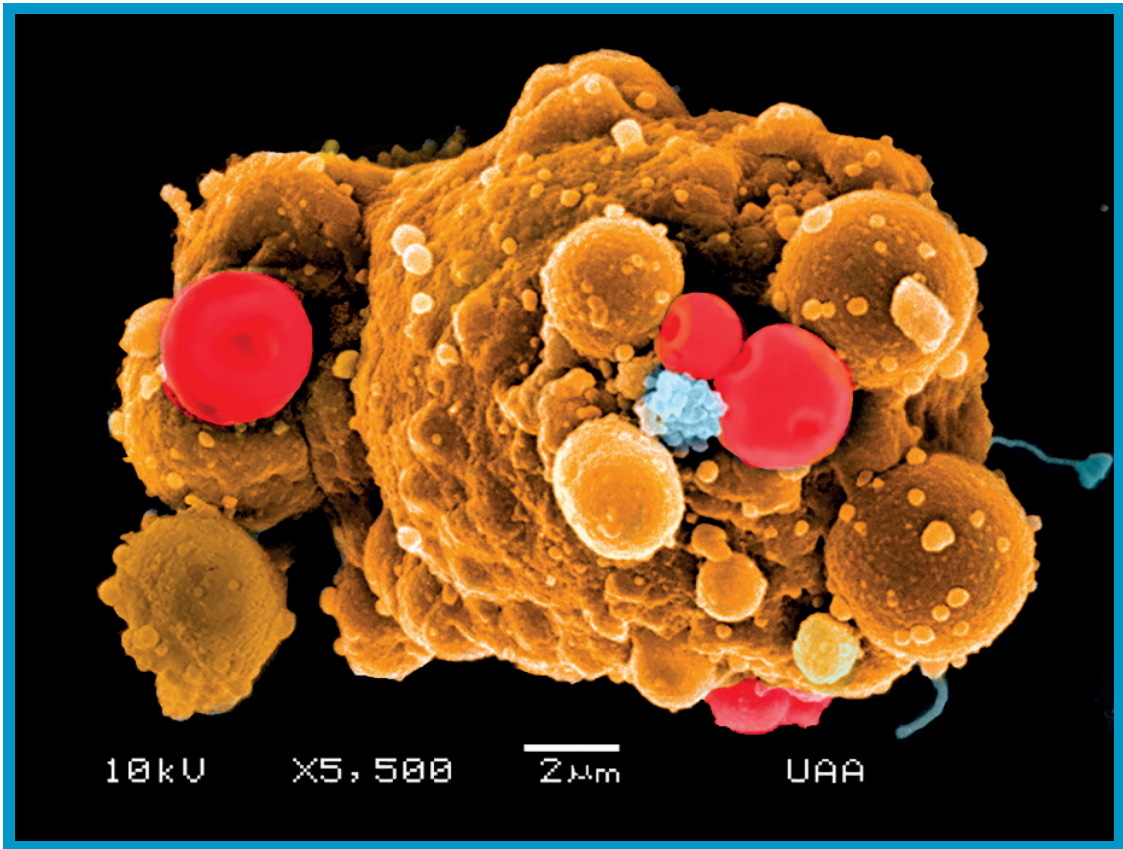


Figura 17. Formaciones externas de *E. histolytica* (lobopodios, estomas endocíticos, filopodios y uroide) vistas en el microscopio electrónico de barrido. MEB. JEOL LV 5900.

Ciclo biológico

El ciclo de vida de *E. histolytica* es relativamente sencillo (Figura 18). La infección se inicia con la ingesta de quistes (capaces de resistir el pH gástrico) provenientes de agua o alimentos contaminados con materia fecal. En su paso por el tubo digestivo, el quiste sufre modificaciones como el ablandamiento de la pared de quitina y en el intestino delgado ocurre el llamado desenquistamiento, que consiste en la división del quiste cuatrinucleado, el cual da origen a ocho núcleos (estado metaquistico transitorio); la división citoplásmica continúa y, al romperse la pared quística, emergen ocho trofozoítos que se dirigen al intestino grueso para colonizarlo, ahí se alimentan de bacterias y restos celulares; finalmente, dependiendo de la cepa amebiana ingerida, si es de alta virulencia, los trofozoítos pueden establecer los inicios de la invasión de los tejidos intestinales que, a su vez, tiene mecanismos de defensa de la respuesta inmune de mucosas para evitar la invasión; en cambio, si los mecanismos inmunológicos del huésped logran su cometido, entonces los trofozoítos tienden a enquistarse, con lo que se completa el ciclo (Ravdin, 1995).

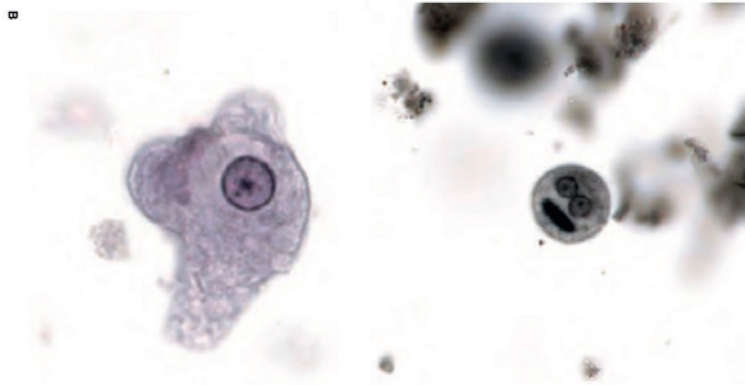


Figura 18. Trofozoítos y quiste de *E. histolytica*. Tomada de Riedel *et al.* (2020, p. 728).

REFERENCIAS

- Avron, B., Deutsch, R. M. & Mirelman, D. (1982). Chitin synthesis inhibitors prevent cyst formation by *Entamoeba* trophozoites. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 108(2), 815-821. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(82\)90902-0](https://doi.org/10.1016/0006-291x(82)90902-0)
- Diamond, L. S., Harlow, D. R. & Cunnick, C. C. (1978). A new medium for the axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* and other *Entamoeba*. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(4), 431-432. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(78\)90144-X](https://doi.org/10.1016/0035-9203(78)90144-X)
- Kretschmer, R. R. (1994). *Infeción y enfermedad por Entamoeba histolytica*. México: Editorial Trillas. ISBN: 978-968-24-4742-6
- Le Bailly, M. & Bouchet, F. (2006). Paléoparasitologie et immunologie. L'exemple d'*Entamoeba histolytica*. *ArchéoSciences*, 30, 129-135. <https://doi.org/10.4000/archeosciences.281>
- Martínez-Palomo, A. (1987). The pathogenesis of amoebiasis. *Parasitology Today*, 3(4), 111-118. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(87\)90048-2](https://doi.org/10.1016/0169-4758(87)90048-2)
- Nozaki, T. & Bhattacharya, A. (Eds.). (2015). *Amebiasis: Biology and Pathogenesis of Entamoeba*. Tokio: Springer.
- Ravdin, J. I. (1995). Amebiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 20(6), 1453-1464. <https://www.jstor.org/stable/4458589>
- Riedel, S., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., Sakanari, J., Hotez, P., Mejia, R. (Eds.). (2020). *Jawetz, Melnick & Adelberg. Microbiología médica* (28ª ed.). México: McGraw Hill.

Capítulo 4

FACTORES
DE PATOGENICIDAD
DE *E. histolytica*

La patogenicidad trata de los mecanismos básicos mediante los cuales las amibas causan daño durante el proceso de invasión a través de las paredes del intestino o cómo invaden el hígado u otros órganos, como pulmón, cerebro, entre otros, y que, además, contribuyen a su capacidad de causar enfermedad en el hospedero.

Factores de patogenicidad

Adhesinas. Son glicoproteínas de membrana externa tipo lectina de diferente peso molecular: 260, 170, 220, 112 y 140 kDa. Estas moléculas le permiten adherirse al epitelio de la mucosa intestinal, al tejido hepático, a las células sanguíneas y a otros tejidos posiblemente invadidos, también al ácido hialurónico y a la fibronectina (Rosales-Encina *et al.*, 1987; Sengupta *et al.*, 2009). Tienen afinidad por azúcares como la N-acetil-D-galactosamina, N-acetilglucosamina; como se observa, son azúcares de membrana de los eritrocitos y de matriz extracelular (Kretschmer, 1994).

Amebaporos. Moléculas secretadas por las amibas, capaces de ocasionar daño a las células del huésped debido a su inserción membranal para formar estructuras tipo canales y así provocar cambios osmóticos a nivel de membrana celular de las células del huésped (Kretschmer, 1994).

Cisteín-proteasas. Enzimas con capacidad para digerir proteínas del huésped, como algunas constituyentes de la matriz extracelular, tales como la fibronectina (Kretschmer, 1994).

Colagenasas, hialuronidasas y neuraminidasas. Enzimas encargadas de digerir matriz extracelular en procesos invasivos (Espinosa-Cantellano & Martínez-Palomo, 2000).

Toxinas. En células epiteliales, estas toxinas ocasionan pérdida de adhesiones intercelulares con redondeamiento celular; en cultivos, ocasionan desanclaje de las células epiteliales (Kretschmer, 1994).

Lipofosfoglucanos y los lipoproteofosfoglucanos. Se propone que estas moléculas le dan el carácter patogénico e invasor a *E. histolytica* sobre otras especies de amibas, ya que dañan tejido (Kretschmer, 1994).

Lectina semejante al CD59. La CD59 es una molécula de algunas células del sistema inmune y otras células no inmunes, cuya finalidad es protegerlas contra la acción del complemento; por lo cual, esta lectina, presente en el repertorio molecular de la amiba semejante al CD59, la protege contra la cascada del complemento y principalmente contra el complejo de ataque a la membrana (Espinosa-Cantellano & Martínez-Palomo, 2000; Ventura-Juárez *et al.*, 2009).

