

31
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:
"FARMACOTERAPIA DE LA AMIBIASIS"

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
MARTHA ALICIA LIEVANO ALBORES

ASESOR: M. EN F.C.H. BEATRIZ DE J. MAYA MONROY

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO. 1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271687



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

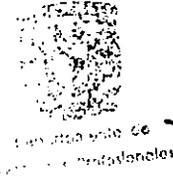
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y comunitaria:

" Farmacoterapia de la amibiasis "

que presenta la pasante: Martha Alicia Liévano Albores.

con número de cuenta: 8054829-8 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 27 de Enero de 1999

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I

Q.F.B.Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II

M.en F.C.H. Beatriz de J. Maya Monroy

IV

Q.F.B. Cecilia Hernandez Barba

**El principio de la sabiduría es el
temor de Jehová;
los insensatos desprecian la
sabiduría y la enseñanza.**

Prov. 1:7

**Mi eterna alabanza a Dios por darme el
privilegio de ser parte del pueblo
elegido; y por permitirme culminar
un objetivo más en mi vida.**

Con gratitud:

**A mi Padre, por haberme dado la vida y con ello la
oportunidad de alcanzar esta meta.**

**A mi Madre, por que su impulso y tenacidad
me han estimulado siempre.**

**A mi Tía Mélida, quien por su fuerza de voluntad inquebrantable
y capacidad de decisión, representa
para mi un ejemplo a seguir.**

Con mi amor y eterna gratitud:

A mi esposo, por que su incondicional apoyo, comprensión y confianza en mí lograron la realización de este objetivo.

**A mis hijos: Elisafat y Levi Emanuel, por ser mi fuente de inspiración y energía.
Por permitirme sustraerles parte de su tiempo para la realización de este trabajo.**

Mi sincero agradecimiento:

A mis hermanos: Alejandro, Roberto, Oscar,
David, Patricia, Irma y Maurita; por haber
creído que este momento llegaría.
Roberto, fuiste el ejemplo
académico a seguir...

A mi entrañable amigo Antonio Rodríguez Ramírez,
por que compartimos juntos el anhelo
por alcanzar este objetivo, por impulsarme
en esta etapa final; pero sobre todo
por que siempre creyó que lo lograría.

A Jorge Alonso Pérez Huerta, por su desinteresada
disponibilidad de tiempo para la realización
computacional de este trabajo.
A su esposa e hijos por cederme
parte de su tiempo.

Gracias , muchas gracias;

**Al Profr. Javier Martínez Jiménez,
Director de la Esc. Sec. Gral. No. 20,
los subdirectores,
Profr. Ramón Cruz Domínguez
y Profr. Marino Arzate Estrada
por las facilidades prestadas para
el uso de las instalaciones
y el equipo de cómputo.**

**A mis Profesores *Plus-Ultra*;
Marco Antonio Vega López y
Pablo Martínez Labat,
quienes me transmitieron sus enseñanzas
a la par que su energía y pasión
por las materias que me impartieron.**

INDICE

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	4
III. GENERALIDADES	5
3.1. PARASITISMO Y PARASITOS	5
3.2. PROTOZOARIOS PARÁSITOS	6
3.3. AMIBAS	7
3.3.1 Antecedentes	7
3.3.2 <i>Entamoeba histolytica</i>	10
- Taxonomía	10
- Etiología de la amibiasis	10
- Historia de la amibiasis	10
- Epidemiología	12
- Farmacoterapia	13
IV. DESARROLLO	18
4.1. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA BIOLOGIA DE LA <i>ENTAMOEBIA HISTOLYTICA</i>	18
4.1.1. Ciclo de vida	18
- Transmisión	19
- Manifestaciones clínicas	21
- Diagnóstico	25
4.1.2. Morfología	28
- Quistes	28
- Trofozoíto	30
- Núcleo y membrana nuclear	34
- Citoplasma	35
- Membrana plasmática	37
4.1.3. Patogenicidad	41
- Citopatogenicidad	41
4.1.4. Respuesta inmune en amibiasis	45

	Pág.
- Inmunidad celular	46
- Inmunidad humoral	48
- Moléculas ambientales inductoras de inmunidad	49
4.2. EPIDEMIOLOGIA	54
V. MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE AMIBIASIS	65
5.1 AMEBICIDAS DE ACCIÓN LUMINAL	70
5.1.1 Hidroxiquinolinas halogenadas	70
• Origen y química	70
• Usos terapéuticos	71
• Farmacocinética	72
• Mecanismos de acción	74
• Reacciones adversas	74
• Interacciones medicamentosas	76
• Contraindicaciones	76
• Formas farmacéuticas	76
• Vías de administración y dosis	77
• Indicaciones y plan terapéutico	78
5.1.2. Dicloracetamidas	79
• Origen y química	79
• Usos terapéuticos	79
• Farmacocinética	80
• Mecanismos de acción	80
• Reacciones adversas	80
• Interacciones medicamentosas	82
• Contraindicaciones	82
• Formas farmacéuticas	83
• Vías de administración y dosis	83
• Indicaciones y plan terapéutico	83

	Pág.
5.2. AMEBICIDAS DE ACCIÓN SISTÉMICA	84
5.2.1. Emetina	84
• Origen y química	84
• Usos terapéuticos	85
• Farmacocinética	87
• Mecanismos de acción	87
• Reacciones adversas	88
• Interacciones medicamentosas	89
• Contraindicaciones	89
• Formas farmacéuticas	90
• Vías de administración y dosis	90
• Indicaciones y plan terapéutico	91
5.2.2. Cloroquina	92
• Origen y química	92
• Usos terapéuticos	93
• Farmacocinética	95
• Mecanismos de acción	96
• Reacciones adversas	96
• Interacciones medicamentosas	97
• Contraindicaciones	97
• Formas farmacéuticas	98
• Vías de administración y dosis	98
• Indicaciones y plan terapéutico	98
5.3. AMEBICIDAS DE ACCIÓN SISTÉMICA Y LUMINAL	99
5.3.1. Metronidazol y ornidazol	99
• Origen y química	99
• Usos terapéuticos	99
• Farmacocinética	103
• Mecanismos de acción	106

	Pág.
• Reacciones adversas	106
• Interacciones medicamentosas	107
• Contraindicaciones	107
• Formas farmacéuticas	108
• Vías de administración y dosis	108
• Indicaciones y plan terapéutico	109
VI. DISCUSION	110
VII. CONCLUSIONES	118
VIII. PERSPECTIVAS	119
IX. BIBLIOGRAFIA	120

