



Amibiasis intestinal: estado actual del conocimiento

Cecilia Ximénez,* Patricia Morán,** Fernando Ramos,** Manuel Ramiro***

RESUMEN

Las enfermedades diarreicas siguen siendo un importante problema de salud pública, con alta carga de morbilidad e incluso mortalidad por sus complicaciones. El parásito protozoario *Entamoeba histolytica* es el agente causal de la amibiasis. Su diagnóstico coprológico es de gran importancia, igual que su apropiado tratamiento, elementos que constituyen el propósito de esta revisión del estado actual de la amibiasis, sobre todo de su comportamiento biológico, morbilidad y mortalidad, así como de su tratamiento. Entre los factores que favorecen la difusión y perpetuación parasitaria está la contaminación fecal del suelo, el saneamiento básico ambiental deficiente por mal manejo de los productos de desecho del ser humano, el clima, factores socioeconómicos, factores culturales y la susceptibilidad del huésped, determinada por los factores inmunitarios, genéticos y nutricionales de cada persona.

Palabras clave: amibiasis intestinal, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, morbilidad, mortalidad.

ABSTRACT

Diarrhoea illness keep on being an important problem of public health, with a high load of morbidity and even mortality for his complications. The protozoar parasite *Entamoeba histolytica* is the causal agent of the amibiasis. His coprologyc diagnosis performs big importance, just as his appropriate treatment, elements that constitute the intention of this updated review of the current state of the amibiasis, specially of his biological behavior, morbidity and mort

Key words: intestinal amibiasis, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, morbidity, mortality.

La amibiasis es una infección ocasionada por *Entamoeba histolytica* o *Entamoeba dispar* que no produce síntomas en 90% de los individuos afectados.¹ La infección se localiza en la mucosa del intestino grueso, donde sólo la especie *E. histolytica* y, en particular, las cepas invasoras dañan el tejido y ocasionan enfermedades intestinales o extraintestinales que afectan otros órganos.

Entamoeba histolytica y *Entamoeba dispar*

La clasificación taxonómica para los protozoarios *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* corresponde a

* Profesor titular C, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Técnico Académico C, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

*** Medicina Preventiva. Clínica Lomas Altas, México, DF.

Correspondencia: Dra. Cecilia Ximénez, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina UNAM, Dr. Balmis 148, col. Doctores, CP 06726, México DF, México. E-mail: cximenez@servidor.unam.mx

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: febrero, 2007

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

la familia Entamoebidae, del orden Amoebozoa, subfilum Sarcodina, subclase Gymnamoebia superclase Rhizopoda y clase Lobosea. En 1994 se propuso una nueva clasificación, donde todas las amoebeas se encuentran en el filum Rhizopoda, clase Entamoebidae, la cual se clasifican en el orden Entamoebida y la familia Entamoebidae. En el humano sólo tres especies del género *Entamoeba* producen infección: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar* y *Entamoeba moshkovskii*.²

Su clasificación filogenética la implica entre los organismos eucariotes más primitivos.

Emil Brumpt, en 1925, designó *Entamoeba dispar* al tipo de amiba que infectaba a las personas sin causarles ningún daño y la diferenció de *Entamoeba histolytica*, agente causal de la disentería amibiana y otros padecimientos extraintestinales.³ Esta propuesta la criticó duramente la comunidad científica de la época, pero en el decenio de 1970 se acumularon las pruebas en favor de su teoría. Las amibas aisladas de las personas enfermas se diferenciaban de las de individuos sanos por su capacidad de aglutinación con ciertas lectinas,⁴ patrones isoenzimáticos,⁵ diferencias antigénicas⁶ y diferencias en el ADN.^{7,8} Esto permitió que la comunidad científica adoptara a *Entamoeba dispar* como una especie distinta de *Entamoeba histolytica*,⁹

lo cual se aceptó por la OMS en 1997.¹ Con este hecho, aparentemente tan simple, se revaloraron diferentes estudios epidemiológicos que no consideraban la coexistencia de dos especies diferentes de *Entamoeba*.

Durante mucho tiempo *Entamoeba histolytica* se consideró un microorganismo primitivo por carecer de mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico y poseer un metabolismo energético similar al de las bacterias. Sin embargo, los estudios recientes sugieren que la falta de mitocondrias es un fenómeno secundario^{10,11} y su localización filogenética varía según los genes que se utilicen para su análisis.^{12,13} Seguramente su clasificación taxonómica seguirá cambiando conforme se obtengan datos genéticos del parásito; lo que queda claro es que su clasificación morfológica ya es obsoleta.

Desde hace tiempo se estudia el genoma de *Entamoeba histolytica*. Con éste se ha determinado que sus cromosomas no condensan y su tamaño varía de 0.3 a 2.2 Mb; también se han reportado diferencias en el tamaño de los cromosomas homólogos de diferentes aislados.¹⁴ De igual forma se determinó que el parásito tiene un genoma haploide de Mb;⁷ sin embargo, continúan las investigaciones relacionadas con el número exacto de sus cromosomas. Hace poco se concluyó la secuenciación del genoma de *Entamoeba histolytica*.¹⁵ El proyecto del genoma de la amiba indica que contiene 9,938 genes y un promedio de 1.17 Kb, donde sólo 25% de los genes contienen intrones y una cuarta parte son múltiples.^{16,17}

EPIDEMIOLOGÍA

Entamoeba histolytica tiene una distribución mundial; sin embargo, las infecciones son más frecuentes en los países y regiones en vías de desarrollo, como América Latina, Asia y África. Las zonas con mayor endemia son los países tropicales y subtropicales, además de implicar factores sociodemográficos y de accesibilidad a los servicios sanitarios en una comunidad en particular.