Virulencia de *E. histolytica*

Mucho se ha avanzado en el conocimiento de la biología de la *E. histolytica* desde la aparición de los primeros medios sintéticos para su cultivo y su posterior perfeccionamiento (Diamond, 1961). Así, se ha planteado que existen distintas especies de *Entamoeba* morfológicamente idénticas, pero de diferente patogenicidad y/o virulencia. *Entamoeba dispar*, la especie más común, se asocia principalmente con el estado de portador asintomático. En cambio, la especie patogénica, referida como *E. histolytica*, tiene la capacidad de invadir los tejidos y causar enfermedad sintomática. La existencia de especies distintas fue inicialmente sugerida por los estudios de zimodemos (patrón enzimático en electroforesis). De manera que distintos zimodemos se asociaron con la enfermedad sintomática invasora (*E. histolytica*) o con el estado de portador asintomático (*E. dispar* o *E. histolytica*) (Martínez-Palomo, 1987).

La investigación del ADN amebiano al utilizar sondas de ARN o ADN indicaron diferencias genéticas entre *E. dispar* y *E. histolytica*. Precisamente, mediante la técnica de PCR se han encontrado diferencias en fragmentos genómicos de ADN entre ambas especies. En lo que se refiere a diferencias antigénicas entre *E. dispar* y *E. histolytica*, se han detectado distintos epítomos en la subunidad pesada de 170 kDa de la lectina inhibible por galactosa en *E. histolytica*, pero no en *E. dispar*; otra diferencia es la presencia de eritrocitos ingeridos por *E. histolytica*, lo que no sucede con *E. dispar* (Petri *et al.*, 1990).

Aunado a lo anterior, estudios genéticos realizados por la doctora Esther Orozco del CINVESTAV han profundizado en tres áreas del conocimiento:

- a) La biología molecular de los factores de virulencia de *Entamoeba histolytica*, en la que se identificó una proteína de 112 kDa en la superficie de la amiba que está codificada por dos genes adyacentes del genoma amibiano. Esta molécula participa en la adhesión del trofozoíto a la célula blanco y tiene actividad de proteasa. Los genes han sido clonados en vectores especiales y actualmente sus productos se están probando como candidatos para elaborar una vacuna contra el parásito.
- b) La biología y genética molecular de los factores que participan en la multirresistencia a fármacos en *E. histolytica*. Para ello, generaron mutantes de *E. histolytica* resistentes a drogas. Entre los genes detectados está el *EhPgp5*, que es inducible por la presencia de emetina en el medio, y el *EhPgp1*, que se expresa constitutivamente. En la actualidad estudian los factores nucleares que participan tanto en la expresión constitutiva del gen *EhPgp1* como en la inducida del gen *EhPgp5*.
- c) La organización del genoma amibiano. En esta línea se ha caracterizado el cariotipo molecular de la amiba, pues encontraron ADN en su citoplasma, en un organelo que denominamos EhkO. Recientemente detectaron intercambio genético entre trofozoítos de un mismo cultivo y los de las clonas de *E. histolytica*. Estos

hechos, al menos en parte, explican el fenómeno de variabilidad de las cepas amebianas (Luna-Arias *et al.*, 1999).

En esta época, varios investigadores hemos hipotetizado que algunos de los productos del huésped pueden ser empleados por los trofozoítos para aumentar su virulencia y/o ser fuente quimiotáctica para sus movimientos y procesos de invasión, por ejemplo:

- a) Los trofozoítos son quimiotácticos a un suero condicionado y a un medio donde se depositan las secreciones de otros trofozoítos; es decir, las amebas, cuando se encuentran en fluidos enriquecidos con proteínas como los medios de cultivo, aumentan su capacidad de movimientos para sus procesos normales (Zaki *et al.*, 2006).
- b) Interleucina 8 (IL-8). La ameba *E. histolytica* es capaz de detectar la interleucina 8 de la fuente donde se está produciendo. Sabemos que esta citocina es producida por células epiteliales dañadas, así como por macrófagos y linfocitos que acompañan el proceso inflamatorio durante la invasión amebiana a los tejidos; entonces, una vez que la IL-8 es captada por las moléculas de la superficie amebiana, se despiertan señales intracelulares que activan los mecanismos de movimiento del citoesqueleto amebiano hacia el sitio donde está la fuente de la IL-8, por eso se le denomina quimiotáctico (Díaz-Valencia *et al.*, 2015).
- c) Factor de necrosis tumoral (TNF). Esta citocina es un producto de los macrófagos encargados de detectar agentes extraños para fagocitarlos, digerirlos y eliminarlos del huésped. En este sentido, el grupo de la doctora Nancy Guillén, en el Instituto Pasteur, realizó trabajos que demuestran esta función quimiotáctica del TNF para *E. histolytica*, siendo un factor más de virulencia del parásito para invadir tejidos (Blazquez *et al.*, 2006).
- d) En nuestro laboratorio hemos descubierto que la interleucina interferón gamma tiene actividad inductora de la movilidad, quimiotaxis y aumenta la capacidad eritrofagocítica cuando

está en contacto con los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, lo que indica que esta citocina proinflamatoria, producida principalmente por linfocitos T CD4 y macrófagos, puede estar alimentando la capacidad fagocítica e invasora de este parásito; además, en los trofozoítos, estimula la activación de varios genes de proteínas enzimáticas, como proteín-quinasas, proteínas de adhesión y proteínas que protegen al parásito contra el exceso de oxígeno, como la enzima ciclooxigenasa y la peroxiredoxina (Pulido-Ortega *et al.*, 2019).

- e) Otro factor del huésped evaluado fue el neurotransmisor acetilcolina, siendo éste abundante en el intestino, lugar obligado de entrada del parásito *E. histolytica* al huésped. Fue mediante trabajos de biología celular, molecular y morfológicos que se demostró el efecto quimiotáctico, activador del citoesqueleto y estimulador de la eritrofagocitosis a microdosis de 100 nanomolar de este neurotransmisor. Lo anterior se observó cuando hubo aumento en la capacidad patogénica de la ameba en el modelo animal del absceso hepático en hámster (Medina-Rosales *et al.*, 2021).

REFERENCIAS

- Blazquez, S., Zimmer, C., Guigon, G., Olivo-Marin, J.-C., Guillén, N. & Labruyère, E. (2006). Human tumor necrosis factor is a chemottractant for the parasite *Entamoeba histolytica*. *Infection and Immunity*, *74*(2), 1407-1411. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.2.1407-1411.2006>
- Diamond, L. S. (1961). Axenic cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.134.3475.336>
- Diaz-Valencia, J. D., Pérez-Yépez, E. A., Ayala-Sumuano, J. T., Franco, E. & Meza, I. (2015). A surface membrane protein of *Entamoeba histolytica* functions as a receptor for human chemokine IL-8: Its role in the attraction of trophozoites to inflammation sites. *International Journal for Parasitology*, *45*(14), 915-923. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.07.007>
- Espinosa-Cantellano, M. & Martínez-Palomo, A. (2000). Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease. *Clinical Microbiology Reviews*. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.318>
- Kretschmer, R. R. (1994). *Infeccción y enfermedad por Entamoeba histolytica*. México: Trillas. ISBN: 978-968-24-4742-6
- Luna-Arias, J. P., Hernandez-Rivas, R., De Dios-Bravo, G., Garcia, J., Mendoza, L. & Orozco, E. (1999). The TATA-box binding protein of *Entamoeba histolytica*: Cloning of the gene and location of the protein by immunofluorescence and confocal microscopy. *Microbiology*, *145*(1), 33-40. <https://doi.org/10.1099/13500872-145-1-33>
- Martínez-Palomo, A. (1987). The pathogenesis of amoebiasis. *Parasitology Today*, *3*(4), 111-118. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(87\)90048-2](https://doi.org/10.1016/0169-4758(87)90048-2)
- Medina-Rosales, M. N., Muñoz-Ortega, M. H., García-Hernández, M. H., Talamás-Rohana, P., Medina-Ramírez, I. E., Salas-Morón, L. G., Martínez-Hernández, S. L., Ávila-Blanco, M. E., Medina-Rosales, B. & Ventura-Juárez, J. (2021). Acetylcholine upregulates *Entamoeba histolytica* virulence factors, enhancing parasite pathogenicity in experimental liver amebiasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586354>
- Petri, W. A., Snodgrass, T. L., Jackson, T. F., Gathiram, V., Simjee, A. E., Chadee, K. & Chapman, M. D. (1990). Monoclonal antibodies directed