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Fig. 1 MORFOLOGIA COMPARADA DE LAS AMIBAS DEL HOMBRE Y PRESENTACION ESQUEMATICA DE SUS NUCLEOS	8
Fig. 2 CICLO DE VIDA DE <i>Entamoeba histolytica</i> .	19
Fig. 3 TRANSMISION DE LA AMIBIASIS	20
Fig. 4 INVASION INTESTINAL AMIBIANA	23
Fig. 5 LOCALIZACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE AMIBIASIS EXTRAINTESTINALES	25
Fig. 6 QUISTES DE <i>E. Histolytica</i>	29
Fig. 7 AMIBAS PATOGENAS EN CULTIVO	31
Fig. 8 UNA AMIBA FAGOCITANDO SIMULTANEAMENTE MEDIA DOCENA DE CELULAS EPITELIALES	33
Fig. 9 DOS AMIBAS DESPUES DE HABER ESTADO EN CONTACTO CON CONCAVALINA A.	39
Fig. 10 ELECTROFORESIS (SDS-PAGE) DE EXTRACTO TOTAL Y DE MEMBRANA PLASMATICA DE TROFOZOITOS DE <i>E. Histolytica</i> , CEPA HM1:IMSS.	51
Fig. 11-A INMUNODETECCION CON SUERO DE PACIENTES CON AHA SOBRE ANTIGENOS TOTALES DE <i>E. Histolytica</i> HM1:IMSS.	53

	Pág.
Fig. 11-B INMUNODETECCION CON SUERO DE PACIENTES CON AHA SOBRE MEMBRANAS PLASMATICAS DE <i>E. Histolytica</i> HM1:IMSS.	54
Fig. 12 FRECUENCIA DE AMIBIASIS EN RELACION A LOS CONTINENTES.	56
Fig. 13 SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Zonas geoeconómicas.	59
Fig. 14 SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Areas geomórficas.	60
Fig. 15-A SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Distribución por edad y por áreas geoeconómicas de la República Mexicana.	61
Fig. 15-B SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Distribución por edad en tres áreas de la cd. de México.	62
Fig. 16 CICLO VITAL DE <i>E. Histolytica</i> Y ACCION DE LOS FARMACOS AMEBICIDAS	67
Fig. 17. BIOTRANSFORMACION DE LAS HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS	73
Fig. 18. CASOS DE NEUROPATIA MIOLOOPTICA SUB AGUDA (SMON).	75
Fig. 19-A. ACCION AMEBICIDA DEL TECLOSAN.	81

	Pág.
Fig. 19-B. ACCION AMEBICIDA DEL TECLOSAN Y OTROS FARMACOS QUIMIOTERAPEUTICOS	82
Fig. 20-A. ACCION AMEBICIDA DE LA CLOROQUINA Y OTROS FARMACOS QUIMIOTERAPEUTICOS	94
Fig. 20-B FARMACOCINETICA DE LA CLOROQUINA	95
Fig. 21. BIOTRANSFORMACION DE LA CLOROQUINA.	96
Fig. 22 A y B. ACCION AMEBICIDA DE LOS NITROIMIDAZOLES	101
Fig. 23. BIOTRANSFORMACION DEL METRONIDAZOL	105

INDICE DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. CASOS ACUMULADOS POR ENTIDAD FEDERATIVA DE AMIBIASIS INVASIVA, NOTIFICADOS HASTA LA SEMANA 27 DE 1998.	64
Cuadro 2. PLAN DE TRATAMIENTO PARA AMIBIASIS	68
Cuadro 3. ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS FARMACOS AMEBICIDAS DE ELECCION Y ALTERNATIVOS.	69
Cuadro 4. FORMAS FARMACEUTICAS, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DE LAS HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS	77
Cuadro 5. FORMA FARMACEUTICA, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DEL TECLOSAN	83
Cuadro 6. FORMAS FARMACEUTICAS, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DE LOS NITROIMIDAZOLES	109

I. INTRODUCCION

La amibiasis es una enfermedad parasitaria de los seres humanos, producida por el protozooario *Entamoeba histolytica* (1); su sitio primario y más frecuente de infección es el intestino grueso, de donde puede diseminarse e invadir otros órganos (1).

La amibiasis se encuentra en todas las regiones del mundo, se padece tanto en países altamente industrializados como en los que se encuentran en vías de desarrollo (2). Es fundamentalmente un problema de ingeniería sanitaria: su prevalencia está favorecida sustancialmente por la mala nutrición e higiene deficiente de las poblaciones afectadas y la susceptibilidad del huésped. Por lo que es más abundante y más grave en ese sector mayoritario de la humanidad que vive dificultosamente, en medio de escasez, carencias y problemas de todo tipo (3).

Se calcula que están infectados por *Entamoeba histolytica* un 50% de los habitantes de países poco desarrollados, un 10% de toda la población mundial y un 1% de Estadounidenses (2). Esto arroja un número superior a 500 millones de personas infectadas por éste parásito a nivel mundial, de los cuales 45 millones desarrollan colitis amibiana o absceso hepático. En ésta misma escala global por lo menos 100,000 muertes anuales son atribuidas a amibiasis, ocupando el segundo lugar entre muertes por causa parasítica, atrás solamente de Malaria (7, 32).

En México, la infección amibiana se encuentra extendida en todo el país, en forma independiente del clima y predomina en los medios mal saneados y de bajo nivel socioeconómico (2, 3).

Dadas las condiciones económicas de nuestro país, la amibiasis se presenta con gran frecuencia y constituye un problema prioritario de salud.

En la actualidad, a pesar de los grandes avances en los estudios inmunológicos, aún no existe una prevención específica (vacunas) para la amibiasis, el único control posible es básicamente mediante la educación higiénica y el saneamiento ambiental: abastecimiento de agua potable, correcta eliminación de excreta y basura, higiene de alimentos y bebidas, control de la fauna transmisora, higiene personal y de la vivienda. En otras palabras, mejoramiento integral de las condiciones de vida. Sin embargo, dada la crisis económica actual con el consecuente mayor empobrecimiento de las mayorías, difícilmente es de esperarse éste mejoramiento integral, sino por el contrario, el nivel de vida de un amplio sector de la población es cada vez menor, reflejándose en una agudización del problema de la amibiasis.

Ante esto, el tratamiento farmacológico de la enfermedad crece en importancia, por ello en éste trabajo, realizamos una investigación bibliográfica que incluye, por un lado, un panorama general sobre el concepto de amibiasis, su patogenia, su importancia epidemiológica, una descripción de las lesiones características en los órganos más frecuentemente afectados, los factores de virulencia mejor caracterizados, sus formas de diagnóstico y control. Y por otro lado los métodos terapéuticos usuales en su tratamiento, destacando los fármacos amebicidas de elección, sus mecanismos de acción, la efectividad que se logra con ellos, etc., para mejorar la calidad de vida del paciente.