La transmisión de *Entamoeba histolytica* o *Entamoeba dispar* es por vía fecal-oral. La ingestión de los quistes (bebidas, alimentos, manos contaminadas) es la forma más frecuente de transmisión y el hombre es el único huésped conocido de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar*.

Se considera que 10% de la población general está infectada y 90% no tienen síntomas. Se calcula que cada año ocurren 50 millones de casos sintomáticos (enfermos), de los cuales 100,000 son mortales.¹⁸ En México la amibiasis es uno de los problemas sanitarios de salud pública más importantes. Un estudio seroepidemiológico reportó que 8.41% de la población tiene anticuerpos anti-amibianos, lo que demuestra la elevada frecuencia de infección por este parásito.¹⁹

En México se estimó durante 1995 al 2006 una tasa de morbilidad de amibiasis intestinal entre 1,000 y 5,000 casos por cada 100,000 habitantes, con pocas variaciones anuales en la distribución por edad y género. Los menores de 15 años de edad son más afectados, principalmente los niños menores de cinco años.^{20,21}

Hace poco se efectuaron estudios de la epidemiología molecular de la amibiasis en México, con el propósito de evaluar la prevalencia de infección por las especies *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar*. Se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e iniciadores de la transcripción de secuencias de ADN, específicas para cada una de las especies. Los resultados indicaron una distribución de ambas especies que varía en las diferentes regiones geográficas; sin embargo, la especie con mayor prevalencia es *Entamoeba histolytica* y de las infecciones mixtas donde coexisten *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* en el mismo huésped. Varios estudios muestran una distribución diferente de estas especies; por ejemplo, en Europa la prevalencia de pacientes infectados con *Entamoeba dispar* es más alta.²²

En México la frecuencia de infección por *Entamoeba histolytica* es de 14% y de *Entamoeba dispar* de 10%.^{23,24} No se tienen datos confiables en cuanto a la morbilidad por amibiasis intestinal, amibiasis intestinal invasora en este país.

La forma clínica más frecuente de amibiasis extraintestinal es el absceso hepático amibiano, cuya incidencia en México es alta, a pesar de la reducción considerable en las tasas de morbilidad (datos sin fundamento con una investigación estricta).

Entre 1954 y 1967 se reportó una serie de 6,123 casos, cuya mortalidad por abscesos hepáticos amibianos fue de 3.2%. En el periodo de 1963 a 1969 se encontraron 120 casos de absceso hepático amibiano en una serie de 3,000 autopsias (4%),²⁵ donde la admisión hospitalaria

durante el decenio de 1960 fue de 10,000 pacientes por año, con un promedio anual de 200 casos de absceso hepático (2% del total de pacientes hospitalizados).

En las tres últimas décadas la morbilidad por absceso hepático amibiano ha disminuido en algunas áreas geográficas de México, particularmente donde los servicios públicos (drenaje, agua potable y pavimentación de calles) y de salud han mejorado en calidad y en accesibilidad para sus habitantes. No obstante, la heterogeneidad en las características geográficas, socioeconómicas y en las propias estructuras sociales de las diferentes regiones mantuvo cifras de incidencia por 100,000 habitantes de 6.37% en el año 2000 y 3.66% en el 2002. En los últimos cinco años la mortalidad relacionada con los abscesos hepáticos amibianos se estima en 50 a 90 casos por año. En México se han realizado algunas investigaciones para evaluar la prevalencia de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* en la población.^{3,26,27} Hace poco se estudiaron diferentes regiones del país para cuantificar la prevalencia de las dos especies de protozoarios, con el propósito de identificar y caracterizar sus variantes genéticas y compararlas con las reportadas en otros países.²⁸ Este tipo de estudios permite mapear la distribución geográfica de variantes genéticas de las dos especies e intentar relacionar la prevalencia de las cepas autóctonas encontradas con más frecuencia en una comunidad con morbilidad debida a *Entamoeba histolytica*. Además, demostrar si en la especie *Entamoeba histolytica* existen cepas con diferente virulencia, lo cual explicaría porqué no todas las personas infectadas que llegan a padecer la enfermedad. Hasta el momento no se han identificado microsatélites en *Entamoeba histolytica* (secuencias repetidas en el ADN de algunos microorganismos utilizados para identificar individuos diferentes de una misma población). En cambio, sí se ha identificado otro tipo de segmentos repetidos, como los que se encuentran en los genes que codifican para la quitinasa²⁹ y la proteína rica en serina³⁰ o el gen específico de especie,³¹ que han demostrado ser útiles en la identificación de variantes de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar*.^{32,33} Clark y su grupo³⁴ encontraron algunos segmentos cortos repetidos en serie asociados con los genes que codifican para los ARN de transferencia, que también son útiles para la identificación de variantes de *Entamoeba histolytica* y

Entamoeba dispar. En la actualidad existen algunos reportes de la búsqueda de asociación entre los distintos marcadores que permiten identificar variantes en *Entamoeba histolytica* y las características de la infección; es decir, si la infección es asintomática o se trata de un proceso invasor intestinal o extraintestinal.^{35,36,37} Los resultados publicados hasta el momento aún no son concluyentes.

CICLO DE VIDA

El ciclo de vida de *Entamoeba histolytica* consta de varios estadios consecutivos: forma móvil del trofozoíto, del quiste y metaquiste. El primero coloniza la mucosa intestinal del colon, donde se multiplican por fisión binaria (se diferencian a la forma quística o de resistencia después de dos divisiones nucleares sucesivas que producen los típicos quistes tetranucleados). Los quistes se encuentran en las heces sólidas, son cuerpos hialinos redondos o ligeramente ovales con un diámetro de 8-20 μ , poseen una pared rígida compuesta de quitina que protege al quiste fuera del conducto intestinal del huésped. El trofozoíto no tiene importancia desde el punto de vista de la transmisión del parásito a un huésped susceptible, debido a que es rápidamente destruido por los fluidos del tubo gastrointestinal. No sobreviven más de algunos cuantos minutos en el medio ambiente. En contraste, el quiste permanece viable y es infectante durante varios días en las heces; puede sobrevivir en la tierra hasta por ocho días a temperaturas entre 24 y 34°C y durante más de un mes a 10°C.

