

Amibiasis, Aspectos de Interés para el Internista

Dr. Norberto Treviño García Manzo *, M. en C. María del Socorro O'Shea-Alvarez †

* Hospital Metropolitano, Av. Tlacotalpan 51-202, col. Roma, CP 06760. 584-57-42. † Unidad de Investigación Médica en Patología Experimental, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido para publicación: 22/VI/95. Aceptado para publicación: 15/VIII/95.

RESUMEN La amibiasis es una enfermedad parasitaria común, de distribución mundial, que tiene gran impacto en la salud. *Entamoeba histolytica* es el protozoo causante de este padecimiento. Puede vivir en forma comensal en el intestino humano, pero en ocasiones invade la mucosa intestinal y otros tejidos, principalmente hígado y pulmón. La infección depende de factores provenientes del parásito y del huésped y se encuentra estrechamente relacionada con el nivel socioeconómico de las comunidades. A pesar de que la amibiasis responde al tratamiento, en ocasiones puede ser letal; es por ello muy importante contar con un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz. Para lograrlo se han estudiado ampliamente los diferentes aspectos de esta enfermedad, así como la biología de *Entamoeba histolytica*.

El objetivo de esta revisión es proporcionar un panorama generalizado y actualizado sobre los aspectos de esta parasitosis.

Palabras clave: Amibiasis, *Entamoeba histolytica*.

SUMMARY Amebiasis is a common parasitic disease, it has a worldwide distribution and it has very significant impact on public health. The causal agent is *Entamoeba histolytica*, a protozoo that may be a harmless inhabitant of intestinal tract, but occasionally it invades the intestinal mucosae and other tissues, namely the liver and lung. Infection is determined by diverse factors dependent on the parasite and the host. This disease is closely related to educational, hygienic and environmental factors. Amebiasis has a good response to the medical treatment. However, in some cases it may be lethal. Therefore, it is very important to make an opportune diagnosis and to give an efficient treatment. To accomplish this, amebiasis has been extensively studied, as well as the biological characteristics of *Entamoeba histolytica*.

The objective of this review is to present a general and updated picture of the most important aspects of this parasitic disease.

Key words: Amebiasis, *Entamoeba histolytica*.

ETIOLOGIA

Entamoeba histolytica es un protozoo parásito del ser humano que puede vivir en forma comensal o invasora en el intestino. Habita en la luz del colon y en el espesor de sus paredes. En ocasiones, invade otros tejidos, como hígado y pulmón, principalmente. Sin embargo, puede afectar incluso el cerebro, los huesos y la piel, aunque con mucho menor frecuencia¹.

Las diversas formas que presenta *Entamoeba histolytica* corresponden a las diferentes fases de su evolución. La forma vegetativa o trofozoito mide entre 10 y 40 micras, es móvil y emite constantemente pseudópodos, por lo que adquiere formas variables². La forma resistente de este protozoo es el quiste, que tiene una estructura ovoide o esférica y mide de 8 a 20 micras². La capa de quitina que lo recubre lo protege contra las condiciones desfavorables del medio ambiente. El quiste puede sobrevivir

en la materia fecal o en el medio ambiente durante ocho días a temperaturas de 28°C a 34°C, y durante un mes a 10°C. En la materia fecal que queda capturada en las uñas, puede permanecer viable hasta 45 a 60 minutos³.

El reservorio natural de *Entamoeba histolytica* es el ser humano. Pero también se ha encontrado en algunos simios en cautiverio y en mandriles en su entorno natural⁴.

El comité experto en amibiasis de la Organización Mundial de la Salud, definió en 1969 a la amibiasis como la condición de albergar el parásito de *Entamoeba histolytica* con o sin manifestaciones clínicas⁵.

En forma experimental se ha producido amibiasis, sobre todo hepática, a diversos mamíferos, como el perro, el gato, la rata, el cobayo y el hámster^{1,6,7}. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con un modelo animal experimental que reproduzca adecuadamente la amibiasis intestinal en el hombre. Con respecto al estudio de esta última, vale la pena

mencionar los trabajos pioneros de uno de los autores de esta revisión. Treviño y col., en 1978, inocularon trofozoítos cultivados en condiciones axénicas dentro del colon de cobayos recién nacidos y se estudiaron las lesiones iniciales producidas por esta infección por microscopía, tanto óptica como electrónica⁸. Recientemente, se han utilizado segmentos de colon de conejo montados en cámaras de Ussing, donde se colocaron los trofozoítos⁹. En otro experimento se estudió una línea celular proveniente de carcinoma de colon cuyas células son comparables con las células de la mucosa intestinal, semejantes a las que se adhieren los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*¹⁰.

Estos experimentos se han realizado con el propósito de estudiar los eventos iniciales de la amibiasis intestinal. Sin embargo, el problema de no contar con un modelo animal ha limitado el estudio integral de la amibiasis en circunstancias experimentales. Sería ideal disponer de un modelo experimental para estudiar lo que ocurre desde la entrada de *Entamoeba histolytica* por la vía oral, hasta su establecimiento en el intestino y su invasión a tejidos intestinales y extraintestinales.

TRASMISION

La amibiasis se transmite a través del quiste maduro de cuatro núcleos; la vía de infección es fecal-oral. Al ser ingeridos, los quistes entran en contacto con el tubo digestivo y al llegar al colon la membrana del quiste se desintegra y deja en libertad una amiba multinucleada que se divide y da lugar a cuatro pequeñas amibas uninucleadas. Estas, convertidas en trofozoítos, pueden invadir el tejido del colon o permanecer como comensales. Algunos trofozoítos se enquistan nuevamente y se eliminan por la materia fecal, situación que inicia otro ciclo de infección². Un factor importante en la constante infección al ser humano es el fecalismo a ras del suelo y la inadecuada disposición de sus excreta, que de una manera u otra contaminan el agua y los alimentos de consumo humano².