También se considera importante que tipo de terapias alternativas están en estudio o ya han sido probadas en forma experimental y cuales han sido sus resultados preliminares. Encontramos que existen varias posibilidades viables de terapias alternativas.

En forma general, en la actualidad están disponibles en el mercado una serie de fármacos capaces de producir la curación de la mayor parte de las formas de amibiasis.

Sin embargo, existe un alto índice de fracasos en el tratamiento, que según concluimos después de nuestra investigación, se puede atribuir a dos situaciones, principalmente:

- 1) Dificultad por parte de los médicos para interpretar los síntomas y diagnosticar, en forma confiable amibiasis en el paciente, lo cual da por resultado errores en dicho diagnóstico.
- 2) Un mal empleo de los fármacos amebicidas, ya sea por parte de los profesionales de la salud implicados en la terapia o por parte del paciente y sus familiares.

Las dos situaciones anteriores se presentan debido a que la amibiasis cursa con una muy diversa variedad de manifestaciones clínicas, lo cual hace necesario que el médico se apoye en otros profesionales de la salud y estudios epidemiológicos para basar su diagnóstico. Para el tratamiento el médico debe de tomar en cuenta: la fase de la enfermedad, el estado general del paciente, la práctica local y de manera muy relevante el costo de uno o varios periodos de medicación. Todo lo anterior basado, por supuesto en la identificación previa del parásito por personas experimentadas y con el conocimiento de las finas relaciones mutuas entre el parásito y el hospedero.

Con nuestra investigación, pretendemos aterrizar a un análisis de datos publicados sobre el parásito, el hospedero y los fármacos amebicidas, tratando de establecer la importancia que tiene en el diagnóstico y tratamiento de la amibiasis el conocimiento de la biología molecular del parásito. Lo cual puede contribuir a una disminución significativa de los errores en el diagnóstico con un consecuente mayor éxito en el tratamiento.

II. OBJETIVOS

1. Recopilar los esquemas terapéuticos de elección y alternativos usados en pacientes con amibiasis.
2. Realizar una revisión de los aspectos más importantes de la biología de la *Entamoeba histolytica*.
3. Conocer los aspectos epidemiológicos más relevantes de la amibiasis en México.
4. Establecer la importancia que tiene en el diagnóstico y farmacoterapia de la amibiasis el conocimiento de la epidemiología y biología del parásito.

III. GENERALIDADES

3.1 PARASITISMO Y PARASITOS (4)

La parasitología estudia a los organismos llamados parásitos que habitan temporal o permanentemente, sobre o dentro, y a expensas de otros organismos vivos (huéspedes) con los cuales interaccionan.

En la simbiosis hay una asociación permanente de dos organismos que no pueden existir independientemente. En el mutualismo, ambos organismos son beneficiados y en el comensalismo una de las partes es beneficiada y la otra no.

El término parásito es aplicado al organismo que se asienta en el hospedero y se alimenta del mismo, obteniendo y recibiendo todo el beneficio de la asociación.

El hospedero puede o no sufrir desordenes orgánicos o funcionales causados por el parásito. Un ectoparásito vive fuera (infestación) y un endoparásito vive dentro del hospedero (infección). Un parásito es facultativo cuando puede tener una existencia libre o parasítica, y obligado cuando reside permanentemente y es totalmente dependiente del hospedero. Un parásito es incidental cuando se establece en un hospedero en el cual no vive ordinariamente. Un parásito temporal es libre parte de su existencia y recurre a su hospedero intermitentemente para obtener alimento. Un parásito permanente se asienta sobre o dentro del hospedero en su madurez o su vida entera. Un parásito causa daño por sus actividades mecánicas, traumáticas o tóxicas. Un parásito coprozoico es una especie foránea que pasa a través del tracto alimentario sin infectar al hospedero.

La transmisión de parásitos incluye tres factores: 1) Una fuente de infección, 2) Un modo de transmisión, y 3) La presencia de un hospedero susceptible. El efecto combinado de estos factores determina la prevalencia del parásito en un tiempo y lugar

determinados. La incidencia de las infecciones por parásitos en humanos se incrementa cuando las condiciones ambientales favorecen la existencia extracorpórea del parásito y por la carencia de higiene y saneamiento en las comunidades.

3.2 PROTOZOARIOS PARASITOS.

Los protozoarios son organismos unicelulares que viven aislados o en colonias. Cada protozoario es una unidad completa capaz de llevar a cabo todas sus funciones, tal como un organismo superior que contiene diversos tipos de células especializadas. La mayoría de los protozoarios son de vida libre, pero algunos se han adaptado para vivir en algún hospedero. Sus órganos de locomoción son prolongaciones del ectoplasma conocidos como pseudópodos (formas temporales) cilios, flagelos y membranas ondulantes (formas permanentes) (5). Los protozoarios se alimentan por englobamiento hacia su interior de partículas sólidas (fagocitosis) formando "vacuolas alimenticias" y también por absorción. Ciertos parásitos que son activos en un estado, disminuyen su actividad cuando se encierran en si mismos en una pared resistente y dura y forman el llamado quiste (6). La pared del quiste es una cubierta ectoplasmática.

El endoplasma granular contiene uno o varios núcleos. Pueden contener también vacuolas alimenticias, vacuolas de reserva, partículas del exterior, vacuolas contráctiles (que regulan la presión osmótica y eliminan el material de desecho) y cuerpos cromatoides. La membrana nuclear engloba un retículo fino y cromatina concentrada en pequeñas masas (5).

Los modos de reproducción de los protozoarios son muy diversos e incluyen la fisión binaria, la multiplicación sexual y asexual (6).

3.3. AMIBAS

3.3.1 Antecedentes.

Las amibas son protozoarios entre los cuales están incluidas muchas especies de vida libre que son probablemente las formas animales más primitivas (5).

Las siete especies de amibas parásitas del hombre son 1- *Entamoeba histolytica*, 2- *Entamoeba coli*, 3- *Entamoeba gingivalis*, 4- *Dientamoeba fragilis*, 5- *Endolimax nana*, 6- *Iodamoeba butschlii*, 7- *Entamoeba dispar*. Todas viven en el intestino grueso excepto *E. gingivalis*, que habita en la boca. Sólo una especie, la *E. histolytica* es patógena para los humanos.

Ciertos protozoarios de vida libre (*Naegleria* y *Acanthamoeba* spp.) Son parásitos accidentales de humanos. *D. fragilis* no es patógena.