Los quistes permanecen viables en agua dulce, agua de mar, drenaje y tierra húmeda, dependiendo de la temperatura. En el huésped pueden permanecer bajo las uñas en presencia de heces; sin embargo, en la palma de las manos mueren rápidamente por desecación. Los quistes de *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* se destruyen con la exposición a 200 ppm de yodo y 5-10% de ácido acético y a temperaturas menores de 68°C. Debido a su tamaño es posible eliminarlos del agua mediante filtración (filtros de arena); sin embargo, la potabilización del agua con hipoclorito de sodio no destruye los quistes, de manera que no es un mecanismo efectivo para la prevención de brotes de amibiasis intestinal o disentería amibiana originados por contaminación fecal de los suministros de agua

potable. Cuando el quiste ya se encuentra en el intestino delgado (íleon terminal) sufre un proceso de desenquistamiento, donde los núcleos del quiste se dividen en ocho núcleos. Posteriormente, el citoplasma se divide y emergen ocho trofozoítos que emigran al intestino grueso. Ahí se alimentan de bacterias y restos celulares. Los trofozoítos migran por vía hematogena al hígado u otros órganos, o pueden enquistarse completando el ciclo biológico.

PATOGENIA

El daño tisular se inicia después que el parásito se establece en el lumen del intestino, preferentemente en el íleon terminal. Los trofozoítos migran al órgano blanco, que es el intestino grueso, donde colonizan la mucosa intestinal a través del mecanismo de adherencia a la célula epitelial mediada por lectinas, moléculas que se unen a los carbohidratos existentes en la superficie de la célula epitelial intestinal. La lectina más extensamente estudiada es la específica para determinantes de galactosa y N-acetil galactosamina (Gal/GalNac).^{38,39} La reproducción de los trofozoítos es asexual y aunque parecería que la población producida es clonal, está demostrado que un individuo no sólo puede infectarse con ambas especies de amibas sino que además puede albergar diferentes cepas de una misma especie de entamoebas,²⁴ como se ha demostrado en otras infecciones por protozoarios.^{11,40,41}

Aunque los mecanismos o señales que disparan el enquistamiento en las amibas del hombre no se conocen en su totalidad, la agregación de amibas en la capa de mucina parece disparar el enquistamiento a través de la lectina.

El daño tisular (colitis) se desarrolla cuando los trofozoítos adheridos al epitelio intestinal penetran la mucosa, que en las primeras etapas de la relación huésped-parásito hace las veces de barrera que impide la adherencia, disminuye la motilidad de los trofozoítos y la invasión tisular.

La invasión de los tejidos epiteliales del huésped está determinada por la muerte de la célula epitelial, de los neutrófilos y linfocitos del huésped que ocurre después de la adherencia del trofozoíto. Esta interacción es de muy alta afinidad, aunque se desconocen los receptores específicos.

La secreción de proteínas formadoras de poro (ameboporos) contribuye a la muerte celular porque produce perforaciones en la membrana de la célula epitelial. La activación de la caspasa 3, una molécula efectora distal de la apoptosis, ocurre muy rápidamente después del contacto con el trofozoíto. Estos mecanismos se han demostrado en modelos animales experimentales de absceso hepático amibiano y en modelos *in vitro*.^{42,43} La interacción con la célula huésped origina una respuesta inflamatoria muy marcada a través de la activación del factor nuclear κ B y la secreción de linfocinas. Esta respuesta epitelial podría depender de factores de la virulencia de la cepa de *Entamoeba histolytica*, como la secreción de proteasas de cisteína que digieren las proteínas de la matriz extracelular. Este daño no sólo es producido por los productos de secreción amibianos, sino también por los productos liberados por la muerte de las células inflamatorias, como los leucocitos polimorfonucleares.^{44,45}

Los neutrófilos y macrófagos también pueden ser protectores cuando son activados por el factor de necrosis tumoral α o el interferón γ que destruye a los trofozoítos. Estos fenómenos se han descrito ampliamente en modelos *in vivo* e *in vitro*.^{46,47} En contraste con la intensa reacción inflamatoria típica de las lesiones invasoras tempranas, la inflamación que rodea las úlceras amibianas en el colon humano y en los abscesos hepáticos amibianos es mínima, tomando en cuenta el grado de daño tisular.

En los trofozoítos se han descrito mecanismos de evasión mediante los cuales escapan de los mecanismos de resistencia del huésped en el intestino; por ejemplo, la lectina amibiana tiene similitud con el CD59 humano, que es un antígeno que se encuentra en los leucocitos que participan en la inhibición del ensamblaje del complejo de ataque a la membrana C5b-C9 del complemento. Las proteínas de cisteína degradan las anafilotoxinas C3a y C5a y son capaces de degradar a la IgA secretora y la IgG humanas, lo que impide la opsonización de los trofozoítos.⁴⁸

Desde hace varios años se realizan estudios para conocer los mecanismos que utiliza el parásito para invadir y causar daño tisular en el huésped; sin embargo, a pesar de que se ha progresado mucho en este sentido, aún no se conocen con precisión los mecanis-

mos y el desarrollo de los eventos que ocurren desde la colonización hasta la producción de necrosis tisular, como en el caso del absceso hepático amibiano.^{43,49}

El hecho de que no todos los individuos que se infectan con *Entamoeba histolytica* padezcan la enfermedad sugiere que factores aún no bien identificados, tanto del huésped como del parásito, podrían estar involucrados en la evolución de la infección parasitaria hacia un proceso invasor o no.