La infección por *Entamoeba histolytica* varía considerablemente. Esta variación depende del parásito, del huésped y del medio ambiente, y son diversos los factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. Uno de los factores más importantes es la patogenicidad de las amibas infectantes. En caso de ser patógenas, su establecimiento en el huésped depende del grado de virulencia y del tamaño del inóculo².

Entre los factores relacionados con el huésped, se puede mencionar la edad. Se sabe, por ejemplo, que los niños presentan con mayor frecuencia la amibia-

sis intestinal; en cambio, en los adultos el absceso hepático amibiano es lo más usual. En lo que se refiere al sexo, el absceso hepático amibiano se presenta de tres a cuatro veces más a menudo en los varones que en las mujeres¹¹. La amibiasis, en general, es más severa en las personas malnutridas y en los individuos inmunodeprimidos².

Los factores relacionados con el medio ambiente son determinantes para la transmisión de la amibiasis. Intervienen de manera importante la carencia de sistemas de drenaje, de un suplemento adecuado de agua potable y de una disposición apropiada de materia fecal, así como los hábitos higiénicos y algunas costumbres sexuales^{2,3}. Estos factores están estrechamente relacionados con el nivel socioeconómico y cultural de las comunidades. Desafortunadamente, las más pobres, que carecen de los servicios indispensables y de niveles idóneos de educación, son las más afectadas por esta enfermedad. Por otra parte, los estudios realizados por Mirelman y col. en condiciones *in vitro*, han demostrado que la presencia de bacterias en el medio de cultivo puede modificar las propiedades inherentes de las amibas¹². Estos hallazgos sugieren que la existencia de otros microorganismos en el medio ambiente, pudiera intervenir en la patogenicidad de *Entamoeba histolytica*.

Una de las fuentes principales para la transmisión de la amibiasis son los individuos que, a pesar de ser portadores de cepas patógenas, cursan sin síntomas; desde luego, los pacientes con diferentes formas de amibiasis invasora son los que mayormente la transmiten².

MANIFESTACIONES CLINICAS

La amibiasis intestinal frecuentemente se manifiesta por diarrea moderada o, en casos más serios, por diarrea y/o disenteria con moco y sangre; esto último indica la invasión del tejido por *Entamoeba histolytica*¹³. Este síndrome es frecuente en niños de edad escolar y afecta por igual a ambos sexos; los casos más graves ocurren en niños menores de tres años^{14,15}. Otras formas de amibiasis intestinal invasora son la colitis fulminante, la apendicitis amibiana y el ameboma, todas ellas muy raras en la actualidad. Sin embargo, vale la pena decir que la primera resulta de una colitis amibiana donde las lesiones úlcero-necróticas se extienden a toda la mucosa colónica y llegan a perforar el intestino. Clínicamente, debe sospecharse en pacientes con colitis amibiana que empeoran y presentan deshidratación, fiebre, postración progresiva, hemorragia intestinal e irritación peritoneal. Por otro lado, la apendicitis amibiana es clínicamente similar a la bacteriana y el diagnóstico por

lo general se comprueba por examen histopatológico. Afecta principalmente a los jóvenes adultos y del 10 al 15% de los niños con amibiasis intestinal¹⁵.

Los amebomas son lesiones pseudotumorales; a menudo se localizan en el ciego y en las porciones verticales del colon y el recto; como resultado de ello, ocurre un adelgazamiento intenso de la pared intestinal, con necrosis e inflamación donde sólo hay depósitos de colágena y generalmente no se presenta fibrosis. La sintomatología es precisa, pues se detecta una masa palpable acompañada de diarrea, en ocasiones sanguinolenta. Su tratamiento es médico y nunca quirúrgico¹⁴. Es más frecuente en los adultos que en los niños, aunque en estos últimos la mortalidad llega al 80%².

Con respecto a la forma extraintestinal, la más común es el absceso hepático, que resulta de la migración de los trofozoitos virulentos de *Entamoeba histolytica* del colon hacia el hígado a través de las venas mesentéricas y el sistema porta. El lapso entre la invasión intestinal y el daño hepático no se conoce todavía¹³. Este padecimiento es de 10 a 30 veces más frecuente en adultos que en niños y es de 3 a 4 veces más común en los varones que en las mujeres¹³. Suele presentarse como un absceso grande o abscesos pequeños múltiples. Los casos con hepatitis granulomatosa se han descrito en pocas ocasiones; recientemente se informó un caso con 14 abscesos por medio de imágenes de resonancia magnética nuclear¹⁶. Esta información es un ejemplo de la nueva tecnología que ha facilitado el diagnóstico de las diversas formas de amibiasis.

Recientemente se ha comprobado que los mexicanos mestizos con antígeno HLA-DR3 en su sistema de histocompatibilidad presentan con más frecuencia la amibiasis hepática^{17,18}.

Las complicaciones torácicas de la amibiasis son el resultado de la ruptura del absceso hepático a través del diafragma¹³. En la actualidad esta complicación es rara, y cuando ocurre es más usual en los adultos y en los infantes^{2,13}. Por esta vía puede también invadir el corazón. Hace poco se informó un caso raro de taponamiento cardíaco por amibiasis¹⁹. La invasión por *Entamoeba histolytica* se ha descrito en otros órganos y tejidos, como: cerebro, piel, riñón, genitales, laringe, estómago, bazo, aorta y hueso^{20,21}. Algunas de estas localizaciones tienen problemas de diagnóstico para el clínico y con frecuencia son extremadamente serias y a veces letales.