Entamoeba polecki es un parásito del cerdo raramente incidental en el hombre y que puede tener vida libre como *Entamoeba moshkovskii* (5).

Su importancia es desde el punto de vista epidemiológico, pues se transmiten de manera similar a las patógenas y debido a sus semejanzas morfológicas pueden confundirse (fig.1) con *Entamoeba histolytica*. La clasificación de las especies del género *Entamoeba* está basada en el número de núcleos en sus quistes maduros (que pueden ser 1, 4, 8). *E. coli* pertenece al grupo con ocho núcleos y *E. polecki* al grupo con un sólo núcleo. En el grupo con quistes tetranucleados, *E. histolytica* puede ser diferenciada de *E. harmani* por el diámetro del quiste que tiene menos de 10 μm por lo que se le ha denominado también "raza enana".

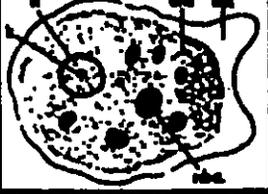
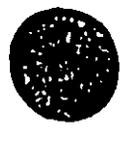
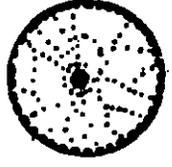
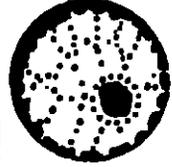
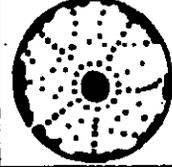
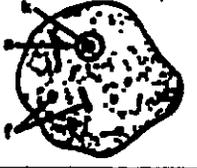
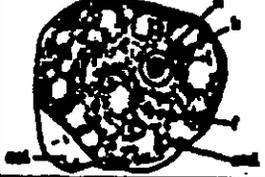
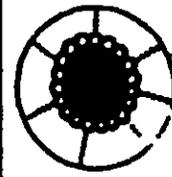
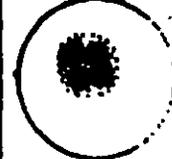
	TROFOZOITO	QUISTE	NUCLEO
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Fig. 1 MORFOLOGIA COMPARADA DE LAS AMIBAS DEL HOMBRE Y PRESENTACION ESQUEMATICA DE SUS NUCLEOS. Trofozoitos y quistes de 1) *E. histolytica*, 2) *E. coli*, 3) *E. gingivalis*, 4) *Endolimax nana*, 5) *Iodamoeba butschlii*, 6) *Dientamoeba fragilis* (5).

Es un hecho que muchas personas infectadas con *E. histolytica* nunca desarrollan síntomas y que la infección cede espontáneamente. Esto fue interpretado por muchos trabajadores de la salud como indicador de la variable virulenta del parásito. Sin embargo, en 1925 Emile Brumpt, sugirió una explicación alternativa. Esta era que, existían dos especies: una especie capaz de causar enfermedades invasoras y otra que no causaba enfermedad. A esta última la llamó *E. dispar*, la hipótesis de Brumpt fue descartada por otros expertos (7).

En los años 70's, algunos datos acumulados sirvieron para apoyar la hipótesis de Brumpt sobre la existencia de dos organismos diferenciados dentro de lo que se denominaba *E. histolytica*.(8). Los datos bioquímicos, inmunológicos y genéticos continuaron acumulando evidencia y en 1993 se publicó una nueva descripción formal de *E. histolytica*, separándola de la forma *E. dispar*. La *E. histolytica* puede causar enfermedad invasora intestinal y extraintestinal, mientras que la *E. dispar* no (9).

Debido a que no existen diferencias morfológicas entre *E. histolytica* y *E. dispar*, no se pueden diferenciar con una simple observación, por ello el uso de métodos bioquímicos, inmunológicos y genéticos para confirmar que existen dos especies diferenciadas de *Entamoeba* ha constituido el más reciente e importante logro en el campo de la investigación en amibiasis y dió por terminada la controversia que desde 1925 se inició con Brumpt.

3.3.2 *Entamoeba histolytica*

Taxonomía

La *Entamoeba histolytica* se ubica taxonómicamente en el subreino *Protozoa*, *phylum Matigospora*, *subphylum Sarcodina*, superclase *Rhizopoda*, clase *Lobosea*, familia *Endamobidae*, género *Entamoeba* y especie *histolytica* (10).

Etiología de la amibiasis

Es el agente etiológico de la amibiasis, una enfermedad parasitaria de los seres humanos. Todas las formas de amibiasis pueden incluirse en dos grupos: amibiasis intestinal y extraintestinal. En el primero se incluyen los casos de portadores asintomáticos y los de disentería crónica y aguda. La amibiasis intestinal aguda y la extraintestinal se consideran como amibiasis invasora. Esta última puede localizarse en cualquier órgano fuera del intestino, aunque el hígado es el más frecuentemente afectado (1).

Historia

El conocimiento de la amibiasis se inició hace apenas poco más de 100 años, sin embargo, los estragos que causa la amiba en el ser humano, particularmente en el hígado bajo la forma del llamado absceso hepático, generalmente de fatal evolución a menos que sea tratado adecuadamente, ya eran bien conocidos desde hace varios siglos por los mexicanos; sobre todo por los habitantes de la capital del país. En una publicación de Fornier en 1956 Fernández del Castillo relata la llegada en 1611 de don fray García Guerra, arzobispo de México y virrey de la Nueva España, quien falleció poco tiempo después de llegar a México. El sevillano Mateo Alemán hizo un recuento detallado del mal del virrey en el que relata lo que hoy se conoce como la patología del Absceso Hepático Amibiano. Durante el siglo XVIII el absceso hepático muy

probablemente Amibiano siguió haciendo estragos entre la población de la ciudad de México, a tal grado que en 1790, el real tribunal del protomedicato, para celebrar la coronación de Carlos IV, rey de España convocó a todos los facultativos a un concurso sobre las "obstrucciones inflamatorias del hígado... horrorosa y tenacísima enfermedad que de algunos años a esta parte se experimenta". Se presentaron once disertaciones al respecto, de las cuales fueron escogidas dos, ambas al igual que Mateo Aleman aportaron datos cada vez más completos sobre el absceso hepático. En el siglo XIX el tratamiento quirúrgico del absceso hepático recibió gran impulso en México gracias a la labor del doctor Miguel Jiménez, quién inició la punción y canalización del absceso hepático como forma eficaz de terapéutica, con lo cual obtuvo apreciable reducción de la mortalidad por ese padecimiento.

En este mismo siglo, en 1875 el descubrimiento del agente causal de la amibiasis que inició la historia del conocimiento científico de esta infección, considerada propia de los países cálidos se realizó en una región muy lejana de la franja tropical. Fue el médico ruso Fedor Aleksandrovich Lesh quién describió en forma extraordinaria la apariencia microscópica de las amibas encontradas en las heces de un paciente con disentería y produjo lesiones intestinales experimentales en perros.