En relación con el huésped, Pérez-Rodríguez y su grupo⁵⁰ observaron una asociación entre el alelo HLA-DR3 y el complotipo SC01 con mayor frecuencia de abscesos hepáticos amibianos en una población de niños mexicanos; en cambio, Duggal y colaboradores,⁵¹ en un estudio realizado en Bangladesh, observaron una asociación protectora entre el alelo DQB1-0601 y la infección por *Entamoeba histolytica*. Por su parte, Padilla-Vaca y coautores⁵² observaron que la adherencia y el efecto citopático de *Entamoeba histolytica* se modifican debido a la cepa bacteriana que está en contacto con el parásito; por tanto, concluyeron que la flora del tubo digestivo del huésped puede influir en la virulencia del parásito. Sin embargo, todavía no se ha podido comprobar que algún factor del huésped esté involucrado en la resistencia o susceptibilidad a alguna de las formas de la enfermedad.

RESPUESTA INMUNITARIA

La infección natural (humano) o experimental (animales de laboratorio) por *Entamoeba histolytica* es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica en términos de producción de anticuerpos anti-amibianos, tanto a nivel sérico como local y de inducir una respuesta celular; sin embargo, el papel que la respuesta inmunitaria tiene en el fenómeno de resistencia o protección a la infección no se conoce con exactitud.

Se dispone de pruebas que apuntan a la participación de la respuesta inmunitaria secretora (IgA secretora anti-amibiana) en la mucosa intestinal dirigida contra el dominio de reconocimiento de carbohidratos de la lectina capaz de inhibirse por Gal/GalNac con un fenómeno de protección. Esto se ha venido estudiando en poblaciones de niños de Bangladesh, donde se ha encontrado que los niños con estos anticuerpos tienen 86% menos infecciones

debidas a *Entamoeba histolytica* que los niños sin IgA secretora anti-amibiana.⁵³

Por lo que se refiere a la inmunidad celular, se han realizado estudios donde por primera vez se encontró que la inducción de la proliferación de linfocitos y secreción de linfocinas de pacientes con absceso hepático amibiano son amebicidas en modelos *in vitro*.⁵⁴

En la actualidad se considera que en la amibiasis intestinal invasora y el absceso hepático amibiano, el desarrollo de una respuesta inmunitaria mediada por células limita y previene la recurrencia de la infección. Las respuestas mediadas por linfocitos Th-2, en particular con las que se caracterizan por la producción de concentraciones elevadas de IL-4, se asocian con infección y daño tisular, mientras que la protección o resistencia a la infección parece vincularse con respuestas de linfocitos de tipo Th-1.⁵⁵ De hecho, está demostrado en modelos *in vitro* que los macrófagos activados por el IFN- γ son capaces de matar a los trofozoítos de *Entamoeba histolytica* a través de la producción de óxido nítrico.^{47,56}

El interferón gamma se ha relacionado con fenómenos de protección en el absceso hepático amibiano experimental y, de hecho, es la citocina más vinculada con la activación de los macrófagos (y un marcador característico de las respuestas de tipo Th-1).

Hace poco se vio que la lectina Gal/GalNac de *Entamoeba histolytica* también induce la producción de linfocinas Th-1 en células dendríticas, aunque las bases inmunológicas de una respuesta protectora mediada por estas células aún no se conocen.⁵⁷ La importancia de este fenómeno radica en que las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno por excelencia y son las responsables directas de la inmunidad innata y adaptativa en muchos sistemas biológicos.⁵⁸

A pesar de los progresos en el conocimiento de la infección amibiana basados en modelos experimentales, existen muy pocos datos sobre mecanismos de resistencia en el humano. Salvo los mencionados en relación con la respuesta inmunitaria secretora,⁵³ donde es evidente la corta duración del fenómeno protector así como las demostraciones de lo que sucede en otras regiones del mundo, como Vietnam, donde se ha demostrado gran número de casos de reincidencia de absceso hepático amibiano en su población.⁵⁹ No

parece haber correlación entre lo que sucede a nivel experimental y la infección natural en el humano.

En el modelo humano natural de inmunodeficiencia, como es el caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), salvo casos anecdóticos aislados, la pandemia no parece haber incrementado el número de casos de amibiasis intestinal invasora o absceso hepático amibiano en áreas endémicas, aunque la colonización por *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* es indudablemente muy común en estas poblaciones.^{60,61}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AMIBIASIS INTESTINAL

La amibiasis intestinal puede ser asintomática o causar disentería o enfermedad extraintestinal cuya forma de presentación más frecuente es el absceso hepático amibiano. De acuerdo con las normas de la OMS emitidas en 1997 todos los portadores asintomáticos de la especie *Entamoeba histolytica* deberán tratarse con antiamibianos lumbinales debido al riesgo sanitario que representan y a la posibilidad que posteriormente manifiesten síntomas de amibiasis intestinal.¹

Los pacientes con amibiasis intestinal sintomática o colitis amibiana refieren dolor abdominal tipo cólico de varias semanas de evolución, en ocasiones tienen pérdida de peso y diarrea, que puede ser acuosa con abundante moco y poca materia fecal acompañada o no de sangre, cuando ésta existe se habla de disentería amibiana. El inicio suele ser insidioso y los síntomas pueden ser muy heterogéneos, lo que dificulta el diagnóstico. Los principales padecimientos que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la colitis amibiana invasora son: shigelosis, salmonelosis, infección por *Campylobacter* y las infecciones por *Escherichia coli* enterohemorrágica o enteroinvasora. Entre las enfermedades no infecciosas deben considerarse: enfermedad inflamatoria del colon, colitis isquémica, diverticulitis, colitis ulcerosa crónica inespecífica, y las malformaciones arteriovenosas del intestino.