SEROEPIDEMIOLOGIA

La amibiasis invasora induce en el huésped una respuesta inmunológica de tipo humoral que se manifiesta por la producción de anticuerpos especí-

ficos contra *Entamoeba histolytica* en el suero, en su mayoría de clase IgG. Su presencia indica invasión clínica o subclínica por *Entamoeba histolytica*²². La duración de estos anticuerpos en el suero varía de pocos meses a algunos años, y su prevalencia y diferente título no correlaciona con la evolución del padecimiento². Por eso, su identificación no es definitiva en las zonas endémicas de amibiasis, y su detección sólo ayuda como un indicador de prevalencia útil para los estudios seroepidemiológicos. Para determinar los anticuerpos antiamebianos, se han empleado diferentes métodos inmunocitoquímicos y otros, como: fijación de complemento, contrainmunolectroforesis, hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia, y el ensayo de inmunoabsorción por unión a la enzima (ELISA)²³. Esta última técnica, debido a su sensibilidad, es la prueba más utilizada en la serología de la amibiasis. Con ella se obtiene el 100% de positividad en casos de absceso hepático amibiano y el 3.6% en testigos normales²⁴. En la disentería la sensibilidad disminuye al 63%²⁴. Sin embargo, por su sencillez y rapidez, se sigue utilizando la contrainmunolectroforesis, sobre todo para realizar los estudios seroepidemiológicos.

La identificación de portadores de *Entamoeba histolytica* se lleva al cabo mediante los datos clínicos, la serología y la detección del parásito en las heces de los individuos. Aquéllos pueden albergar cepas patógenas sin manifestar síntomas y pueden o no tener anticuerpos amebianos en su suero.

Los individuos convalecientes de amibiasis invasora intestinal, con o sin anticuerpos séricos antiamebianos, constituyen los verdaderos reservorios del agente patógeno, ya que en su intestino existen cepas patógenas y virulentas²⁶. Las personas que conviven con éstos, frecuentemente son seropositivas, sin haber padecido la enfermedad clínica.

La relación entre portadores asintomáticos y los pacientes con amibiasis invasora, varía considerablemente de una comunidad a otra, y en las zonas endémicas se encuentra un mayor número de enfermos. En México, en los años 80 se calculó que existían cinco portadores asintomáticos por cada paciente con amibiasis invasora²⁷. En un estudio realizado en la altiplanicie mexicana, se encontró una relación de 2.4 portadores de cepas patógenas por cada portador de cepas no patógenas²⁸.

PATOGENIA

Los datos clínicos y la identificación de amibas en la materia fecal ayudan al diagnóstico de la amibiasis. Sin embargo, como no existen diferencias morfológicas entre las amibas patógenas y las no patógenas, no se pueden diferenciar por una simple observación

al microscopio. El parámetro que comúnmente se ha utilizado es la presencia de eritrocitos fagocitados. A partir de los años 70, la clasificación de la patogenicidad de las cepas amibianas se ha realizado por medio de los patrones isoenzimáticos (zimodemos), que es una técnica que identifica sutiles diferencias en algunas enzimas^{29,30}. Esta técnica se basa en la carga eléctrica, la configuración y el peso molecular de tales enzimas. En los primeros estudios realizados por Sargeant, se observó una correlación directa entre los patrones de los zimodemos y la sintomatología de los portadores de amibas, a pesar de que estas enzimas sólo participan en la vía glicolítica del parásito y no parecen tener un papel definido en la virulencia^{30,31}. En investigaciones posteriores, no se observó siempre esta correlación y hubo dificultades en la identificación de los zimodemos hallados^{32,33}. Al principio se pensaba que las amibas mantenían estable su patrón isoenzimático, y por lo mismo sus características patogénicas; sin embargo, los hallazgos encontrados por Mirelman y col. a partir de 1986, pusieron en duda este concepto¹². Este investigador logró, en condiciones *in vitro*, cambiar el patrón isoenzimático de las amibas añadiendo o eliminando bacterias de los cultivos de *Entamoeba histolytica*. Si se comprueba que, de alguna manera, la amiba puede cambiar su patogenicidad cuando parasita al humano, entonces la determinación de esta propiedad, por la técnica de zimodemos, no sería tan confiable como anteriormente se pensaba. Debido a esta situación, Jackson y col. intentaron en 1992 reproducir los resultados obtenidos por Mirelman. Observaron que en un mismo individuo puede cambiar el tipo de zimodemo de un día a otro. Sin embargo, si el zimodemo era patógeno, se trastoca por otro zimodemo patógeno, pero no por uno que no lo sea, y viceversa³⁴. Por otra parte, Gathiram y Jackson demostraron que los zimodemos patógenos de *Entamoeba histolytica* permanecen sin cambiar a través de su ciclo de vida³⁵. Estos resultados muestran que tanto en condiciones *in vitro*, como en los pacientes con amibiasis, los zimodemos de *Entamoeba histolytica* patógenos y no patógenos son genéticamente diferentes³⁶. De acuerdo con este estudio, seguirá vigente la teoría dualista de Brumpt³⁷.

Los datos aportados por Sargeant y Mirelman tienen una gran importancia conceptual. Con base en los estudios del primero, se apoyaba la teoría dualista postulada por Brumpt en 1925³⁷. Esta tesis propuso que existen dos clases de amibas, una no patógena denominada *Entamoeba dispar* y otra que produce disentería y absceso hepático amibiano, a la que se le llama *Entamoeba dysenteriae*. Importantes estudios epidemiológicos fueron la base para sustentar esta suposición. Por otra parte, los datos obteni-

dos por Mirelman y col. apoyan la teoría unicista de Dobell. Este autor propuso en 1919 que existe una sola clase de amiba, misma que expresa su patogenicidad de acuerdo con las condiciones en las que se encuentra³⁷.