- against the galactose-binding lectin of *Entamoeba histolytica* enhance adherence. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 144(12), 4803-4809.
- Pulido-Ortega, J., Talamás-Rohana, P., Muñoz-Ortega, M. H., Aldaba-Muruato, L. R., Martínez-Hernández, S. L., Campos-Esparza, M. del R., Cervantes-García, D., Leon-Coria, A., Moreau, F., Chadee, K. & Ventura-Juárez, J. (2019). Functional characterization of an interferon gamma receptor-like protein on *Entamoeba histolytica*. *Infection and Immunity*, 87(11), e00540-19, /iaj/87/11/IAI.00540-19.atom. <https://doi.org/10.1128/IAI.00540-19>
- Rosales-Encina, J. L., Meza, I., López-De-León, A., Talamás-Rohana, P. & Rojkind, M. (1987). Isolation of a 220-kilodalton protein with lectin properties from a virulent strain of *Entamoeba histolytica*. *The Journal of Infectious Diseases*, 156(5), 790-797. <https://doi.org/10.1093/infdis/156.5.790>
- Sengupta, K., Hernández-Ramírez, V. I., Rosales-Encina, J. L., Mondragón, R., Garibay-Cerdenares, O. L., Flores-Robles, D., Javier-Reyna, R., Pertuz, S. & Talamás-Rohana, P. (2009). Physical, structural, and functional properties of the beta1 integrin-like fibronectin receptor (beta1EhFNR) in *Entamoeba histolytica*. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 9(5), 962-970. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.06.020>
- Ventura-Juárez, J., Campos-Rodríguez, R., Jarillo-Luna, R. A., Muñoz-Fernández, L., Escario-G-Trevijano, J. A., Pérez-Serrano, J., Quintanar, J. L., Salinas, E. & Villalobos-Gómez, F. R. (2009). Trophozoites of *Entamoeba histolytica* express a CD59-like molecule in human colon. *Parasitology Research*, 104(4), 821-826. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-1262-3>
- Zaki, M., Andrew, N. & Insall, R. H. (2006). *Entamoeba histolytica* cell movement: A central role for self-generated chemokines and chemorepellents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(49), 18751-18756. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605437103>

Capítulo 5

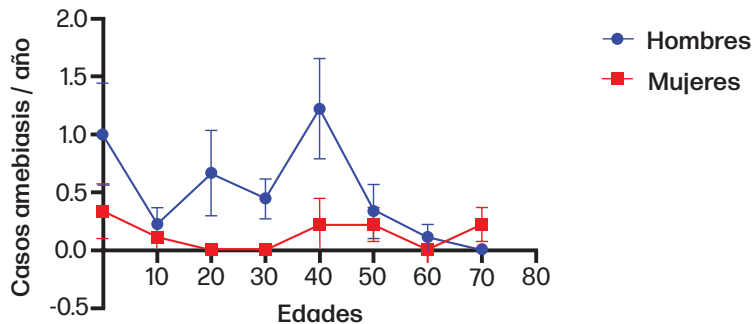
EPIDEMIOLOGÍA
NACIONAL Y ESTATAL
DE AMIBIASIS

La amibiasis es la enfermedad producida por *E. histolytica*, de distribución mundial. Se estima que afecta a alrededor de 500 millones de personas anualmente y que, de ellas, 110,000 mueren por complicaciones causadas por este agente (1%, aproximadamente), ya que las personas infectadas pueden desarrollar patologías potencialmente fatales, como la colitis amibiana fulminante o el absceso hepático amibiano (AHA). En 2010 se detectó una mortalidad mundial de 55,500 personas (Lozano *et al.*, 2012). En México, la magnitud de esta parasitosis es tan grande que en 2009 se reportó una incidencia de 543.37 casos de amibiasis por 100,000 habitantes (Ximénez *et al.*, 2009). Los trabajos epidemiológicos realizados en el estado de Morelos en 2012 indican que en ciertas comunidades, como el municipio de Amacuzac, la frecuencia de infección más alta es por *E. histolytica*, y en Tlaltizapán la amiba más prevalente (95%) es *E. dispar* (Ximénez, 2013).

El absceso hepático amibiano (AHA) es la complicación extra-intestinal más frecuente. Típicamente los pacientes se presentan con un cuadro clínico agudo o crónico, con dolor abdominal en el hipocondrio derecho, asociado a síntomas generales (pérdida de peso, mialgias, malestar general y fiebre); los síntomas gastrointestinales y la ictericia son raros. El diagnóstico de AHA se realiza por el cuadro clínico sugestivo y se confirma con evidencia imagenológica (ecografía o TAC), serología positiva para *E. histolytica* y respuesta al tratamiento con nitroimidazoles. A nivel del país, los resultados muestran que son pocos los estados afectados por absceso hepático amibiano. Específicamente, Morelos tiene la tasa de incidencia coincidente con la media nacional: 3.66% por 100 mil habitantes en el año 2002; en la Ciudad de México es de 0.69%, y la más alta la tiene Sonora, con 13.4%; Sinaloa, 11.37%; Nayarit, 10.11%; Colima, 19.5%, y Chiapas, 11.16% (Ximénez, 2013). En Aguascalientes, recientemente llevamos a cabo un estudio observacional y retrospectivo de casos de amibiasis en los registros de los hospitales ISSSTE, Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Tercer Milenio (ISSEA), donde se detectaron las siguientes cifras (el análisis de los datos obtenidos mostraron diferentes resultados de acuerdo con el hospital analizado).

Hospital Tercer Milenio

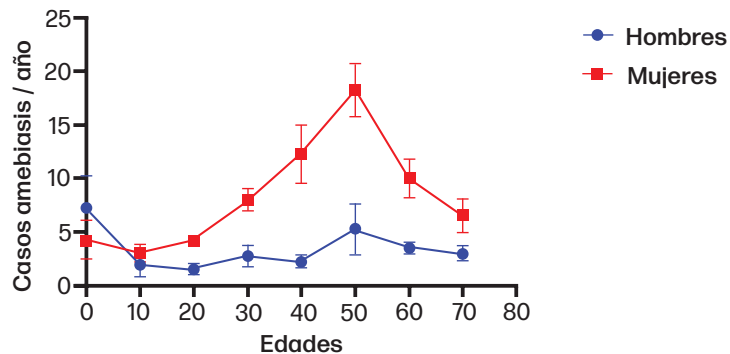
En el rango de tiempo del año 2013 al 2021 se detectó un aumento de casos de amebiasis por grupo etario en los correspondientes de 0-10 años y de 41-50 años, con predominio en hombres ($p < 0.05$ *) (Gráfica 2).



Gráfica 2. Casos detectados de amebiasis en el Hospital Tercer Milenio (ISSEA).

Hospital ISSSTE

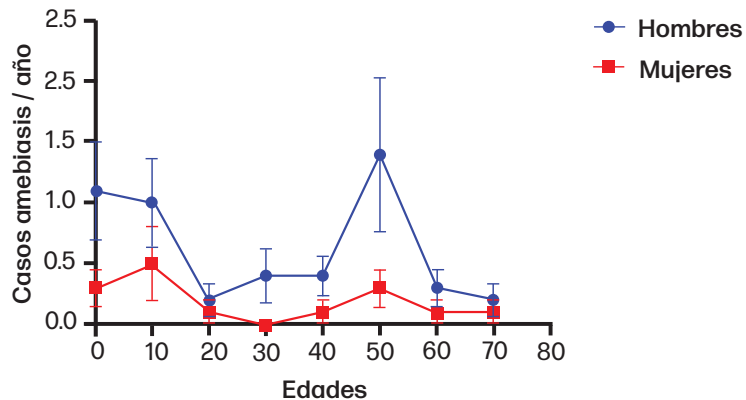
En el lapso de 2016 al 2019 se mostró un aumento considerable respecto a las otras edades, esto es, entre los 41-50 y los 51-60 años; aunque resaltó la positividad en mujeres ($P < 0.001$ ***) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Casos detectados de amibiasis en el Hospital ISSSTE.

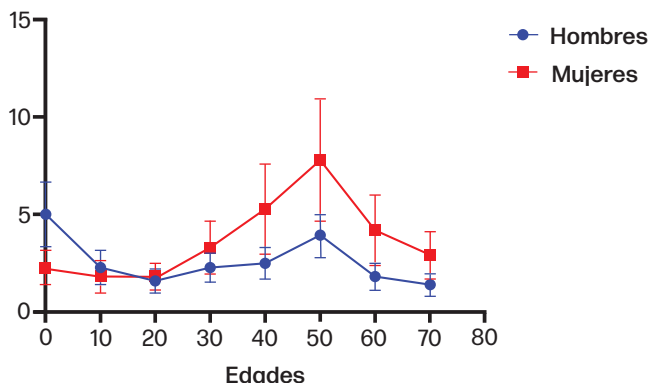
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

En el periodo de 2016-2019 hubo una mayor presencia de pacientes en los primeros 20 años y en el rango de los 40 a los 60 años, con una $p < 0.05$ * (Gráfica 4).



Gráfica 4. Casos detectados de amibiasis en el Hospital Centenario Miguel Hidalgo.

En los datos de todos los hospitales, reunidos en una sola gráfica (Gráfica 5), no se notan cambios respecto al sexo ni edades; sin embargo, sí se observó una tendencia al aumento en las mujeres en el grupo etario de 50-60 años.



Gráfica 5. Todos los casos detectados de amibiasis en los tres hospitales estudiados, 2016-2019.

Para nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que se hace acerca del estado en que se encuentran los casos de amibiasis en los hospitales públicos de tercer nivel de Aguascalientes, excepto los hospitales del IMSS (clínicas 1, 2 y 3), debido a que tienen un sistema muy complejo de solicitud para hacer este tipo de estudios y poder analizar sus registros. Como se pudo observar, de manera general, hay un número importante de casos de amibiasis en el tercer nivel de atención médica en Aguascalientes, en relación con datos que han sido registrados en varios estudios sobre amibiasis en México (Secretaría de Salud, 2021; Ximénez, 2013). Esto demuestra la endemividad de esta parasitosis en Aguascalientes, a pesar de los esfuerzos de la Secretaría de Salud por dar servicios públicos de calidad.