Las manifestaciones poco frecuentes (en menos de 5%) de colitis amibiana son: colon tóxico o megacolon tóxico, colitis necrotizante, ameboma y ulceraciones perianales con o sin formación de fístulas, con mortalidad mayor de 40%. Los pacientes con colitis

amibiana necrotizante cursan con fiebre, diarrea con alto contenido de moco y sangre, dolor abdominal intenso y signos de abdomen agudo. En caso de perforación de colon o falta de respuesta al tratamiento con metronidazol debe considerarse la intervención quirúrgica. El megacolon tóxico se asocia con tratamiento previo con corticoesteroides; ante la falta de respuesta al tratamiento antiamibiano lo indicado es la intervención quirúrgica. El ameboma del colon es un granuloma que puede ser único o múltiple; en general, se forma como consecuencia de lesiones ulcerosas de la mucosa en el ciego o en el colon ascendente y simula clínicamente al carcinoma del colon.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AMIBIASIS HEPÁTICA

Alrededor de 80% de los pacientes con absceso hepático amibiano tienen síntomas después de dos a cuatro semanas de la infección, aunque no existe un consenso en relación con un periodo de incubación de la enfermedad invasora propiamente dicho. Entre los viajeros con absceso hepático luego de dejar un área endémica, 95% lo desarrolla en los primeros cinco meses. La mayoría de los pacientes tiene fiebre y dolor en el hipocondrio derecho, que puede ser sordo o similar a los de origen pleurítico, con irradiación al hombro. Hay dolor en el hipocondrio izquierdo en 5% de los casos y puede ser indicativo de absceso del lóbulo izquierdo. Es frecuente el dolor a la palpación del hígado. El derrame pleural y la ictericia son raros. Si bien el sitio primario de la infección es el colon, menos de un tercio de los pacientes con absceso hepático tiene diarrea activa.

Los síntomas gastrointestinales concomitantes incluyen: náusea, vómito, distensión abdominal y estreñimiento y se manifiestan en 10 al 35% de los casos. Los pacientes ancianos de áreas endémicas tienen una probabilidad mayor de padecer un curso subagudo, de unos seis meses de duración, con pérdida de peso y hepatomegalia. Si se toma en consideración que 10 al 15% de los pacientes sólo manifiestan fiebre, el absceso hepático amibiano debe tenerse en cuenta en el estudio de la fiebre de origen desconocido. Más de 80% de los pacientes tiene tos seca, y quizá un tercio tenga tos productiva, lo que puede sesgar el diagnóstico.

Entre los signos más importantes que pueden encontrarse a la exploración física está el dolor a la puño percusión o a la dígito presión. La hepatomegalia se aprecia en 50% de los pacientes. En los pulmones pueden escucharse estertores crepitantes en la base derecha o ruidos respiratorios disminuidos en el mismo sitio.

DIAGNÓSTICO

Las conclusiones y acuerdos de la reunión de expertos en amibiasis de la OMS que se efectuó en la Ciudad de México¹ deberán adoptarlos todos los estados miembros, sobre la base de la nomenclatura utilizada para referir la existencia de quistes cuadrinucleados con tamaños de aproximadamente 20 μ de diámetro en el análisis microscópico de muestras fecales.

Los quistes tetranucleados encontrados en las muestras fecales sólo son indicativos de la existencia del complejo *Entamoeba histolytica*-*Entamoeba dispar*; la primera es indistinguible microscópicamente de *E. dispar* en los exámenes coproparasitológicos de rutina.

En la actualidad se cuenta con estrategias diagnósticas disponibles comercialmente, como la prueba de ELISA que detecta la lectina susceptible de inhibición por galactosa y N-acetilgalactosamina en muestras de heces; esta prueba es muy confiable y tiene una especificidad y sensibilidad de 95 y 100%, respectivamente, para la detección de *Entamoeba histolytica* (no detecta *Entamoeba dispar*).⁶² La rectosigmoidoscopia es un examen que debiera considerarse parte de las estrategias para diagnóstico diferencial de esta enfermedad, en particular por el cambio epidemiológico que se ha venido dando en nuestra población⁶³ donde ha habido aumento de las enfermedades crónico degenerativas sin que se hayan erradicado las enfermedades infecciosas, como la amibiasis intestinal. Esto permite la obtención de material que puede estudiarse mediante ELISA y por técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que, si bien aún no se encuentran disponibles comercialmente, se puede tener acceso a ellas en el Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina de la UNAM en la ciudad de México, a través del envío de muestras.

La determinación de anticuerpos séricos anti-amibianos es otra de las estrategias diagnósticas que puede ser de utilidad como apoyo al diagnóstico clínico de amibiasis intestinal o extraintestinal invasora. Se debe tener en cuenta que en áreas endémicas, como nuestro país, los anticuerpos anti-amibianos en el suero pueden permanecer altos hasta por cuatro años después de haber tenido una enfermedad invasora, por lo que la presencia de dichos anticuerpos sólo debe considerarse cuando sea coincidente con los signos y síntomas atribuibles a una amibiasis intestinal o extraintestinal y como apoyo al diagnóstico diferencial con abscesos de etiología piógena o lesiones ocupativas hepáticas. Este ELISA está disponible para la comunidad médica en el Laboratorio de Inmunología del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, UNAM, campus Hospital General de México, SS. El ELISA para la detección de anticuerpos séricos anti-amibianos tiene valores de especificidad y sensibilidad de 81.6 y 97.1%, respectivamente. Además, el análisis de la razón de verosimilitud⁶⁴ de este estudio muestra que tratándose de abscesos o lesiones hepáticas no amibianas la probabilidad de que este ensayo de resultados positivos es prácticamente nula (datos no publicados).