En la actualidad, este controvertido tema está siendo ampliamente investigado, no sólo por su importancia conceptual, sino por la relevancia clínica que implica en el tratamiento de los portadores asintomáticos. Si se comprueba que la técnica de zimodemos no es confiable para distinguir una amiba patógena de otra no patógena, entonces será necesario establecer técnicas más confiables, precisas y sencillas que nos permitan diferenciar unas de las otras. Entre las técnicas que ayudarían a este propósito, se puede mencionar la identificación de antígenos específicos. Así, se ha descrito una lectina-galactosa específica de la superficie celular de *Entamoeba histolytica* con zimodemo patógeno que interviene en la adherencia de los trofozoitos a las mucinas del colon humano, y produce la muerte de las células blanco y es dependiente de contacto, en condiciones *in vitro*.

Petri y col. han desarrollado un método de radioinmunoensayo que se basa en los epitopes de anticuerpos monoclonales contra esta lectina, que son capaces de distinguir en cultivo amibas patógenas de no patógenas³⁸. Por otro lado, se están estudiando diferencias en el genoma de las amibas patógenas y no patógenas, tanto en su DNA como en el RNA^{39,40}. Finalmente, otros estudios⁴¹ han descrito que pacientes asintomáticos albergan también zimodemos patógenos. Es decir, si, con los datos publicados últimamente, se comprueba que realmente existe una sola clase de amiba, será conveniente administrar tratamiento anti-amibiano a todos los portadores de *Entamoeba histolytica*, con el fin de prevenir y controlar la enfermedad.

La destrucción del tejido del huésped por las formas patógenas de *Entamoeba histolytica* resulta de la participación de varios factores presentes en este parásito, como las funciones celulares mediadas por receptores de adherencia del tipo de la lectina, la presencia de un péptido formador de poro (amebo-poro), el cual está involucrado en la lisis de células del huésped y la expresión de proteínas con alto contenido de cisteína. Recientemente, se ha analizado la estructura del péptido que constituye el ameboporo presente en las amibas patógenas. Su estructura primaria es de hélice alfa, y la secundaria está formada por cuatro hélices. Este péptido se localiza en los gránulos citoplásmicos de la amiba. Sin embargo, también las amibas no patógenas contienen un péptido semejante en su estructura, pero su actividad específica es la tercera parte de la que se observa en las amibas patógenas⁴². La purificación y clonación

molecular de estos productos de la amiba han provisto las herramientas para llevar al cabo análisis estructurales, manipulación de funciones celulares, incluyendo comparaciones entre las formas patógenas y no patógenas de *Entamoeba histolytica*⁴³.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, no existe un medicamento único que pueda curar a todos los pacientes con amibiasis. Los fármacos más importantes en la actualidad continúan siendo la emetina y el metronidazol. La efectividad de ambos excede el 90% de los casos tratados cuando se diagnostican a tiempo y son administrados en dosis adecuadas⁴⁴. Existen medicamentos de efecto luminal y otros de acción sistémica; algunos de ellos actúan en forma simultánea, como la emetina y el metronidazol. La emetina inhibe la síntesis de proteínas y el metronidazol interfiere con la síntesis de ácido nucleico del parásito⁴⁴. En condiciones *in vitro*, el metronidazol produce vacuolización del citoplasma en los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, así como la formación de pseudópodos y a veces la destrucción completa⁴⁵.

Entre los compuestos que actúan a nivel luminal, se tiene a las quinoleínas, como el iodoquinol, que destruye a los quistes y a los trofozoítos, pero, debido a su pobre absorción, tiene poco efecto a nivel sistémico⁴⁴. Se probaron la aminosida, etofamida y nimorazol, solos o combinados, durante cinco días en pacientes con amibiasis intestinal, y la curación clínica fue buena y varió de 98 a 100%, proporción que alcanzó también la curación parasitaria⁴⁶. También existen estudios *in vitro* con nuevas drogas amebicidas, como las pruebas en que se aislaron 21 cepas de *Entamoeba histolytica* de diferentes localidades geográficas en las que se probaron su sensibilidad a bacracin y bacracin zinc. Los resultados indicaron que estas cepas fueron 13 veces más sensibles a bacracin zinc que a bacracin. Debido a ello, los autores lo recomiendan como un tratamiento alternativo no tóxico en el manejo de la amibiasis luminal⁴⁷. A pesar de contar en la actualidad con fármacos eficientes, como los derivados de 5-nitroimidazoles, entre los que tenemos el tinidazol, omidazol o secnidazol, que en general son muy activos contra *Entamoeba histolytica* tanto *in vitro* como *in vivo*⁴⁸, la investigación de nuevos amebicidas no ha cesado y se buscan medicamentos con un potente poder antiamebiano que actúen a corto plazo y no tengan efectos secundarios indeseables.

INMUNOLOGIA

Una de las áreas más desarrolladas en la amibiasis ha

sido su estudio inmunológico. La invasión por *Entamoeba histolytica* induce una respuesta inmunológica de tipo humoral⁴⁹. Cuando *Entamoeba histolytica* llega al colon y se pone en contacto con su mucosa, se induce la síntesis de anticuerpos antiamebianos, a los que, por encontrarse en las secreciones intestinales, se les denomina secretores. Se ha descrito la presencia de anticuerpos secretores de clases IgA, IgM e IgG en las secreciones intestinales de pacientes con amibiasis⁵⁰. La IgA secretoria constituye la primera línea de defensa de la mucosa intestinal contra la invasión de agentes patógenos. Es posible que la eficiencia o ineficiencia de esta inmunidad local, tenga un papel importante en el establecimiento y severidad no sólo de la amibiasis, sino también de otras enfermedades^{50,51}.