Otro aspecto importante resulta al momento de analizar de manera individual cada hospital, pues en los hospitales Tercer Milenio y

Miguel Hidalgo se observaron dos picos de incidencia en las primeras edades (0-20 años) y en la población adulta (40-60 años) ($p < 0.05$); esto, acorde con los datos de estudios a nivel nacional e internacional (Domínguez, 2018), lo que puede estar relacionado con el nivel socioeconómico de la población atendida. Por otra parte, en el hospital del ISSSTE sobresale la mayor incidencia en los pacientes femeninos del rango de edad de 40 a 60 años ($p < 0.05$); contrario a los reportes a nivel nacional e internacional, donde explican que la amebiasis siempre es mayor en hombres (Domínguez, 2018); no se presentaron aumentos en la infancia ($p < 0.05$), sólo se observó una ligera tendencia en los hombres. De manera general, podemos decir que las diferencias encontradas dependen del nivel socioeconómico de las poblaciones atendidas por cada hospital.

Si bien, los casos de amebiasis han disminuido con el paso del tiempo, aún representa una importante causa de morbilidad y mortalidad de origen infeccioso a nivel nacional. Así, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio en Aguascalientes, la mayor concentración de casos de amebiasis se dio en el Hospital General ISSSTE Aguascalientes; además, llama la atención que la mayoría de los casos se presentaran en el sexo femenino, contrario a lo reportado en datos nacionales. El pico de edad para la presentación de la enfermedad fue similar en los tres hospitales, siendo la población de 40 a 60 años la más afectada. Los resultados demuestran que la amebiasis intestinal sigue representando una enfermedad infecciosa frecuente en nuestro medio; no obstante, es necesario realizar un estudio en un mayor número de hospitales para poder hacer una estimación más acertada sobre la situación actual del estado en cuanto a esta parasitosis.

*Agradecemos la cordial atención a las personas de los diferentes hospitales participantes y de la Benemérita Universidad Autónoma de Aguascalientes para el desarrollo de este estudio. A Alondra Melina Martínez Marín, estudiante de medicina veterinaria; a Tania Montserrat Andrade Romero, estudiante de medicina, y a Rodrigo Hernández Soria, estudiante de medicina, de la UAA. A Javier Góngora Ortega, coordinador

del Departamento de Investigación del ISSEA. A Celia Montoya Delgado, jefa del Departamento de Enseñanza en el Hospital Tercer Milenio del ISSEA. Al doctor Luis Muñoz Fernández, patólogo del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Ags. A José Manuel Arreola Guerra, jefe del Departamento de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. A Claudia Elvia Pacheco Campos, subjefa del Departamento de Enseñanza e Investigación en Enfermería del ISSSTE Aguascalientes. Y a José Emanuel Poblano Sánchez, LABO del ISSSTE Aguascalientes.

REFERENCIAS

- Domínguez, M. I. (2018). Amebiasis intestinal y hepática. *Gastroenterología Latinoamericana*, 29(1), 49-52. <https://gastrolat.org/amebiasis-intestinal-y-hepatica/>
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L.... Memish, Z. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Secretaría de Salud. (2021). Anuario 1984-2020 [Gubernamental]. Anuario de Morbilidad 1984-2019. <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/index.html>
- Ximénez, C. (2013). México, país endémico de amibiasis. *Boletín UNAM-DGCS-436* [Académico]. https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2013_436.html
- Ximénez, C., Morán, P., Rojas, L., Valadez, A. & Gómez, A. (2009). Reassessment of the epidemiology of amebiasis: State of the art. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 9(6), 1023-1032. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.06.008>

Capítulo 6

PRESENTACIONES
CLÍNICAS DE AMIBIASIS
EN AGUASCALIENTES

Amibiasis intestinal (AI)

Se conoce que la infección por *E. histolytica* inicia con la ingesta de quistes del parásito en alimentos o agua contaminada o por falta de higiene personal, de tal manera que los quistes, durante el paso del tracto digestivo, van sufriendo modificaciones y en el intestino grueso emergen los trofozoítos que se instalan en la mucosa del colon; dependiendo de su perfil genético e inmunoenzimático y de las condiciones del sistema inmune del huésped, se inicia un estado de portador asintomático o un estado de invasión por el parásito para convertirse en amebiasis intestinal de diferentes grados de evolución (Espinosa-Cantellano & Martínez-Palomo, 2000). Hay cuatro formas clínicas de amebiasis intestinal invasiva, todas generalmente agudas y correlacionadas con hallazgos histopatológicos específicos, como disentería o diarrea sanguinolenta, colitis fulminante, apendicitis amebiana y ameboma de colon. Los síndromes disentéricos y diarreicos constituyen 90% de los casos de amebiasis intestinal invasiva y se consideran relativamente benignos. Por el contrario, la colitis amebiana fulminante es una afección clínica extremadamente grave que evoluciona rápidamente con lesiones ulcerosas necróticas, las cuales se extienden sobre grandes áreas, a veces incluido todo el colon.

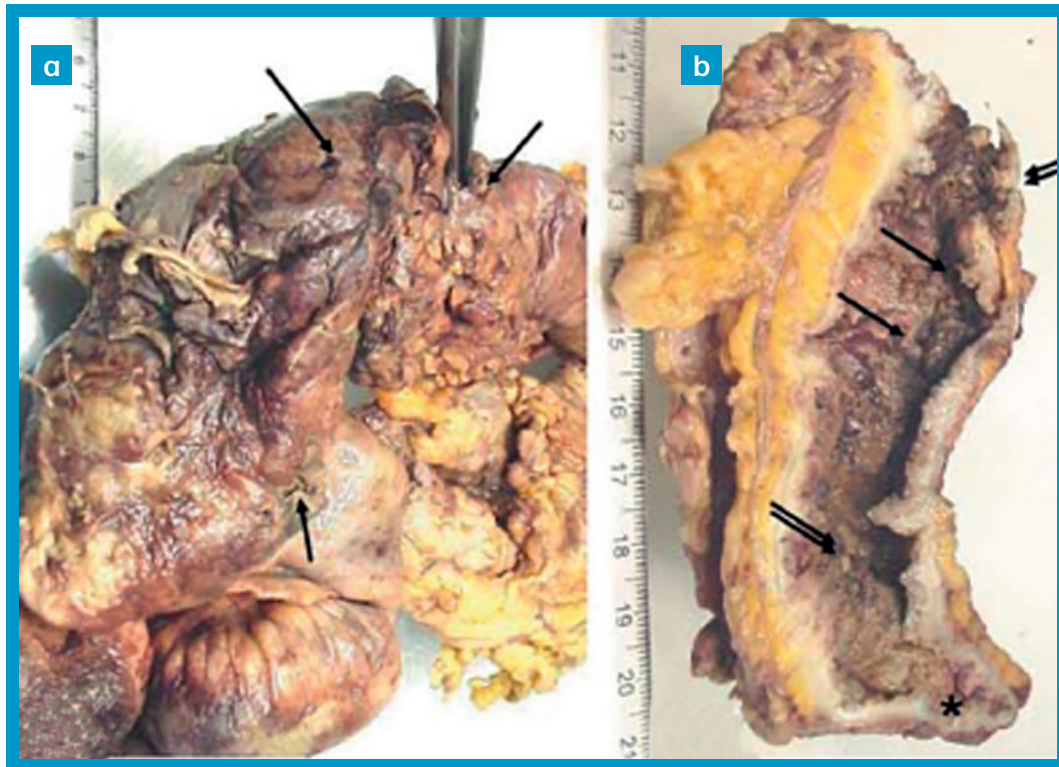


Figura 19. Segmento de intestino grueso con lesiones amebianas. a) Vista externa del intestino grueso, donde se muestran perforaciones en la pared, rodeada de zonas con necrosis hemorrágica. b) Corte longitudinal del intestino grueso que muestra depósitos mucosanguíneos en la mucosa (flechas) y áreas necróticas (asterisco). En la parte superior de la muestra (flecha doble) se observa la apertura de una úlcera (Ventura-Juárez *et al.*, 2007).

Absceso hepático amibiano (AHA)

La invasión al hígado del huésped es posterior a una amibiasis intestinal y ocurre al ingresar el trofozoíto de *E. histolytica* en el sistema portal-hepático por la producción de enzimas proteolíticas que degradan las paredes de los vasos sanguíneos del intestino y se hacen resistentes a la lisis por las proteínas del complemento en la sangre (Ventura-Juárez *et al.*, 2009); con esto, se produce la invasión del hígado, en especial en el lóbulo derecho, donde desarrollan su actividad histolítica y se generan trombosis y microabscesos que progresan en tamaño. Estudios anatomopatológicos han demostrado que al llegar los trofozoítos al hígado son rodeados por neutrófilos. La lisis de los neutrófilos y de los histiocitos o macrófagos de la periferia dan origen a la necrosis del tejido hepático; estas células son reemplazadas progresivamente por macrófagos y células epitelioides hasta desarrollar un granuloma, lo que indica que el proceso de lisis de los hepatocitos es combinado y se debe tanto a la capacidad histolítica de la ameba como a la lisis de los neutrófilos. En la periferia del absceso se encuentra tejido hepático en destrucción y fibrosis, con linfocitos, plasmocitos y trofozoítos; el contenido, que no es purulento, consiste en un líquido de color oscuro o amarillo rojizo, sin trofozoítos, ya que éstos no sobreviven al ambiente y generalmente el contenido permanece estéril, excepto cuando ocurre una infección secundaria. En los abscesos crónicos puede constituirse una cápsula de tejido fibroso que los aísla del tejido sano (Viasus-Pérez *et al.*, 2004).

Para conocer los mecanismos de agresión de las amibas, se estudian los mecanismos de defensa celular del humano, como la activación de los macrófagos y linfocitos que en individuos susceptibles son incapaces de abolir el proceso de invasión amibiana en los tejidos intestinales y hepáticos; no siendo así en modelos animales resistentes, como el ratón y la rata, en los que se ha demostrado que dichos mecanismos son efectivos para abortar el proceso invasor parasitario en pocos días (Jarillo-Luna *et al.*, 2002; Tsutsumi *et al.*, 1984). Por su parte, investigaciones acerca del papel de los neutrófilos, macrófagos y el

complemento sérico como elementos de la respuesta inmune innata (Olivos-García *et al.*, 2004) y posibles barreras para evitar la invasión de los parásitos han arrojado resultados positivos en la explicación de los mecanismos de invasión.