En el caso del absceso hepático amibiano, una de las estrategias diagnósticas fundamentales para el diagnóstico es la imagenología, en la cual se contemplan el ultrasonido, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear; sin embargo, el estudio de elección por su confiabilidad y bajo costo es el ultrasonido.

El absceso hepático amibiano es, en general, único, aunque en alrededor del 50% de los casos puede ser múltiple y aparece como áreas hipoecoicas en el ultrasonido.

El ultrasonido hepático y las otras alternativas imagenológicas no son capaces de diferenciar de manera clara entre las distintas posibilidades diagnósticas. Además, el absceso hepático amibiano no produce alteraciones características en las pruebas de funcionamiento hepático, por lo que en particular en áreas endémicas de amibiasis el diagnóstico se apoya, principalmente, en el resultado de la serología del paciente (ELISA) y en las nuevas alternativas de análisis molecular (PCR) de muestras del material obtenido

directamente del absceso por medio de la punción dirigida por ultrasonografía. Este procedimiento tiene indicaciones médicas precisas, como la falta de respuesta al tratamiento con metronidazol por vía sistémica después de 72 horas de iniciado, así como la inminencia de una rotura del absceso.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la amibiasis intestinal invasora y del absceso hepático es el metronidazol, antibiótico del que se han acumulado más de 25 años de experiencia de alta eficacia terapéutica. Existen algunos reportes aislados de resistencia o disminución de la susceptibilidad de *Entamoeba histolytica* al tratamiento con metronidazol; sin embargo, hasta ahora no hay reportes de brotes o aumento en la morbilidad que puedan ser claramente atribuibles a la aparición de cepas resistentes de *Entamoeba histolytica* al metronidazol. A pesar de que éste y otros amebicidas siguen siendo eficaces en el tratamiento de la amibiasis invasora, la investigación farmacológica en esta y otras parasitosis sigue siendo muy activa. Se ha incentivado la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento de la amibiasis, como los inhibidores de proteasas de cisteína amibianas.

La amibiasis no invasora, o asintomática, puede tratarse con paromomicina. Los nitroimidazoles, como el metronidazol, se recomiendan sólo para la amibiasis invasora. El 90% de los pacientes con disentería amibiana reaccionan positivamente a los nitroimidazoles. Puesto que los amebicidas tisulares no son suficientes para erradicar la infección luminal se recomienda que después del tratamiento con éstos se continúe con antiamibianos lumbinales, como los derivados de las quinoleínas, paromomicina o furato de diloxanida, como agentes de segunda línea, con lo que se logra la curación biológica.

En los casos de colitis amibiana fulminante es prudente combinar el tratamiento con antibióticos que eliminen enterobacterias, por la posibilidad de complicaciones, como la peritonitis. En pacientes con abdomen agudo, sangrado intestinal, megacolon tóxico o coexistencia de absceso hepático, es fundamental la intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención de la amibiasis son extraordinariamente simples: lavado de manos antes y después de ir al baño, desinfección de agua y hortalizas con soluciones que contengan yodo, evitar la ingestión de alimentos en la vía pública y educación básica en salud. Debido a que estas estrategias han sido difíciles de alcanzar en países en vías de desarrollo se está en la búsqueda de una vacuna de antígenos recombinantes, como la lectina Gal/GalNac.^{65,66}

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Amoebiasis. Wkly Epidemiol Rec 1997;72:97-100.
2. Martínez-Palomo A. Parasitic Amebas of the intestinal tract. In: Parasitic Protozoa. Kreiev JP, Baker JR (editors). 2th ed. New York: Academic Press, 1993;pp:65-141.
3. Clark CG. Amoebic disease. *Entamoeba dispar*, an organism reborn. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998;92:361-64.
4. Martínez-Palomo A, González-Robles A, De la Torre M. Selective agglutination of pathogenic strains of *Entamoeba histolytica* induced by ConA. Nature New Biology 1973;245:186-7.
5. Sargeant PG, Williams JE, Grene JD. The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978;72:519-21.
6. Strachan WD, Chiodini PL, Spice WM, Moody AH, Ackers JP. Immunological differentiation of pathogenic and non-pathogenic isolates of *Entamoeba histolytica*. Lancet 1988;1:561-3.
7. Clark CG, Diamond LS. Ribosomal RNA genes of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* are distinct. Mol Biochem Parasitol 1991;49:297-302.
8. Tannich E, Horstmann RD, Knobloch J, Arnold HH. Genomic DNA differences between pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:5118-22.
9. Diamond LS, Clark CG. A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903. (Emended Walter, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925. J Euk Microbiol 1993;40:340-4.
10. Mai Z, Ghosh S, Frisardi M, Rosenthal B, Rogers R, Samuelson J. Hsp60 is targeted to a cryptic mitochondrion derived organelle (crypton) in the microaerophilic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. Mol Cell Biol 1999; 19:2198-205.
11. Vago AR, Andrade LO, Leite AA, Reis D, Macedo AM, Adad SJ, et al. Genetic characterization of *Trypanosoma cruzi* directly from tissues of patients with chronic Chagas disease. Am J Pathol 2000;156:1805-9.
12. Baptiste E, Brinkman H, Lee JA, Moore DV, Sensen CW, Gordon P, et al. The analysis of 100 genes supports the grouping of three highly divergent amoebae: *Dictyostelium*, *Entamoeba* and *Matigamoeba*. Proc Natl Ac Sci USA 2002; 99:1414-19.