Sin embargo, la asociación del parásito con la disentería no fue establecida sino hasta las investigaciones del científico Kartulis en Egipto quién también encontró amibas en pacientes con disentería en 1887. En 1890 el canadiense William Osler hizo la descripción del primer caso de absceso hepático estudiado en América en el que encontraron abundantes amibas. En 1901 sus discípulos Councilman, médico norteamericano y Lafleurg, canadiense, probaron la etiología amibiana en los abscesos hepáticos. Finalmente en 1913 Walker y Sellards establecieron definitivamente la patogenicidad de *E. histolytica* cuando hallaron quistes en pacientes y reprodujeron la enfermedad en voluntarios Filipinos recluidos en la prisión de Bibliod.

En el presente siglo, especialmente a lo largo de las tres últimas décadas, un numeroso grupo de investigadores mexicanos (médicos, químicos, farmacéuticos, patólogos, inmunólogos, epidemiólogos, biólogos celulares y moleculares) han impulsado con gran vigor el estudio de la amibiasis, gracias a la destacada labor de promoción y coordinación que realizó el doctor Bernardo Sepúlveda y el doctor Luis Landa al crear el centro de Estudios sobre Amibiasis.

Epidemiología

La amibiasis se encuentra en todas las regiones del globo terrestre actualmente se considera como una parasitosis cosmopolita. La enfermedad está claramente relacionada con la carencia de servicios sanitarios y el status socioeconómico y no con el clima como lo describen algunos viejos tratados de medicina tropical (2).

Prácticamente todos los estudios epidemiológicos relacionados con amibiasis que se han practicado en México son de naturaleza descriptiva y han revelado que es endémica en todo el país, pero sin relación con el clima y sin una clara variación estacional. Los factores de riesgo hasta ahora encontrados son de tipo ambiental, fundamentalmente la forma de abastecimiento de agua potable, la de eliminación de excreta y basura, la higiene de los alimentos el hacinamiento y la escolaridad (3).

La notificación de casos de amibiasis en México como en casi todos los países, adolece de serias deficiencias. Las características de esas deficiencias han variado con el tiempo, pero en la época actual el problema fundamental consiste en el establecimiento del diagnóstico de amibiasis de manera errónea en un número elevado de casos. Debido a la imposibilidad de practicar exámenes de laboratorio en todos los pacientes en que se sospecha amibiasis o a la mala calidad de los mismos. En éste sentido, aún hay serias deficiencias ya que se requiere de un examen cuidadoso al microscopio de luz de las materias fecales de los individuos potencialmente infectados. Son pocos los laboratorios clínicos que cuentan con la experiencia, la disciplina, el

equipo y el tiempo requerido para hacer esas indagaciones microscópicas. En estas circunstancias, la tendencia es establecer el diagnóstico de amibiasis en una proporción muy elevada de casos de disentería o de diarrea con sangre (3).

Se han realizado diversos estudios para investigar la frecuencia de la amibiasis en sujetos con diarrea aguda y se han podido establecer conclusiones definitivas al respecto. El absceso hepático amibiano representa un índice más confiable pues el diagnóstico se establece en general con mayor precisión, sobre todo en el medio hospitalario a donde ocurre una proporción importante de los casos de el medio urbano.

Como menciono anteriormente, los estudios epidemiológicos realizados en México al igual que en otras partes del mundo son de naturaleza fundamentalmente descriptiva y sólo han permitido establecer algunos factores de riesgo de tipo ambiental pero básicamente se desconocen los relacionados con el agente patógeno y con el hospedero a pesar de que el estudio de la biología del parásito actualmente ha tenido grandes avances.

Farmacoterapia

El tratamiento de la enfermedad producida por *E. histolytica*, es usualmente farmacológico, aunque en algunas circunstancias (amibiasis extraintestinal) se recurre a métodos quirúrgicos para salvar la vida del paciente. La terapéutica anti-amibiana cuanta con diversos fármacos, todos ellos actúan contra los trofozoítos y son incapaces de penetrar la pared de los quistes. En los casos de amibiasis intestinal, en los cuales existen quistes, la desaparición de estos después de un tratamiento, se debe al ataque de los fármacos sobre las formas trofozoíticas que los originan y no por acción directa contra ellos (11).

La farmacoterapia actual de la amibiasis va dirigida a aliviar los síntomas, reponer la pérdida de líquidos, electrolitos y sangre y a erradicar al microorganismo causal. Como las amibas pueden encontrarse en diferentes sitios dependiendo de la forma de amibiasis que se esté presentando (en la luz intestinal, en la pared intestinal o fuera del intestino), la mayor parte de los amebicidas no son eficaces en todas las localizaciones ni usándolo por separado, por ello, para obtener el éxito en la farmacoterapia, con frecuencia los médicos acuden a una combinación de fármacos, esto es hasta la fecha, no existe un medicamento único que pueda curar a todos los pacientes con amibiasis.

Los fármacos amebicidas disponibles, se dividen en tres grupos, atendiendo a su lugar de acción:

- 1) Amebicidas intraluminales.- son los que actúan por contacto directo con los trofozoítos que habitan en la luz intestinal, pero son ineficaces contra las amibas tisulares.
- 2) Amebicidas tisulares.- son los que actúan sobre los microorganismos en la pared intestinal u otros tejidos pero no en amibas en la luz intestinal.
- 3) Amebicidas intraluminales y tisulares.- actúan en trofozoítos que habitan la luz intestinal como los que se encuentran en pared u otros tejidos.

El metronidazol se considera un fármaco único porque es eficaz tanto en la luz como en la pared del intestino y otros tejidos. Sin embargo, como ya se mencionó antes, no existe un fármaco que sea capaz de curar todos los tipos de amibiasis, en el caso del metronidazol se ha observado que cuando se utiliza sólo para infecciones intestinales, no es suficiente como amebicida luminal, ya que no se curan hasta el 50% de las infecciones (12).

El ensayo del metronidazol como amebicida, se consideró como el progreso más notable, en el tratamiento de las infecciones por protozoarios.

Fue C. Cosar (13), quien en 1961, señaló que el metronidazol, era un medicamento útil contra *Entamoeba histolytica*. En 1974 Elsdon-Dew, impresionado por su eficacia, afirmó que había surgido una nueva era en el tratamiento de la amibiasis(14).

Existe en el mercado una muy variable cantidad de fármacos amebicidas, pero ninguno de ellos está exento de producir efectos tóxicos indeseables, que obligan a muchos pacientes a interrumpir su administración.