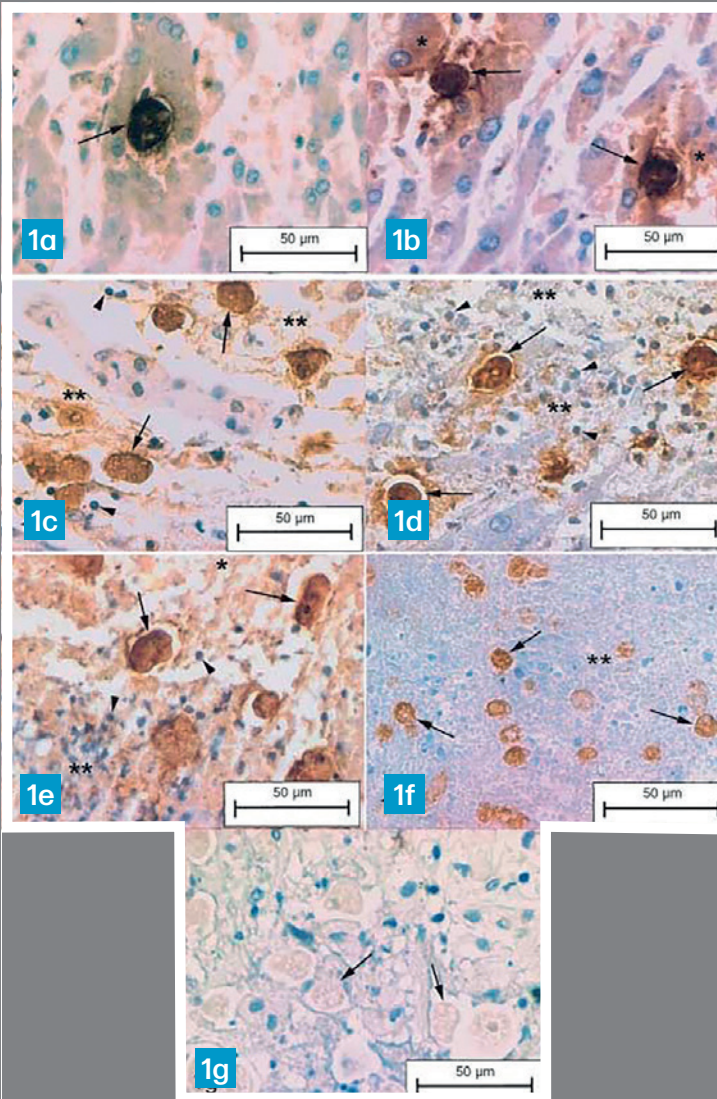


Figura 20. Inmunodetección de trofozoítos de *E. histolytica* en tejido hepático. Las amebas interactúan con los hepatocitos y las células inflamatorias de diferentes maneras. 1a) Ameba (flecha) en sinusoides hepáticos. 1b) Trofozoítos (flechas) en estrecho contacto con hepatocitos con evidencia de algún daño y reacción de peroxidasa a las moléculas amebianas (asterisco); no hay infiltrado inflamatorio. 1c) Trofozoítos (flechas) en zona hepática con lisis (doble asterisco); hay linfocitos ocasionales a los lados (puntas de flecha). 1d) Otra vista de un absceso hepático amebiano en donde los trofozoítos (flechas) se localizan en una zona lítica (doble asterisco) y hay abundantes células inflamatorias vecinas (puntas de flecha). 1e) Otra zona lisa del tejido hepático infectado; las amebas se encuentran en dos situaciones: una sin leucocitos (asterisco) y la otra con abundantes células inflamatorias (doble asterisco). 1f) Un área lisa de tejido infectado (doble asterisco) con abundantes trofozoítos (flechas) sin células inflamatorias. 1g) Ensayo de control para anticuerpo policlonal anti-*E. histolytica*, donde abundan trofozoítos sin teñir (flechas) (Ventura-Juárez *et al.*, 2003, p. 506).

Amibiasis cerebral (AC)

Aunque el absceso cerebral amebiano es una forma rara de amebiasis invasiva, cuando está presente, con frecuencia, es letal. Este padecimiento inicia con la infección del colon por trofozoítos de *E. histolytica*, que llegan a través del torrente sanguíneo a otros tejidos, frecuentemente al hígado, pulmones y cerebro. La amebiasis cerebral, una forma muy rara de entamoebiosis, a menudo es difícil de diagnosticar, debido a la disponibilidad limitada de herramientas de diagnóstico adecuadas. Este padecimiento se reporta muy raramente en la literatura médica; se presenta principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad que padecen absceso hepático o amebiasis intestinal. Los síntomas asociados son dolores de cabeza, alteración del estado mental, trastornos por irritación meníngea, convulsiones y vómitos. De los 133 casos de la literatura, 10 recibieron un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado (metronidazol y deshidroemetina), lo que resultó en una recuperación completa; los otros casos, no fue posible realizar un diagnóstico preciso, en consecuencia, no se proporcionó la terapia adecuada y los pacientes murieron (Victoria-Hernández *et al.*, 2020). En Aguascalientes hemos documentado y publicado dos casos de amibiasis cerebral, uno en el año 2012 (Maldonado-Barrera *et al.*, 2012) y otro recientemente en el año 2020 (Victoria-Hernández *et al.*, 2020). En estos casos de absceso cerebral, causados por *E. histolytica*, los pacientes no presentaron antecedentes de amebiasis hepática o intestinal, su estado clínico declinó muy rápidamente y terminó con la muerte.

La tomografía axial computarizada se puede utilizar para diagnosticar la presencia o ausencia de un absceso cerebral con una certeza de 100%; sin embargo, esta herramienta de diagnóstico no revela el agente etiológico de la enfermedad al analizar el caso clínico de un paciente que falleció por tratamiento intempestivo de esta enfermedad. Actualmente, el diagnóstico de absceso cerebral amebiano se puede realizar mediante resonancia magnética nuclear de cráneo, apoyado con la identificación de la ameba por inmunohistoquímica e

inmunofluorescencia con anticuerpos específicos en biopsias de tejido cerebral de pacientes con sospecha de este padecimiento.

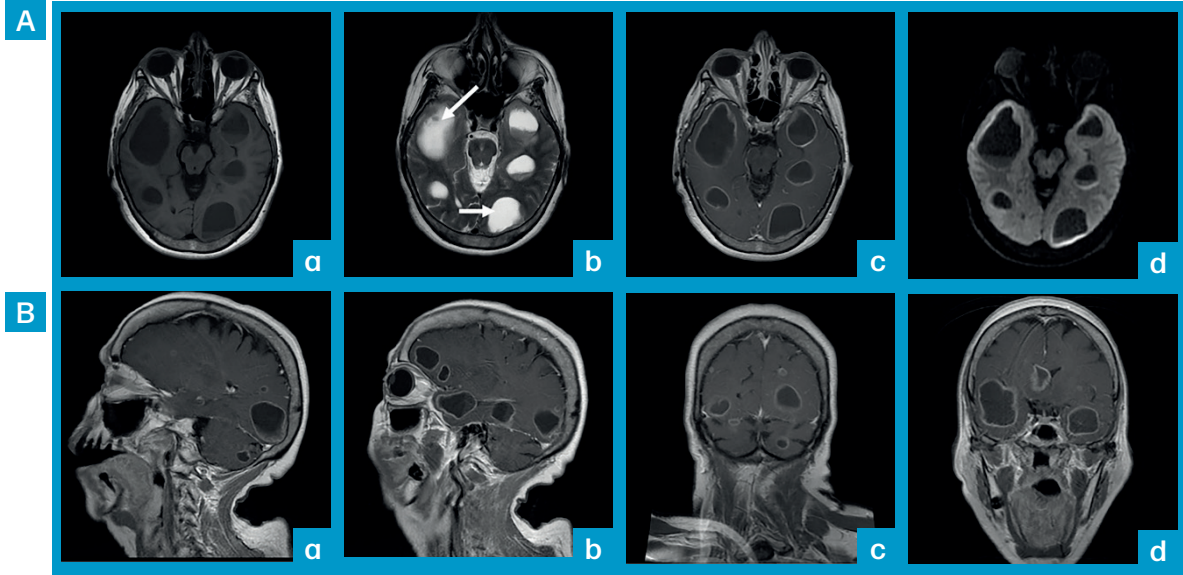


Figura 21. Imágenes de resonancia magnética nuclear de cráneo. A) Múltiples lesiones quísticas con realce en anillo tras la administración de contraste, sin difusión restringida, en lóbulos temporal y occipital; a) axial T1SE, b) axial T2 Propeller, c) axial T1 SE + gadolinio, d) axial DWI. B) RMN cerebral con contraste de gadolinio que muestra lesiones realizadas en anillo con distribución multilobar; a) y b) SE T1 sagital + gadolinio, c) SE coronal T1 + gadolinio con lesiones supra e infratentoriales, d) SE coronal T1 + gadolinio con lesiones temporales e intraventriculares (Victoria-Hernández *et al.*, 2020).