El curso normal de la respuesta inmunológica consiste, probablemente, en una reacción inicial local secretoria corta y transitoria, que, si no es útil, es seguida por la invasión de la mucosa por las amibas virulentas, con la consecuente producción y presencia de anticuerpos antiamebianos en el suero, los cuales reconocen a los antígenos de superficie, que constituyen parte del glicocalix de la membrana plasmática de los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*^{52,53}. Estos anticuerpos pertenecen principalmente a la clase IgG, pero también se han identificado anticuerpos de clase IgM, IgA e IgE⁵⁴. Se ha evaluado la respuesta inmunológica con respecto a las subclases de IgG en pacientes con amibiasis, y los resultados mostraron que en pacientes con daño extraintestinal existe una mayor cantidad de IgG1 e IgG4. Esta última contribuye con más de la tercera parte de la respuesta inmune total y le siguen la IgG2, IgG3 e IgG1. En forma interesante, la IgG4 es la que se mantiene en concentraciones elevadas cuando la enfermedad es prolongada⁵⁵. Sin embargo, a pesar de la importante cantidad de estos anticuerpos producidos durante la amibiasis invasora, no parecen tener algún efecto protector eficiente contra la enfermedad, ni tampoco parecen prevenir la reinfección por *Entamoeba histolytica*. No obstante, se ha visto en la clínica que la recurrencia del absceso hepático amebiano es muy rara⁵⁶.

En las fases agudas de la enfermedad, la inmunidad mediada por células y la función fagocítica de las células mononucleares y polimorfonucleares se encuentran deprimidas, y ambas se van recuperando conforme los pacientes mejoran^{57,58}.

En los experimentos realizados en condiciones *in vitro*, se ha observado que los linfocitos T y los macrófagos activados pueden destruir a los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*^{58,59}. Existen proteínas solubles provenientes de *Entamoeba histolytica* que son capaces de modular la explosión de la respuesta

respiratoria de los macrófagos, sugiriendo que puedan tener un papel importante en la inmuno-regulación y patogenicidad de la amibiasis⁶⁰. Sin embargo, también se ha descrito que durante la amibiasis se presenta un exterminio importante de polimorfonucleares que contribuye a la destrucción del tejido. Estos estudios se han realizado tanto *in vitro* como *in vivo*^{61,62}, por lo que es necesario efectuar investigaciones que nos permitan conocer cuáles son las condiciones que favorecen que las células inmunes tengan un papel protector contra este parásito.

Referente a la producción de una vacuna anti-amibiana, durante estos años se han realizado diversos intentos mediante el empleo de diferentes tipos de antígenos amibianos administrados en varias especies animales^{11,63,64,65}, tentativas que no han tenido, todavía, el resultado deseado. Los antígenos que proporcionaron mejor protección son los presentes en las fracciones lisosomales y ribosomales de los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, los cuales se administraron a hámsters y a primates no humanos y al parecer indujeron inmunidad celular y humoral que los protegió contra un nuevo reto experimental⁶⁶. Por otra parte, se ha mostrado que la IgA secretoria específica contra *Entamoeba histolytica* se une a la parte ribosomal y a las membranas de las vacuolas intracelulares, algunas de las cuales son lisosomas^{67,68}. Estas observaciones sugieren que la amibiasis invasora puede inducir una reacción inmune local, misma que ha sido puesta en evidencia por estudios epidemiológicos en los que se observó que la leche materna humana que contiene anticuerpos anti-amibianos de clase IgA secretoria protege a los lactantes contra la infección por *Entamoeba histolytica*^{69,70,71}.

Ravdin y col. han obtenido una subunidad a partir de una lectina-galactosa, que tiene un peso molecular de 170 kda, misma que modula *in vitro* la adhesión de los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*. Esta proteína es reconocida por los anticuerpos de la clase IgG de suero y por los anticuerpos de clase IgAs de saliva de más del 90% de los pacientes con amibiasis invasora⁷². Otra de sus características es que produce proliferación *in vitro* de linfocitos T y aumento en la síntesis de gamma interferón, así como actividad amebicida directa hacia los linfocitos. Se inmunizaron gerbos con esta proteína purificada con adyuvante de Freund, y los animales vacunados fueron protegidos del reto que se dio de trofozoítos inyectados por vía intrahepática⁷².

La proteína de adherencia específica para galactosa de *Entamoeba histolytica* contiene epítopes muy semejantes a los de las de células B y T. Al parecer, se ha probado que es una vacuna eficaz en el modelo experimental de absceso hepático amibiano en ger-

bos⁷². La intención de crear una vacuna con la proteína de adherencia tiene como objetivos bloquear la unión de las amibas a las mucinas del colon por medio de IgAs, prevenir la adhesión de los trofozoítos a los tejidos por IgG sérica y desarrollar una inmunidad contra *Entamoeba histolytica* mediada por células⁷².

Como ya habíamos mencionado en nuestros trabajos^{68,69}, es posible que la producción de una vacuna anti-amibiana que induzca la inmunidad local y mediada por células logre una protección adecuada, ya que los anticuerpos séricos producidos durante la amibiasis, al parecer, no protegen al individuo de infecciones futuras.

Para la obtención de dicha vacuna, es importante conocer cuáles son los componentes celulares de *Entamoeba histolytica* que son los responsables de inducir una respuesta inmune protectora. Hasta ahora los indicios sugieren que los componentes lisosomales y citoplásmicos que se unen a los anticuerpos de clase IgA sérica y secretoria son los que presentan una mejor respuesta protectora en los experimentos. Es muy importante la vía de administración de las vacunas, por lo que sería conveniente probar diversos tipos de ellas para poder elegir la más adecuada. Aun cuando la amibiasis es una enfermedad que puede prevenirse a través de mejorar los hábitos higiénicos y las medidas sanitarias⁷³, sin embargo, sería de gran utilidad obtener una vacuna eficaz y accesible a toda la población, o por lo menos a la más susceptible. Sería conveniente que, además de ser eficaz, su obtención se logre a través de un proceso que permita conseguir las cantidades requeridas y a bajo costo.