Los fármacos de elección para el tratamiento de la amibiasis más importante son: Emetina y metronidazol. La efectividad de ambos excede en 90% de los casos tratados cuando se diagnostican a tiempo y son administrados en dosis adecuadas(15).

En el tratamiento de la amibiasis intestinal, se han utilizado amebicidas de acción luminal, como las quinoleínas, la quinfamida, la etofamida y nimorazol, con curación clínica y parasitaria de 90 al 100% (16). También se han ensayado derivados nitroimidazólicos como el tinidazol, el ornidazol, el secnidazol, el flunidazol, el ronidazol, el dimetridazol, el satranidazol, la nitrimidazina, el panidazol y otros que se han estudiado *in vitro* e *in vivo*, con resultados terapéuticos similares (17).

Uno de los estudios *in vitro* más recientes con nuevos fármacos amebicidas fue realizado por Andrews y Bjorvatn quienes aislaron 21 cepas de *E. histolytica* de diferentes localidades geográficas, en las que se probaron su sensibilidad a bactracin y bactracin zinc. Los resultados indicaron que estas cepas fueron 13 veces más sensibles a bactracin zinc que a bactracin. Por ello los autores lo recomendaron como un tratamiento alternativo no tóxico en el manejo de la amibiasis luminal (18).

En cuanto a la amibiasis extraintestinal, específicamente el absceso hepático amibiano, la primera y casi exclusiva opción para obtener curación completa es el metronidazol, aunque en casos de extrema gravedad se acostumbra asociarlo con la

dehidroemetina para aumentar la eficacia terapéutica. La cirugía que fue el procedimiento de elección desde finales de siglo XVIII hasta 1968, así como la punción evacuadora y la canalización abierta, solo son indicados en aquellos casos en la que no hay respuesta al tratamiento farmacológico o se presentan complicaciones (19). Los antimicrobianos, que se usaban de manera indiscriminada por que se tenía la creencia de que el material necrótico se encontraba contaminado con otros microorganismos, tampoco se indica como parte del tratamiento, porque se demostró que dicho material era estéril, sin bacterias agregadas. Estos estudios fueron realizados bajo normas estrictas de antisépsia (20).

Otra alternativa terapéutica que a principios de siglo tuvo gran auge fue el descubrimiento de propiedades terapéuticas de ciertas plantas sobre amibiasis intestinal (21). Sin embargo, con el advenimiento de la emetina en 1912 y otros como estibufen, melarsuprol y quinofon empleados hasta 1950 (22), o atebriina, enterovioformo, tecluzan ditiazanina, empleados hasta 1970 (22), el interés por la actividad amebicida de las plantas decayó. A principios de los '80s las plantas han sido retomadas como posibilidad de terapéutica antiamebiana, en 1982 Gillin y Reiner (23), reportaron 3 compuestos aislados de *Castela texana* (chaparro amargoso), uno de ellos con actividad inhibitoria del crecimiento amebiano, con una potencia comparada a la obtenida con fármacos antiamebianos de uso clínico. Estos resultados fueron comprobados en 1983 y 1986 por dos grupos de investigadores (24, 21).

Reportes actuales indican que los extractos de plantas con actividad amebicida representan una alternativa real para el tratamiento de la amibiasis. Por ejemplo en 1995 Di-Stasi reportó (25) una lista de compuestos antiamebicos extraídos de plantas, en ese mismo año Sohni y col. publicaron su investigación sobre la actividad amebicida in vitro de un extracto crudo de *terminalia chebula* con una efectividad de 90% (26). En 1996 Ghoshal y col. demostraron la actividad amebicida de los frutos de *piper longum* (27). Estos estudios abren una alternativa en la investigación de nuevos compuestos con actividad amebicida, derivados de plantas medicinales.

La investigación de nuevos amebicidas no ha cesado, y la tendencia actual es buscar nuevos medicamentos con poder antiambiano, que actúen y no tengan efectos secundarios a corto plazo, con un costo accesible a la población afectada. Por ello, un campo de investigación potencialmente fértil es la investigación de mejores fármacos utilizando los recientes conocimientos sobre la biología del parásito, diseñando fármacos que interfieran con alguna vía metabólica del parásito, no presente en el hospedero.

Lo anterior cobra mayor importancia, si consideramos que el desarrollo de una medida de profilaxis como sería el desarrollo de una vacuna eficaz, por el momento se encuentra en etapa experimental. Para la obtención de una vacuna, es necesario conocer cuales son los componentes celulares de *E. histolytica* que son los responsables de inducir una respuesta inmune protectora.

Durante los últimos años se han realizados diversos intentos mediante el empleo de diferentes tipos de antígenos ambientales, administrados en varias especies animales (28, 29, 30 y 31), tentativas que por desgracia no han tenido, aún el resultado deseado. Mientras estos intentos no cristalicen, la farmacoterapia continuara siendo la única posibilidad de curación de los 500 millones de personas infectadas con *E. histolytica*.

IV. DESARROLLO

4.1 ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA BIOLOGIA DE LA *ENTAMOEBIA HISTOLYTICA*.

4.1.1 Ciclo de vida.

El ciclo de vida de *E. histolytica* consta de dos estados principales llamados quiste y trofozoito, con algunos estados intermedios. El quiste es la forma infectante, iniciándose el ciclo de vida al ser ingerido con los alimentos o a través de objetos contaminados. Cuando el quiste alcanza el intestino, duplica los núcleos, el volumen citoplasmático aumenta y se divide en tantas células como núcleos existen; éste es el estadio de metaquiste. Las pequeñas amibas alcanzan el intestino distal, aumentan de tamaño y se convierten en trofozoito. Los trofozoítos descienden hasta el cólon en donde pueden establecerse y colonizar la mucosa, multiplicarse por fisión binaria y enquistarse produciendo quistes tetranucleados; éstos son excretados en las heces iniciándose nuevamente el ciclo al ser ingeridos (32) (Fig. 2).