13. Clark CG. The evolution of *Entamoeba*, a cautionary tale. *Res Microbiol* 2000;151: 599-603.
14. Willhoeft U, Tannich E. The electrophoretic karyotype of *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 1999;99:41-53.
15. Lofftus B, Anderson I, Davies R, Alsmark UC, Samuelson J, Amedeo P, et al. The genome of the protist parasite *Entamoeba histolytica*. *Nature* 2005;433: 865-88.
16. Davis PH, Schulze J, Stanley SL. Transcriptomic comparison of two *Entamoeba histolytica* strains with defined virulence phenotypes identifies new virulence factor candidates and key differences in the expression patterns of cysteine proteases, lectin light chains, and calmodulin. *Mol Biochem Parasitol* 2007;151: 118-28.
17. Tolstrup J, Krause E, Tannich E, Bruchhaus I. Proteomic analysis of *Entamoeba*. *Parasitol Res* 2006;134:289-98.
18. Walsh JA. Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. *Rev Infect Dis* 1986;8:228-38.
19. Cabellero-Salcedo A, Viveron-Rogel M, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Sepúlveda-Amor J, Gutierrez G, Ortiz-Ortiz L. Seroepidemiology of amebiasis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:412-19.
20. Secretaría de Salud. Epidemiología. Información epidemiológica de morbilidad. Secretaría de Salud, México DF, 2000;pp:15-32.
21. Ximénez C. Parasitosis intestinales en México. Cuadernos FunSalud (34). México: Fundación Mexicana para la Salud, 2000.
22. Evangelopoulos A, Spanakos G, Patsoula, Vakalis N. A nested, multiplex PCR assay for the simultaneous detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in feces. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:233-40.
23. Ramos F, García G, Valadez A, Morán P, González E, Gómez A, Melendro EI, Ximénez C. *E. dispar*: Analysis of polymorphism as a tool for study of geographic distribution. *Mol Biochem Parasitol* 2005;141:175-77.
24. Ximénez C. Epidemiology of Amebiasis in México: A molecular approach. *Arch Med Res* 2006;37:263-65.
25. Valenzuela O, Morán P, Gomez A, Cordoba K, Corrales N, Cardoza J, Gomez R, Cano M, and Ximénez C. Epidemiology of amebic liver abscess in México: the case of Sonora. *Am J Trop Med Hyg* 2007 (en prensa).
26. Acuña-Soto R, Samuelson J, Girolami P, Zarate L, Millan-Velasco F, Schoolnick G, Wirth D. Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:58-70.
27. Newton-Sanchez O, Sturm-Ramirez K, Romero-Zamora JL, Santos-Preciado JI, Samuelson J. High rate of occult infection with *Entamoeba histolytica* among non-dysenteric Mexican children. *Arch Med Res* 1997;28 suppl:311-13.
28. Ramos F, Morán P, González E, García G, Ramiro M, Gómez A, et al. High prevalence rate of *E. histolytica* asymptomatic infection in a rural Mexican community. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73(1):89-91.
29. De la Vega H, Specht CA, Semino CE, Robbins PW, Eichinger D, Caplivski D, et al. Cloning and expression of chitinases of *Entamoeba*. *Mol Biochem Parasitol* 1997;85:139-47.
30. Stanley SL, Becker A, Kunz-Jenkins C, Foster L, Li E. Cloning and expression of a membrane antigen of *Entamoeba histolytica* possessing multiple tandem repeats. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87: 4976-80.
31. Burch DJ, Li E, Reed S, Jackson TFHG, Stanley SL. Isolation of a strain-specific *Entamoeba histolytica* cDNA clone. *J Clin Microbiol* 1991;29:696-701.
32. Clark CG, Diamond LS. *Entamoeba histolytica*: a method for isolate identification. *Exp Parasitol* 1993;77: 450-55.
33. Ghosh S, Frisardi M, Ramirez-Avila L, Descoteaux S, Sturm-Ramirez K, Newton-Sanchez AO, et al. Molecular epidemiology of *Entamoeba* spp: evidence of a bottleneck (Demographic sweep) and transcontinental spread of diploid parasites. *J Clin Microbiol* 2000;38:3815-21.
34. Clark CG, Ali IKM, Kaki M, Loftus BJ, Hall N. Unique organization of tRNA genes in *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2006;146:24-29.
35. Ayeh-Kumi PF, Ali IM, Lockhart LA, Gilchrist CA, Petri WA, Haque R. *Entamoeba histolytica*: genetic diversity of clinical isolates from Bangladesh as demonstrated by polymorphisms in the serine-rich protein gene. *Exp Parasitol* 2001;99:80-88.
36. Ali IKM, Mondal U, Roy S, Haque R, Petri WA, Clark CG. Evidence for the link between parasite genotype and outcome of infection with *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol* 2007;45:285-9.
37. Haque R, Neville LM, Hahn P, Petri WA. Rapid diagnosis of *Entamoeba* infection by using *Entamoeba* and *Entamoeba histolytica* stool antigen detection Kits. *J Clin Microbiol* 1995;33:2558-61.
38. Frederick JR, Petri WA Jr. Roles for the galactose/N-acetylglucosamine binding lectin of *Entamoeba* in parasite virulence and differentiation. *Glycobiology* 2000;15:53R-59R.
39. Petri WA Jr. Pathogenesis of amebiasis. *Curr Opin Microbiol* 2002;5:443-7.
40. Cuervo P, Cupolillo E, Nehme N, Hernández V, Saravia N, Fernandes O. *Leishmania* (Viannia): genetic analysis of cutaneous and mucosal strains isolated from the same patient. *Exp Parasitol* 2004;108:59-66.
41. Kebede A, Verweij J, Dorigo-Zetsman W, Sanders E, Messele T, Van Lieshou, et al. Overdiagnosis of amoebiasis in the absence of *Entamoeba histolytica* among patients presenting with diarrhoea in Wonji and Akaki, Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:305-7.
42. Leippe M, Bruhn H, Hecht O, Grotzinger J. Ancient weapons: the three-dimensional structure of amoebopore A. *Trends Parasitol* 2005;21:5-7.
43. Ackers J, Mirelman D. Progress in research on *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:367-73.
44. Jaramillo-Luna R, Campos RR, Tsutsumi V. Participation of neutrophils, macrophages, and endothelial cells in the amebic liver lesion in the mouse. *Arch Med Res* 2000;31:S231-S233.
45. Tsutsumi V, Mena LR, Anaya VF, Martínez-Palomo A. Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *Am J Pathol* 1984;117:81-91.
46. Seguin R, Mann BJ, Keller K, Chadee K. The tumor necrosis factor alpha-stimulating region of galactose inhibitable lectin of *Entamoeba histolytica* activates gamma interferon-primed macrophages for amebicidal activity mediated by nitric oxide.