Para evitar o prevenir esta enfermedad, será necesario fortalecer las medidas encaminadas a evitar la diseminación fecal-oral, como el saneamiento ambiental, la purificación y protección del agua de uso humano, la higiene personal, la educación apropiada de los hábitos higiénicos y el control adecuado de basura e insectos. Para disminuir la morbilidad y la mortalidad, es conveniente administrar una terapéutica farmacológica apropiada a las personas infectadas. La identificación y el tratamiento de los portadores disminuiría la diseminación de quistes en el medio ambiente. Es obvio que, en el futuro, la inmunización podría contribuir a la prevención y control de esta enfermedad. Es importante mencionar aquí que, por otro lado, la nutrición es también un factor que contribuye a disminuir la severidad de la amibiasis; en este sentido es mucho lo que la sociedad en su conjunto debe hacer. Es evidente que, con el transcurso de los años, los esfuerzos realizados no han sido en vano. Recientemente, un estudio epidemiológico del estado actual de la amibiasis en

el Instituto Mexicano del Seguro Social, reveló que en la última década se ha reducido progresivamente la incidencia y la mortalidad de todas las formas clínicas que presenta la amebiasis invasora. Esta disminución se explica porque, en la segunda mitad de este siglo, se ha presentado un desarrollo social y económico en México que ha permitido mejorar las condiciones sanitarias y también que un mayor número de personas tengan acceso a los servicios de salud en nuestro país⁷³.

Sin embargo, es necesario que se realicen más investigaciones encaminadas a tener mayor conocimiento sobre el parásito y la enfermedad. Debemos contar con un diagnóstico eficaz y sencillo, así como con un tratamiento energético, rápido, amplio y barato. Las medidas preventivas necesarias para evitar este padecimiento sirven además para eliminar otras enfermedades infecciosas tan graves y letales como la amebiasis, y por si fuera poco servirá para elevar la calidad de vida de los seres humanos que en su mayoría habitan en las condiciones más pobres del planeta.