Entamoeba histolytica

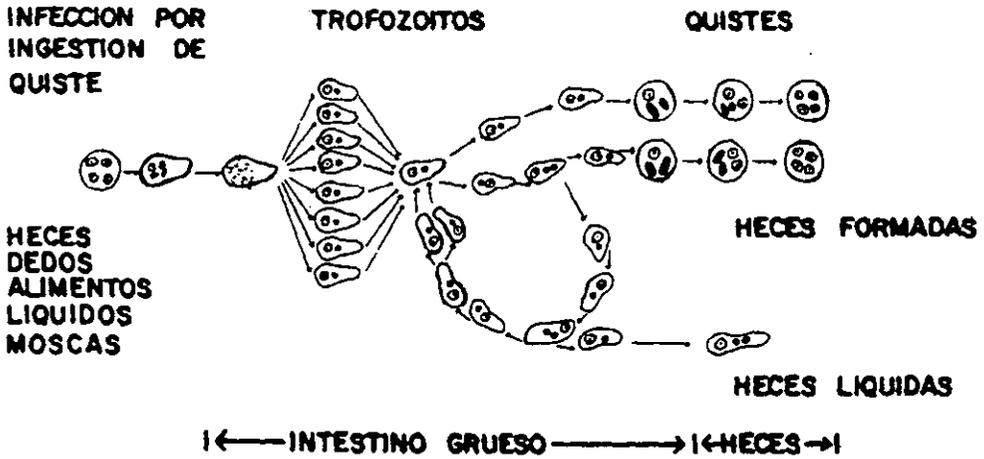


Fig. 2 CICLO DE VIDA DE *Entamoeba histolytica* (5).

Transmisión

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 cuadrinucleada que se divide y da lugar a ocho 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 infección. Un factor importante en la constante infección al ser humano es el fecalismo a ras del suelo y la inadecuada disposición de sus excretas, que de una manera u otra contaminan el agua y los alimentos de consumo humano (33) (fig. 3).

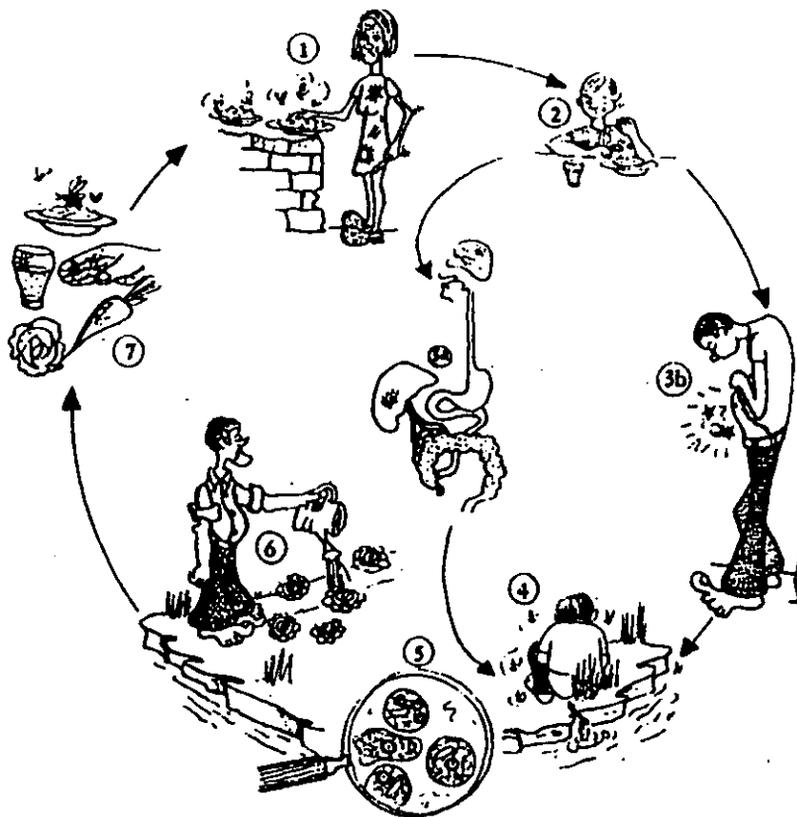


Fig. 3 TRANSMISION DE LA AMIBIASIS: 1) Los portadores de quistes son la fuente de infecci3n, 2) los quistes entran por v3a oral, 3) la amibiasis puede ser intestinal o extraintestinal, 4) el paciente con amibiasis intestinal elimina los par3sitos con las materias fecales, 5) los trofozoitos son destruidos en el medio ambiente, los quistes resisten, 6-7) los quistes contaminan agua, hortalizas, manos, moscas, etc. (11)

La infecci3n por *Entamoeba histolytica* var3a considerablemente. Esta variaci3n depende del par3sito, del hu3sped y del medio ambiente, y son diversos los factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. Uno de los factores m3s importantes es la patogenicidad de las amibas infectantes. En caso de ser pat3genas, su establecimiento en el hu3sped depende del grado de virulencia y del tama1o del in3culo (33).

Entre los factores relacionados con el huésped, se puede mencionar la edad. Se sabe, por ejemplo, que los niños presentan con mayor frecuencia la amibiasis 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 mujeres (34). La amibiasis, en general, es más severa en las personas mal nutridas y en los individuos inmunodeprimidos (33).

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 (33, 35). 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 amibas (36). Estos hallazgos sugieren que la existencia de otros microorganismos en el medio ambiente, pudiera intervenir en la patogenicidad de *E. 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 transmiten (33).

Manifestaciones clínicas

Cuando el protozooario *E. histolytica* se mantiene en la luz del intestino como comensal, dá origen a la amibiasis asintomática o luminal. Bajo condiciones aún desconocidas, el parásito produce la amibiasis invasiva por invasión de la mucosa

provocando lesiones intestinales, diarrea alternada con períodos de constipación, que puede estar acompañada de cólicos, meteorismos y en ocasiones mareos y vómitos. Las lesiones producidas se localizan más frecuentemente en el cólon, preferencialmente a nivel de ciego o recto sigmoides. Aunque también se pueden encontrar en Íleon terminal, produciendo pequeñas úlceras en la mucosa, que algunas veces sanan espontáneamente y en otros casos llegan a confluir y perforar las capas intestinales más profundas (11) (fig. 4).