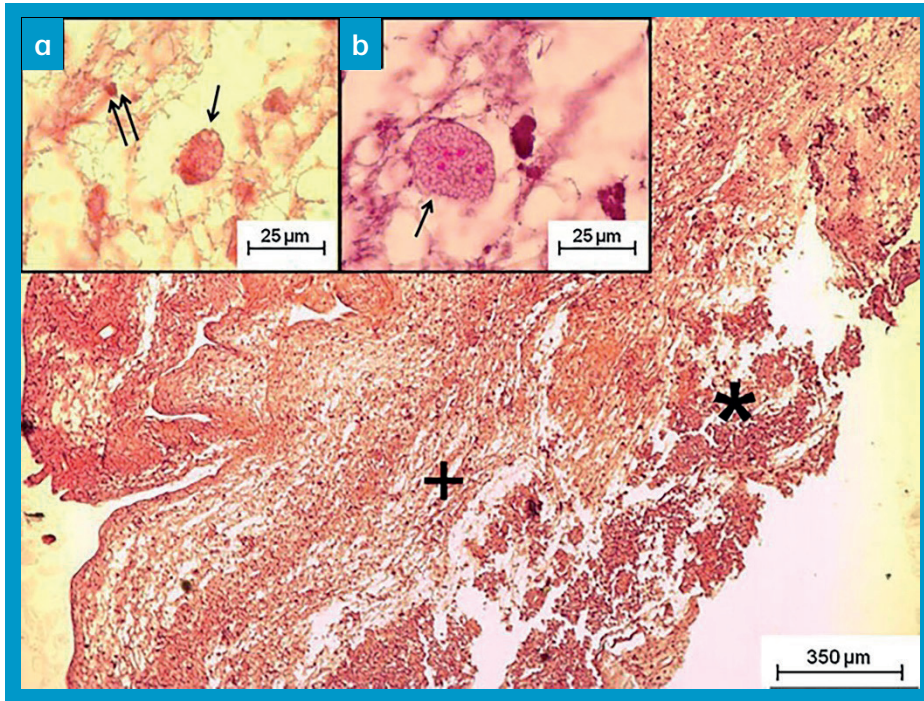


Figura 22. Vista panorámica de un absceso cerebral amebiano con extensas áreas necróticas (cruz) y abscesos (asterisco) en el tejido. a) Aumento del área necrótica con estructuras ameboides que tienen microvacuolas claras en su citoplasma (flecha) y con células gliales normales en las proximidades (doble flecha). b) Trofozoíto con eritrocitos fragmentados ingeridos (flecha) en el área necrótica (Maldonado-Barrera *et al.*, 2012, p. 1293).

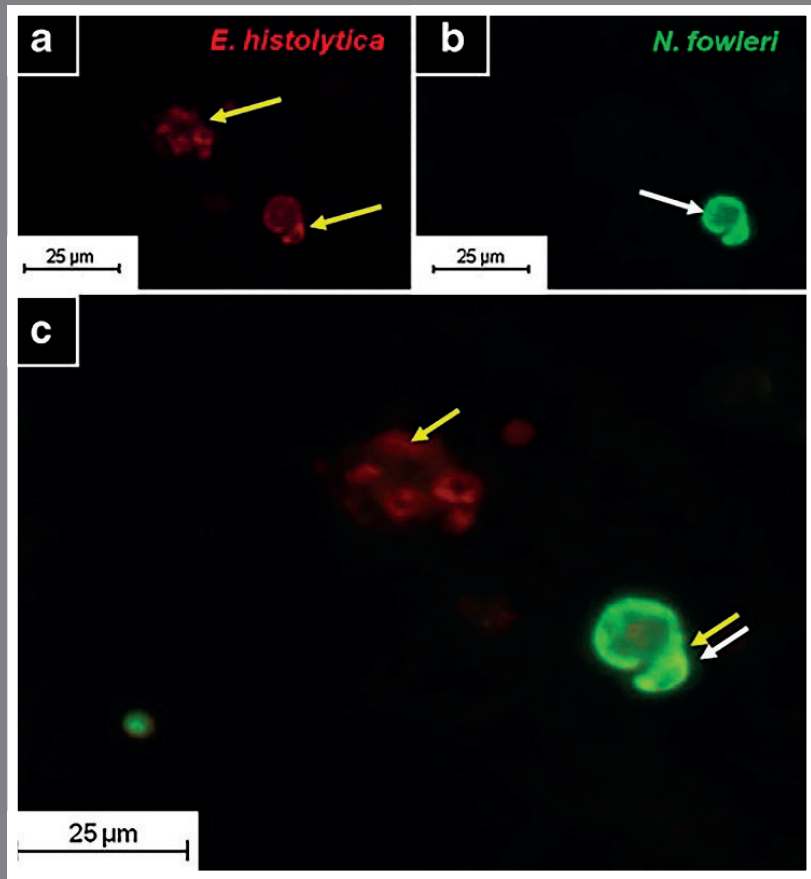


Figura 23. Trofozoítos con positividad para moléculas de *N. fowleri* y *E. histolytica* encontrados por inmunofluorescencia en el mismo tejido cerebral. a) Trofozoítos en tejido nervioso marcados con la proteína anti-L220 kDa de *E. histolytica* en rojo (flechas); b) trofozoítos marcados con anticuerpos contra trofozoítos de *N. fowleri* en verde (flecha). c) La combinación de imágenes anteriores muestra un trofozoíto doble positivo que fue reconocido por ambos anticuerpos (flecha amarilla), mostrando un área amarillenta, lo que indica que esta célula en particular contiene epítomos que están siendo reconocidos por anti-*N. fowleri* y anticuerpos anti-*E. histolytica*. Junto a él, hay otro trofozoíto que muestra una señal positiva sólo para *E. histolytica* (Maldonado-Barrera *et al.*, 2012, p. 1294).

REFERENCIAS

- Espinosa-Cantellano, M. & Martínez-Palomo, A. (2000). Pathogenesis of intestinal amebiasis: From molecules to disease. *Clinical Microbiology Reviews*. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.318>
- Jarillo-Luna, R. A., Campos-Rodríguez, R. & Tsutsumi, V. (2002). *Entamoeba histolytica*: Immunohistochemical study of hepatic amebiasis in mouse. Neutrophils and nitric oxide as possible factors of resistance. *Experimental Parasitology*, 101(1), 40-56. [https://doi.org/10.1016/S0014-4894\(02\)00021-8](https://doi.org/10.1016/S0014-4894(02)00021-8)
- Maldonado-Barrera, C. A., Campos-Esparza, M. del R., Muñoz-Fernández, L., Victoria-Hernández, J. A., Campos-Rodríguez, R., Talamás-Rohana, P. & Ventura-Juárez, J. (2012). Clinical case of cerebral amebiasis caused by *E. histolytica*. *Parasitology Research*, 110(3), 1291-1296. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2617-8>
- Olivos-García, A., Nequiz-Avendaño, M., Tello, E., Martínez, R. D., González-Canto, A., López-Vancell, R., García de León, M. C., Montfort, I. & Pérez-Tamayo, R. (2004). Inflammation, complement, ischemia and amoebic survival in acute experimental amoebic liver abscesses in hamsters. *Experimental and Molecular Pathology*, 77(1), 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2003.09.003>
- Tsutsumi, V., Mena-Lopez, R., Anaya-Velazquez, F. & Martinez-Palomo, A. (1984). Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *The American Journal of Pathology*, 117(1), 81-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1900566/>
- Ventura-Juárez, J., Barba-Gallardo, L. F., Muñoz-Fernández, L., Martínez-Medina, L., Márquez-Díaz, F., Sosa-Díaz, S. J., Gerardo-Rodríguez, M., González-Romo, R. & Campos-Rodríguez, R. (2007). Immunohistochemical characterization of human fulminant amoebic colitis. *Parasite Immunology*, 29(4), 201-209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2007.00934.x>
- Ventura-Juárez, J., Campos-Rodríguez, R., Jarillo-Luna, R. A., Muñoz-Fernández, L., Escario-G-Trevijano, J. A., Pérez-Serrano, J., Quintanar, J. L., Salinas, E. & Villalobos-Gómez, F. R. (2009). Trophozoites of *Entamoeba histolytica* express a CD59-like molecule in human colon.

- Parasitology Research*, 104(4), 821-826. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-1262-3>
- Ventura-Juárez, J., Jarillo-Luna, R. A., Fuentes-Aguilar, E., Pineda-Vázquez, A., Muñoz-Fernández, L., Madrid-Reyes, J. I. & Campos-Rodríguez, R. (2003). Human amoebic hepatic abscess: *In situ* interactions between trophozoites, macrophages, neutrophils and T cells. *Parasite Immunology*, 25(10), 503-511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2003.00662.x>
- Viasus-Pérez, D. F., Pinilla, A. E. & López, M. C. (2004). Inmunología del absceso hepático amebiano. *Revista de Salud Pública*, 6(97), 80-96. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42269705>
- Victoria-Hernández, J. A., Ventura-Saucedo, A., López-Morones, A., Martínez-Hernández, S. L., Medina-Rosales, M. N., Muñoz-Ortega, M., Ávila-Blanco, M. E., Cervantes-García, D., Barba-Gallardo, L. F. & Ventura-Juárez, J. (2020). Case report: Multiple and atypical amoebic cerebral abscesses resistant to treatment. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 669. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05391-y>

Capítulo 7

PROTECCIÓN Y TRATAMIENTO CONTRA LA AMIBIASIS

Fármacos

Los tratamientos utilizados para combatir la amibiasis se pueden clasificar, según su sitio de acción, en amebicidas lumbinales (paromomicina, furoato de diloxanida, yodoquinol y nitazoxanida) y tisulares (cloroquina, emetina, tinidazol y metronidazol -MTZ-) (Gonzales *et al.*, 2009). El metronidazol se ha establecido como el tratamiento más eficaz para tratar la amibiasis invasiva, tiene buena biodisponibilidad y excelente distribución en todos los tejidos, entra fácilmente en las membranas celulares (difusión pasiva) y se convierte en su forma activa solamente en microambientes con potencial de óxido-reducción. MTZ es un profármaco que es reducido por la tiorredoxina reductasa del parásito para producir un anión nitrorradical o en nitroimidazol, metabolitos considerados altamente tóxicos para el parásito (Leitsch *et al.*, 2007).