REFERENCIAS

- Gutiérrez G y Muñoz O. *Amebiasis: Infection and Disease by Entamoeba histolytica*, 1a. ed., pág. 173-184. CRC press, Boca Raton, 1990.
- Pérez-Tamayo R. *Amebiasis*. 1a. ed. 46-85. Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1986.
- Feachem RG, Bradley DJ, Garelick H y Mara DD. *Health of excreta and wastewater management*. 1a ed., págs. 337-347, John Willy & Sons, New York, 1986.
- Jackson TF, Sargeant PG, Visser PS, Gathiram V, Suparsad S y Anderson CB. *Entamoeba histolytica* naturally occurring infection in baboons. *Arch. Invest. Med. Méx.* 1990; 21 (supl. 1): 153-156.
- W.H.O. Expert Committee, *Amebiasis, Tech. Rep. Ser.* 1969; 421:1
- Imperato PJ. *A historical overview of amebiasis*. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1981; 57: 175-187.
- Tanimoto M, Sepúlveda B, Vázquez-Saavedra JA y Landa L. Lesiones producidas en el hígado del hámster por inoculación de *Entamoeba histolytica* cultivada en medio axénico. *Arch. Invest. Méd. Méx.* 1971; 2 (supl. 1): 275-284.
- Treviño García-Manzo N, Cruz de Lavin E, Tanimoto-Weki M. Estudio ultramicroscópico de la invasión de la mucosa del colon por *Entamoeba histolytica* en cultivo axénico. *Arch. Invest. Méd. Méx.* 1978; 9 (Supl. 1): 275-284.
- Navarro-García F, López-Revilla R, Tsutsumi V y Reyes JL. *Entamoeba histolytica* electrophysiologic and morphologic effects of trophozoite lysates on rabbit colon. *Exp. Parasitol* 1993; 77(2):162-169.
- Burchard GD, Prange G, Mirelman D. Interaction between trophozoites of *Entamoeba histolytica* and the human intestinal cell line HT-29 in presence o absence of leukocytes. *Parasitol Res* 1993; 79(2):140-145.
- Sepúlveda B., *Amebiasis: host-pathogen biology*. *Rev. Infect. Dis.* 1982;4:836-842.
- Mirelman D, Bracha R y Wexler A, Changes in isoenzyme patterns of a cloned culture of nonpathogenic *Entamoeba histolytica* during axenization. *Infect. Immun.* 1986;54:827-832.
- Treviño García-Manzo N. *Amebiasis: Infection and Disease by Entamoeba histolytica*, 1a. ed., págs. 192-206, CRC Press, Boca Raton, 1990.
- Ambrosius DK y Peña AR. *Patología de la amebiasis*. *Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx)*, 1986; 43:453-465.
- Gutiérrez G. Aspectos clínicos de la amebiasis invasora en niños. *Arch. Invest. Méd. Méx.* 1986; 2, (supl. 1):349-354.
- Giovagnoni A, Gabrielli O, Coppa GV, Paci E, Catassi C y Giorgi P. MRI appearances in amoebic granulomatous hepatitis: A case report. *Pediatric Radiol* 1993;23(7):536-537.
- Arellano J, Granados J, Pérez E, Félix C y Kretschmer RR. -Increased frequency of HLA. DR3 and complotype SC01 in Mexican mestizo patients with amoebic abscess of the liver. *Parasite Immunol.* 1991:13:23-29.
- Arellano J, Granados J, Frenk P, López-Osuna M, Santos I y Kretschmer RR. Increased frequency of HLA-DR3 in mexican mestizo pediatric patients with amebic liver abscess (ALA). *Arch. of Med. Res. (Méx)*. 1992;23,(2):269-270.
- Gomersall LN, Currie J, Jeffrey R. Amebiasis: a rare cause of cardiac tamponade. *Br Heart J* 1994;7(4):368-369.
- Felman YM. *Approaches to sexually transmitted amebiasis*. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1981;57:201-206.
- Brant H y Pérez-Tamayo R. *Human Pathology*. 1a ed. pág. 351-385, Prensa Médica Mexicana, México, 1970.
- Trissl D. Immunology of *Entamoeba histolytica* in human and animal hosts. *Reviews of Infectious Disease*. 1982; 4: 1154-1184.
- Pérez-Monfort R y Kretschmer RR. *Amebiasis: Infection and disease by Entamoeba histolytica*. 1a ed, pág. 77-87, CRC Press, Boca Raton, 1990.
- Lang J y Kennedy MT. Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of amebiasis. *J. Clin. Microbiol.* 1979;10:778-785.
- Agarwal SS, Sharma P, Das P, Ahmad J y Dutta GP. Microenzyme linked immunosorbent assay for serodiagnosis of amebiasis. *Indian J. Med. Res.* 1981;74:219-225.
- Gutiérrez G y Muñoz O. *Amebiasis: Infection and Disease by Entamoeba histolytica*. 1a ed., pág. 173-184, CRC Press, Boca Raton, 1990
- Sepúlveda y Martínez-Palomo. *Tropical and geographical medicine*. 1a ed., pág. 305-318. Mc Graw HiH, New York, 1984.
- Martínez García MC, Muñoz O, Garduño RG, Sánchez PM, Valadez SA, Palacios BO, Calderón SM, Isibasi AA, Gutiérrez G. Zimodemos patógenos y no patógenos de la *Entamoeba histolytica* en zonas rurales de México. Concordancia serológica. *Arch Invest Méd* 1990;21(supl. 1): 147-152.
- Sargeant PG y Williams JE. *Electrophoretic isoenzyme patterns of Entamoeba histolytica and Entamoeba coli*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1978; 72:164-166.
- Sargeant PG, Williams JE y Grene JA. *The differentiation of invasive and non-invasive Entamoeba histolytica by isoenzyme electrophoresis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1978;72:519-521.
- Sargeant PG y Williams JE. *Electrophoretic isoenzyme patterns of the pathogenic and non-pathogenic intestinal amoebae of man*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979; 73: 225-227.
- Sargeant PG, Williams JE, Kumate J y Jiménez E. *The epidemiology of Entamoeba histolytica in Mexico City. A pilot survey I*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1980;74: 653-656.
- Sargeant PG, Williams JE, Jackson TFHG and Sinjee AE. *A zymodeme study of Entamoeba histolytica in a group of South African school children*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982; 76: 401-402.
- Jackson TFHG, Gathiram V, Suparsad S y Anderson CA. *Stability of the zymodeme of Entamoeba histolytica in culture*. *Arch. Med. Res.* 1992;23,(2):71-80.
- Gathiram V y Jackson TF. *Pathogenic zymodemes of Entamoeba histolytica remain unchanged through their life-cycle*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 (6):806 807.
- Sargeant PG, Baveja UK, Nanda R y Anand BS. *Influence of geographical factors in the distribution of pathogenic zymodeme of Entamoeba histolytica identification of zymodeme XIV in Indian*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1984;78:96-101.
- Martínez-Palomo A. Las amibas: enemigos invisibles. *La Ciencia* 47, ed. 1a. pág. 30-46. Fondo de Cultura Económica Méx. 1987.
- Petri WA Jr, Jackson TF, Gathiram V, Kress K, Saffer LD, Snodgrass