- Infect Immun 1997;65:2522-27.
47. Campbell D, Mann BJ, Chadee K. A subunit vaccine candidate region of the *Entamoeba histolytica* galactose-adherence lectin promotes interleukin-12 gene transcription and protein production in human macrophages. Eur J Immunol 2000;30:423-30.
 48. Que X, Reed SL. Cysteine proteinases and the pathogenesis of amebiasis. Clin Microbiol Rev 2000;13:196-206.
 49. MacFarlane RC, Singh U. Identification of differentially expressed genes in virulent and non virulent *Entamoeba* species: potential implication for amebic pathogenesis. Infect Immun 2006;74:340-51.
 50. Pérez-Rodríguez M, Arellano J, López-Osuna M, Velásquez J, Granados J, Justiniani N, et al. Increased frequency of HLA-DR3 and complotype SC01 in Mexican mestizo children with amebic abscess of the liver and summary of our overall HLA-SC01 experience in invasive amebiasis. Arch Med Res 1997;28 suppl:S245-S247.
 51. Duggal P, Haque R, Roy S, Mondal D, Sack RB, Farr BM, et al. Influence of human leukocyte antigen class II alleles on susceptibility to *Entamoeba histolytica* infection in Bangladeshi children. J Infect Dis 2004;189:520-6.
 52. Padilla-Vaca F, Ankri S, Bracha R, Koole LA, Mirelman D. Down regulation of *Entamoeba histolytica* virulence by monoxenic cultivation with *Escherichia coli* 055 is related to a decrease in expression of the light (35-kilodaltons) subunit of the Gal/Ga1NAc lectin. Infect Immun 1999;65:2096-102.
 53. Haque R, Duggal P, Ali IM, Hossain MB, Mondal D, Sack RB, et al. Innate and acquired resistance to amebiasis in Bangladeshi children. J Infect Dis 2002;186: 547-52.
 54. Salata RA, Martínez-Palomo A, Murray HW, Conales L, Treviño N, Segovia E, et al. Patients treated for amebic liver abscess develop cell-mediated immune responses effective *in vitro* against *Entamoeba histolytica* J Immunol 1986; 136:2633-39.
 55. Campbell D, Chadee K. Interleukin (IL)2, IL-4 and tumor necrosis factor-alpha responses during *Entamoeba histolytica* liver abscess development in gerbils. J Infect Dis 1997;175:1176-83.
 56. Seydel KB, Smith SJ, Stanley SL, Jr. Innate immunity to amebic liver abscess is dependent on gamma interferon and nitric oxide in a murine model disease. Infect Immun 2000;68:400-2.
 57. Ivory CP, Chadee K. Activation of dendritic cells by the Gallectin of *Entamoeba histolytica* drives Th-1 responses *in vitro* and *in vivo*. Eur J Immunol 2007;37:385-94.
 58. Banchereau J, Briere F, Caux C, Dovoust J, Lebecque S, Liu YD, et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000;18:767-811.
 59. Blessman J, Van Linh P, Nee PA, Thi HD, Mueller MB, Buss H, Tannich E. Epidemiology of amebiasis in a region of high incidence of amebic liver abscess in central Vietnam. Am J Trop Med Hyg 2002;66:578-83.
 60. De Alencar LC, Magalhaes V de Melo VM, Ska I, Magalhaes M, Kobayashi S. The absence of invasive amebiasis in male homosexual AIDS patients in Recife. Rev Soc Bras Med Trop 1996;29:319-22.
 61. Morán P, Ramos F, Ramiro M, Curiel O, González E, Valadez A, et al. Infection by human immunodeficiency virus 1 is not a risk factor for amebiasis. Am J Trop Med Hyg 2005;73:296-300.
 62. Haque R, Mollah NU, Ali IK, Alam K, Eubanks A, Lysterly D, Petri WA Jr. Diagnosis of amebic liver abscess and intestinal infection with the Tech Lab *Entamoeba histolytica* II antigen detection and antibody test. J Clin Microbiol 2000;38:3235-39.
 63. Treviño GMN, Escandon RC, Cabral SJ, Escobedo de la PJ, Olvera AJ, Silva BA. Patterns of the morbidity and mortality of amoebiasis and amebic liver abscess in Mexico: and ecological analysis. Arch Med Res 1997;28:290-2.
 64. Grimes DA, Shulz KF. Refining chemical diagnosis with likelihood ratios. Lancet 2005;365:1500-5.
 65. Chebolu S, Daniell H. Stable expression of Gal/Gal NAc lectin of *Entamoeba histolytica* in transgenic chloroplasts and immunogenicity in mice towards vaccine development for amoebiasis. Plant Biotechnol J 2007;5:230-39.
 66. Stanley SL Jr. Vaccines for amoebiasis: barriers and opportunities. Parasitology 2006;133 suppl:S81-S86.