Aunque es el fármaco más comúnmente utilizado para tratar la amebiasis, el MTZ se asocia a efectos secundarios sustanciales como náuseas, vómitos, dolores de cabeza, y efectos más graves como anorexia, ataxia y erupciones cutáneas (Haque *et al.*, 2003; Marie & Petri, 2013). Además, se ha encontrado que las concentraciones amebicidas empleadas para tratar la enfermedad pueden generar resistencia a dicho fármaco (Bansal *et al.*, 2004), lo cual ha promovido al desarrollo de nuevas estrategias (Nagaraja & Ankri, 2019), con objetivos y modos de acción distintos a los generados por el MTZ (Ansari *et al.*, 2020).

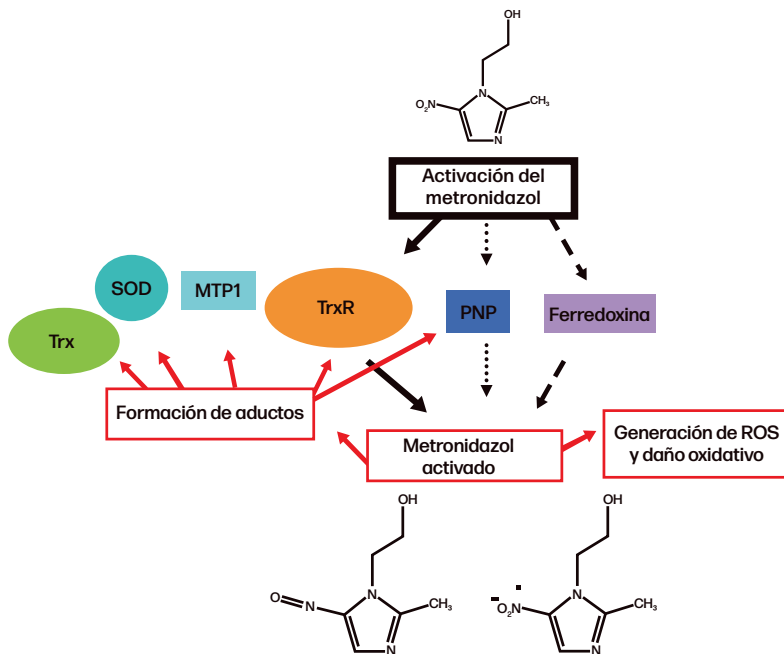


Figura 24. Forma de activación del metronidazol y su mecanismo de acción en *E. histolytica*. El metronidazol se reduce de manera monovalente por la tiorredoxina, después de su activación se forma el anión nitrorradical o nitrosoimidazol. El anión nitrorradical puede reducir el oxígeno (O_2) y por lo tanto generar especies reactivas de oxígeno. El nitrosoimidazol forma aductos con grupos tioles de proteínas, principalmente de la tiorredoxina reductasa (TrxR), la tiorredoxina (Trx), la superóxido dismutasa (SOD) y purina nucleósido fosforilasa (PNP). Modificado de Leitsch *et al.* (2007).

Vacunas

El objetivo de cualquier vacuna es desarrollar una inmunidad protectora de larga duración, además de caracterizarse por ser rentables, seguras y con menos efectos secundarios indeseables (Quach *et al.*, 2014). Los principales requisitos para el desarrollo de una vacuna eficaz

incluyen la identificación de un antígeno protector, una vía de administración adecuada, la estimulación de una fuerte respuesta inmunitaria y, con ello, el establecimiento de la memoria inmunológica. En lo que respecta a la amibiasis, no existe una vacuna que se haya empleado para ensayos clínicos en humanos; sin embargo, existen estudios sobre las proteínas del parásito que muestran una actividad inmunoestimulante y que, aplicadas en modelos *in vivo*, han generado protección contra la amibiasis intestinal y el absceso hepático amibiano (Haque *et al.*, 2003; Houpt *et al.*, 2004). Aunque cabe mencionar que estas proteínas candidatas inmunoestimulantes por sí mismas requieren el uso de adyuvantes para provocar respuestas humorales y celulares más elevadas, lo cual ha implicado el uso de componentes que no son viables para el ser humano y conllevan implicaciones tóxicas. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los antígenos que más se han estudiado para el desarrollo de vacunas contra *E. histolytica*.

Tabla 1. Antígenos de *E. histolytica* probados en animales de experimentación

Antígeno	Modelo	Adyuvante	Vía de administración	Porcentaje de protección	Dosis (µg)	Referencia
SREHP	Gerbo	Freund	Intraperitoneal Intradérmica	100%	150	Zhang <i>et al.</i> (1994)
29-kDa (Eh29)	Rata	CTB	Oral	80%	30	Soong <i>et al.</i> (1995)
Adhesina 112 kDa	Hámster	Freund	Subcutánea	33%	120	Martínez-López <i>et al.</i> (2004)
EhCBP30	Hámster/ gerbo	Freund	Subcutánea	43%	30	González-Vázquez <i>et al.</i> (2012)
Gal-GalNac						
260-kDa	Gerbo	Freud	Intraperitoneal Subcutánea	86%	30	Petri & Ravdin (1991)

Antígeno	Modelo	Adyuvante	Vía de administración	Porcentaje de protección	Dosis (µg)	Referencia
LecA	Rata	EM014	Subcutánea	89%	100	Barroso <i>et al.</i> (2014)
**1-436	Rata/ gerbo	Freud	Intraperitoneal	8%	50	Lotter <i>et al.</i> (1997)
**436-624	Rata/ gerbo	Freud	Intraperitoneal	38%	50	
**799-939	Rata/ gerbo	Freud	Intraperitoneal	12%	50	
**939-1053	Rata/ gerbo	Freud	Intraperitoneal	63%	50	

*Subunidad B de la toxina del cólera.

**Fragmentos de la subunidad pesada de 170 kDa de la lectina Gal-GalNac.

Dentro de estas proteínas, el antígeno más estudiado en el desarrollo de vacunas es la lectina Gal-GalNac, una proteína heterodimérica (260 kDa) ubicada en la superficie del parásito, la cual actúa como una adhesina que se une a la superficie de las células del hospedero. Consiste en una subunidad pesada (170 kDa, HgL) unida por disulfuro a una subunidad ligera (31/35-kDa, LgL) que, a su vez, está asociada no covalentemente con una subunidad intermedia de 150 kDa (Figura 25) (Petri *et al.*, 1989). En un estudio previo, la subunidad pesada de 170 kDa fue analizada y se encontró que existe una región rica en carbohidratos (LC3), la cual induce una inmunidad humoral (IgG) alta frente a la amibiasis (Soong *et al.*, 1995). Por otro lado, se encontró que al analizar los anticuerpos IgA séricos de pacientes con AHA, estos anticuerpos se unían con alta afinidad a la región LC3, lo que puede ayudar a inhibir la adherencia del parásito a las células (Abd-Alla *et al.*, 2004).

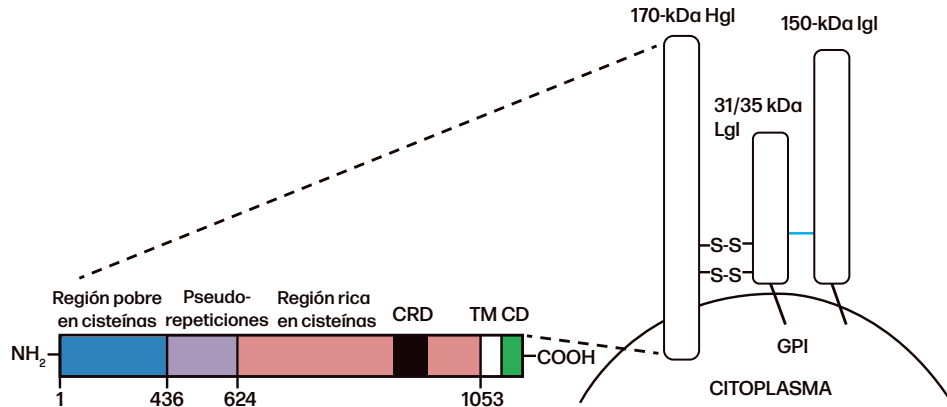


Figura 25. Estructura de la Gal-GalNac. Subunidad pesada (Hgl), subunidad ligera (Lgl) y subunidad intermedia (lgl). Glicosilfosfatidilinositol (GPI). TM, transmembrana; CD, dominio citoplasmático; CRD, dominio rico en carbohidratos. Modificado de Quach *et al.* (2014).

A partir de estos hallazgos, en 2017, en el Departamento de Morfología de la Universidad Autónoma de Aguascalientes se diseñó y elaboró una vacuna recombinante, diseñada a partir de la región LC3 de la subunidad pesada de 170 kDa, unida a los dominios I y II de la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) para la unión de la proteína con receptores celulares y, a su vez, unida a una región KDEL3 que permite a la proteína fagocitada escapar del compartimento endocítico y dirigirse al retículo endoplásmico (PEΔIII-LC3-KDEL3) (Martínez-Hernández *et al.*, 2017) (Figura 26). Esta vacuna fue probada en un modelo *in vivo*, en el que se pudo demostrar la prevención de la amebiasis invasiva, la inhibición de una respuesta inflamatoria excesiva y la activación de una respuesta protectora en poco tiempo. Además, la vacuna presenta componentes adyuvantes en su estructura que potencializan la respuesta contra el parásito (Martínez-Hernández *et al.*, 2021), con lo que se obtiene un 100% de protección (Tabla 2). Cabe mencionar que esta vacuna amebiana propuesta está en proceso de análisis para el otorgamiento de patente.