- TL, Chapman MD, Keren Z y Mirelman D. Pathogenic and non-pathogenic strains of *Entamoeba histolytica* can be differentiated by monoclonal antibodies to galactose-specific adherence lectin. *Infect-Immun.* 1990;58(6):1802-1806.
39. Tannich E, Horstman RD, Knobloch J y Arnoid HH. *Genomic DNA differences between pathogenic and non-pathogenic isolates of Entamoeba histolytica*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989;86:5118-5122.
40. Clark CG y Diamond LS. Ribosomal RNA genes of pathogenic and non-pathogenic *Entamoeba histolytica* are distinct. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1991;49:297-302.
41. Srivastava M, Habibullah CM y Das SR. Isoenzyme pattern of clones of *Entamoeba histolytica*. *Indian J. Med. Res.* 1993;97:179-181.
42. Leippe AU y Muller-Eberhard HJ. The pore forming peptide of *Entamoeba histolytica*, the protozoan parasite causing human amoebiasis. *Toxicology* 1994;87(1-3):5-18.
43. Horstmann RD, Leippe M y Tannich E. Host tissue destruction by *Entamoeba histolytica* molecules mediating adhesion, cytolysis and proteolysis. *Mem. Inst. Oswaldo-Cruz.* 1992;87 (supl 5):57-60.
44. Guamer V. *Amebiasis infection and disease by Entamoeba histolytica*. 1a ed., págs. 221-235, CRC Press, Boca Raton, 1990.
45. Treviño García Manzo N, Ruiz de Chávez I y De la Torre M. Cambios morfológicos en el trofozoito de *Entamoeba histolytica* cultivada en medio axénico, bajo el efecto de drogas antiamebianas. Estudio con el microscopio electrónico. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)*, 1971;2 (supl 1): 187-198.
46. Pamba HO, Estambale BB, Chungue CN y Donno L. Comparative study of aminosalicylic acid, ethambutol and nifedipine, alone or in combination, in the treatment of intestinal amoebiasis in Kenya. *Eur-J. Clin. Pharmacol* 1990;39(4):353-357.
47. Andrews BJ y Bjorvatn B. Chemotherapy of *Entamoeba histolytica* studies *in vitro* with bastracin and its zinc salt. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994;88(1):98-100.
48. Cedillo-Rivera R. *Manual de Infectología Clínica*. 14a. ed., págs. 117-135, Méndez. México, 1994.
49. Trissi D. Immunology of *Entamoeba histolytica* in human and animal hosts. *Rev. Infect. Dis.* 1982;4:1154-1184.
50. O'Shea-Alvarez MS y Treviño García-Manzo N. Presencia de anticuerpos antiamebianos en secreciones de ileon, colon y materia fecal en pacientes con absceso hepático amibiano. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1985;16(4):401-410.
51. Cruz CR, Gil L, Cano F, Cáceres P y Pareja G. Breast-milk anti-*Escherichia coli* heatlabile toxin IgA antibodies protect against toxin-induced infantile diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1988;75:172-176.
52. O'Shea-Alvarez MS y Feria Velasco A. Demostración ultramicroscópica de antígenos de superficie en trofozoitos de *Entamoeba histolytica* I. Por inmunofluorescencia con IgG humana específica. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1974;5 (supl. 2): 307-314.
53. Feria Velasco A, O'Shea-Alvarez MS. Demostración ultramicroscópica de antígenos de superficie en trofozoitos de *Entamoeba histolytica* II Por técnicas inmunocitoquímicas de alta resolución. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1974;5-(supl. 2):315-324.
54. Kretschmer RR. *Amebiasis*. ed. 1a, pág. 95, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1986.
55. Kollantsch H, Stock C, Scheineir O, Stemberger H y Wiedermann G. Immune response in patients with amoebiasis: evaluation of IgG-subclasses. *Int. J. Med Microbiol.* 1990;272(4):535-539.
56. Ortiz-Ortiz L, Zamacona G., Sepúlveda B y Capin R. Cell mediated immunity in patients with amebic abscess of the liver. *Clin. Immunopathol* 1975;4:127-134.
57. Kretschmer RR. Immune phenomena in amoebiasis. *Surv Immunol. Res.* 1984;3:1-10.
58. Guerrant RL, Brush J, Ravdin JL, Sullivan JA y Mandele GL. Interaction between *Entamoeba histolytica* and human polymorphonuclear neutrophils. *J. Infect. Dis.* 1981;93:143.
59. Cox JC, Salata RA y Ravdin JL. The killing of virulent *Entamoeba histolytica* trophozoites by cytotoxic T-lymphocytes. *Clin. Res.* 1984;32:365A.
60. Lin JK, Keller K y Chadee K. *Entamoeba histolytica* proteins modulate the respiratory burst potential by murine macrophages. *Immunology.* 1993;78(2):291-297.
61. Tsutsumi V y Martínez-Palomo A. Inflammatory reaction in experimental hepatic amoebiasis. An structural study. *Am. J. Pathol.* 1988;130:112-119.
62. Pudifin DY, Duursman DJ, Gathiram V y Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin. Exp. Immunol.* 1994;97(1):48-51.
63. Sepúlveda B, Tanimoto-Weki M, Vázquez Saavedra JA y Landa L. Inducción antiamebiana en el hámster con antígeno obtenido de cultivos axénicos de *Entamoeba histolytica*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1971;2 (supl. 1):289-294.
64. Sharma A, Haq A, Siddiqui M y Ahmad S. Immunization of guinea-pigs against *Entamoeba histolytica* using glucan as an adjuvant. *Int. J. Immunopharmacol.* 1984;6:483-491.
65. Sharma A, Haq A, Ahmad S y Lederer E. Vaccination of rabbits against *Entamoeba histolytica* with aqueous suspensions of trehalose-dimycolate as the adjuvant. *Immun.* 1985; 48:634-637.
66. Sepúlveda B. Inducción de inmunidad antiamebiana en primates subhumanos con antígeno lisosomal de *Entamoeba histolytica*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1980;11 (supl.1): 245-246.
67. O'Shea-Alvarez MS, Argüello-López C, González-Robles A y Treviño-García Manzo N. Localización de antígenos de *Entamoeba histolytica* con IgA. *Arch. Invest. Méd. Méx.* 1990;21:141-144.
68. O'Shea-Alvarez MS, Treviño N y Argüello-López C. Antígenos de la superficie para *Entamoeba histolytica* que interaccionan con la IgA específica de suero inmune. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)*, 1987;18:229-233.
69. Grundy MS, Cartwright-Taylor L, Lundy L, Thors Cy Hult G. Antibodies against *Entamoeba histolytica* in human milk and serum in Kenya. *J. Clin. Microbiol.* 1983;17:1753-1758.
70. Islam A, Stoll BJ, Ljungstrom I, Biswas J, Nazrul H y Huldt G. *The prevalence of Entamoeba histolytica in lactating women and their infants in Bangladesh.* 1988; 82:99-102.
71. Walsh J y Martínez-Palomo A. *Amebiasis*, 1a ed., págs. 242-260. Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1986.
72. Ravdin JL, Shain DC y Kelsall BL. Antigenicity, immunogenicity and vaccine efficacy of the galactose-specific adherence protein of *Entamoeba histolytica*. *Vaccine.* 1993;11(2):241-246.
73. Treviño García-Manzo N, Escandón-Romero C, Escobedo de la Peña J, Hernández-Ramos J, Fierro-Hernández H. Amoebiasis in the epidemiologic transition in Mexico: Its mortality trends in Mexican Institute of Social Security. *Archiv. Med. Res.* 1994;25(4):393-399.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Alfredo Feria Velasco y al Dr. Emilio Castellanos Juárez su valiosa ayuda y comentarios en la revisión de este trabajo.