Tabla 2. Vacuna recombinante PE Δ III-LC3-KDEL3 de *E. histolytica*

Antígeno	Modelo	Adyuvante	Vía de administración	Porcentaje de protección	Dosis (μ g)	Referencia
PEIII-LC3-KDEL3	Hámster	-	Intramuscular	100%	100	Martínez-Hernández <i>et al.</i> (2021)

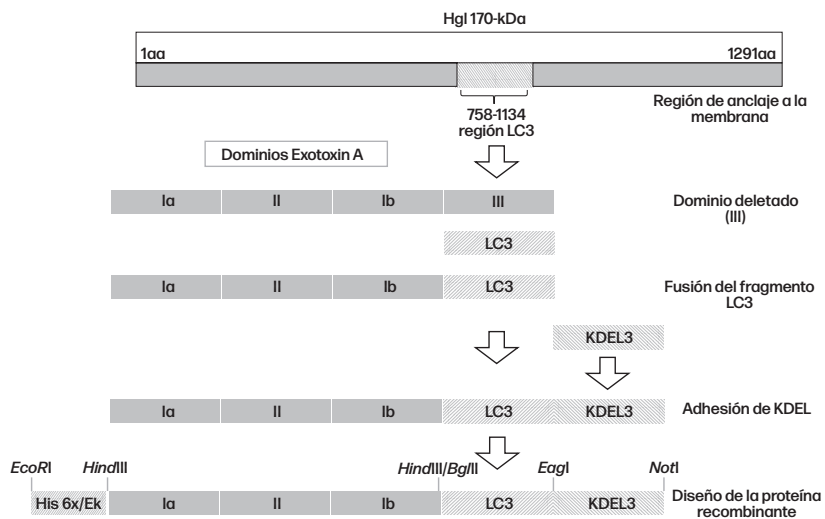


Figura 26. Vacuna recombinante de fusión PE Δ III-LC3-KDEL3. Tomada de Martínez-Hernández *et al.* (2017, p. 1151).

Medidas preventivas

La prevención contra la amibiasis debe centrarse en mantener las medidas de higiene, mejorar el suministro de agua, eliminar correctamente las excretas y enriquecer la alimentación de la población (Lejeune *et al.*, 2009). La implementación de estas medidas preventivas debe ser una parte esencial para la prevención y control de la amebiasis entre individuos y comunidades (Tékpa *et al.*, 2019). No obstante, debe tenerse en cuenta que estas medidas son a largo plazo, debido a la poca disponibilidad de recursos y del desarrollo en países en vías de desarrollo.

REFERENCIAS

- Abd-Alla, M. D., Jackson, T. F. G. H., Soong, G. C., Mazanec, M. & Ravdin, J. I. (2004). Identification of the *Entamoeba histolytica* galactose-inhibitable lectin epitopes recognized by human immunoglobulin A antibodies following cure of amebic liver abscess. *Infection and Immunity*, 72(7), 3974-3980. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.7.3974-3980.2004>
- Ansari, M. F., Inam, A., Ahmad, K., Fatima, S., Agarwal, S. M. & Azam, A. (2020). Synthesis of metronidazole based thiazolidinone analogs as promising antiamebic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(23), 127549. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127549>
- Bansal, D., Sehgal, R., Chawla, Y., Mahajan, R. & Malla, N. (2004). *In vitro* activity of antiamebic drugs against clinical isolates of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 3(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-3-27>
- Barroso, L., Abhyankar, M., Noor, Z., Read, K., Pedersen, K., White, R., Fox, C., Petri, W. A. & Lyerly, D. (2014). Expression, purification, and evaluation of recombinant LecA as a candidate for an amebic colitis vaccine. *Vaccine*, 32(10), 1218-1224. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.056>
- Gonzales, M. L. M., Dans, L. F. & Martinez, E. G. (2009). Antiamebic drugs for treating amebic colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD006085. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006085.pub2>
- González-Vázquez, M. C., Carabarin-Lima, A., Baylón-Pacheco, L., Talamás-Rohana, P. & Rosales-Encina, J. L. (2012). Obtaining of three recombinant antigens of *Entamoeba histolytica* and evaluation of their immunogenic ability without adjuvant in a hamster model of immunoprotection. *Acta Tropica*, 122(2), 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.12.007>
- Haque, R., Huston, C. D., Hughes, M., Houpt, E. & Petri, W. A. (2003). Amebiasis. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1565-1573. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022710>

- Houpt, E., Barroso, L., Lockhart, L., Wright, R., Cramer, C., Lyerly, D. & Petri, W. A. (2004). Prevention of intestinal amebiasis by vaccination with the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNac lectin. *Vaccine*, 22(5-6), 611-617. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.003>
- Leitsch, D., Kolarich, D., Wilson, I. B. H., Altmann, F. & Duchêne, M. (2007). Nitroimidazole action in *Entamoeba histolytica*: A central role for thioredoxin reductase. *PLoS Biology*, 5(8), e211. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050211>
- Lejeune, M., Rybicka, J. M. & Chadee, K. (2009). Recent discoveries in the pathogenesis and immune response toward *Entamoeba histolytica*. *Future Microbiology*, 4(1), 105-118. <https://doi.org/10.2217/17460913.4.1.105>
- Lotter, H., Zhang, T., Seydel, K. B., Stanley, S. L. & Tannich, E. (1997). Identification of an epitope on the *Entamoeba histolytica* 170-kD lectin conferring antibody-mediated protection against invasive amebiasis. *Journal of Experimental Medicine*, 185(10), 1793-1801. <https://doi.org/10.1084/jem.185.10.1793>
- Marie, C. & Petri, W. A. (2013). Amoebic dysentery. *BMJ Clinical Evidence*, 2013, 0918.
- Martínez-Hernández, S. L., Becerra-González, V. M., Muñoz-Ortega, M. H., Loera-Muro, V. M., Ávila-Blanco, M. E., Medina-Rosales, M. N. & Ventura-Juárez, J. (2021). Evaluation of the PEΔIII-LC3-KDEL3 chimeric protein of *Entamoeba histolytica*-lectin as a vaccine candidate against amebic liver abscess. *Journal of Immunology Research*, 2021, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6697900>
- Martínez-Hernández, S. L., Cervantes-García, D., Muñoz-Ortega, M., Aldaba-Muruato, L. R., Loera-Muro, V. M., Ascacio-Martínez, J. A., Loera-Arias, M. de J., Montes de Oca-Luna, R. & Ventura-Juárez, J. (2017). An anti-amoebic vaccine: Generation of the recombinant antigen LC3 from *Entamoeba histolytica* linked to mutated exotoxin A (PEΔIII) via the *Pichia pastoris* system. *Biotechnology Letters*, 39(8), 1149-1157. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2341-2>
- Martínez-López, C., Orozco, E., Sánchez, T., García-Pérez, R. M., Hernández-Hernández, F. & Rodríguez, M. A. (2004). The EhADH112 re-

- combinant polypeptide inhibits cell destruction and liver abscess formation by *Entamoeba histolytica* trophozoites: Inhibition of *E. histolytica* virulence by the EhADH243 recombinant polypeptide. *Cellular Microbiology*, 6(4), 367-376. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00363.x>
- Nagaraja, S. & Ankri, S. (2019). Target identification and intervention strategies against amebiasis. *Drug Resistance Updates*, 44, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.04.003>
- Petri, W. A., Chapman, M. D., Snodgrass, T., Mann, B. J., Broman, J. & Ravdin, J. I. (1989). Subunit structure of the galactose and N-acetyl-D-galactosamine-inhibitable adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(5), 3007-3012. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)81714-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)81714-3)
- Petri, W. A. & Ravdin, J. I. (1991). Protection of gerbils from amebic liver abscess by immunization with the galactose-specific adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *Infection and Immunity*, 59(1), 97-101. <https://doi.org/10.1128/iai.59.1.97-101.1991>
- Quach, J., St-Pierre, J. & Chadee, K. (2014). The future for vaccine development against *Entamoeba histolytica*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(6), 1514-1521. <https://doi.org/10.4161/hv.27796>
- Soong, C. J., Torian, B. E., Abd-Alla, M. D., Jackson, T. F., Gatharim, V. & Ravdin, J. I. (1995). Protection of gerbils from amebic liver abscess by immunization with recombinant *Entamoeba histolytica* 29-kilodalton antigen. *Infection and Immunity*, 63(2), 472-477. <https://doi.org/10.1128/iai.63.2.472-477.1995>
- Tékpa, G., Fikouma, V., Gbangba-Ngai, E., Bogning Mejozem, B. O., Ningatouloum Nazita, S. & Koffi, B. (2019). Epidemiological and clinical profile of intestinal parasitosis of children in rural areas in Central African Republic. *Archives de Pédiatrie*, 26(1), 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.11.006>
- Zhang, T., Cieslak, P. R. & Stanley, S. L. (1994). Protection of gerbils from amebic liver abscess by immunization with a recombinant *Entamoeba histolytica* antigen. *Infection and Immunity*, 62(4), 1166-1170. <https://doi.org/10.1128/iai.62.4.1166-1170.1994>

Primera edición (versión electrónica) 2023

El cuidado de la edición estuvo a cargo del Departamento Editorial de la Dirección General de Difusión y Vinculación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.