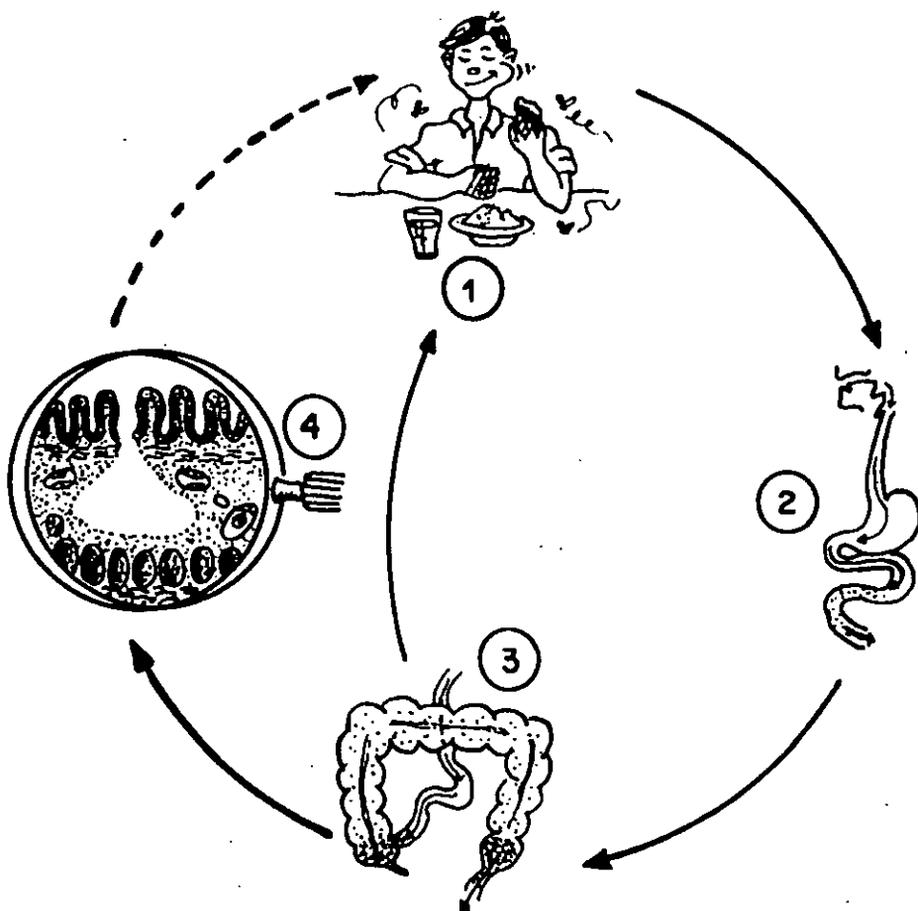


Fig. 4 INVASION INTESTINAL AMIBIANA. 1) Infección por vía oral, 2) paso de los quistes al intestino, 3) llegada de los trofozoítos al colon, 4) producción de úlcera en botón de camisa. (11)

A la invasión de tejido no intestinal por trofozoítos, se le llama amibiasis extraintestinal y ocurre en forma secundaria a la ulceración intestinal. La diseminación de los trofozoítos por vía linfática es poco frecuente, lo común es que se extienda por vía hematógica, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado, debido a

que recibe la sangre colectada por las venas mesentéricas que confluyen en la vena porta (37).

Aunque con baja frecuencia, la amibiasis hepática puede diseminarse a otros órganos como a pulmones, cerebro y piel, ya sea por extensión directa a través del diafragma en la infección pulmonar, por vía hematogéna en la infección cerebral o por contigüedad a partir del drenaje de lesiones hepáticas, rectales y/o anales en la infección a piel (11) (fig. 5).

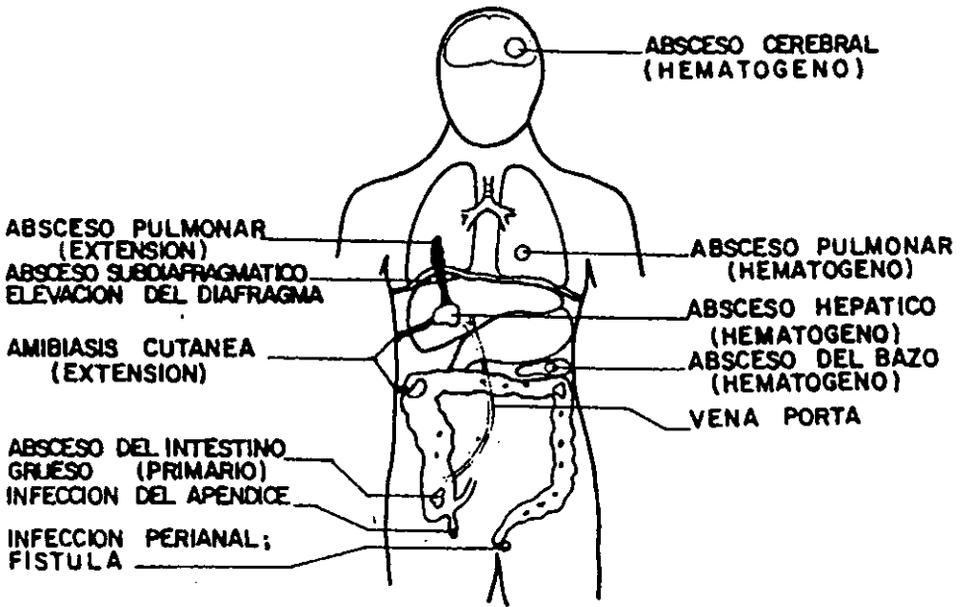


Fig. 5 LOCALIZACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE AMIBIASIS EXTRAINTESTINALES (4)

Diagnóstico

El diagnóstico de la amibiasis intestinal se puede realizar por varios procedimientos, pero en la práctica médica, por desgracia, de manera cotidiana, solo se basa en los datos clínicos y algunas veces por la presencia de las amibas en las heces. Esto ha llevado a un problema fundamental en la amibiasis actual: el diagnóstico de manera errónea en un número elevado de casos.

Por ello, el diagnóstico de la amibiasis intestinal requiere de la diferenciación de otros padecimientos intestinales como la bruselosis del colon y la colitis ulcerativa ideopática. Mientras que la forma de colitis fulminante debe ser diferenciada de la shigellosis e infecciones con *Escherichia coli*, *vibrio cólera*, *campilobacter spp* y *salmonella spp* (38). Se debe diferenciar de otras parasitosis que pueden causar síndrome disentérico, como tricocefalosis, balantidiasis y esquistosomiasis.

El ameboma, también puede confundirse con el carcinoma de colon o una enfermedad granulomatosa (38).

El examen de laboratorio se basa principalmente en detectar la presencia de trofozoitos y quistes de *E. histolytica* en las evacuaciones o tejidos del paciente ya sea por microscopía o por cultivo (38).

La identificación microscópica depende de la buena recolección del material y su examen inmediato en frotis o cortes cuidadosamente preparados. No siempre es fácil el diagnóstico; requiere de exámenes repetidos, especialmente en los casos crónicos. El resultado puede ser negativo por la aplicación de una mala técnica, una búsqueda insuficiente, la confusión de *E. histolytica* con otros protozoarios, células o artificios (5), o, por la confusión de los quistes con los de otras especies. Además, requiere de personal técnico con suficiente experiencia, con el que se cuenta en forma reducida. Por ello, el resultado negativo no descarta la posibilidad de amibiasis

intestinal aguda o extraintestinal, que son las formas clínicas más graves, y en las que pueden no existir quistes en las heces (39).

El primer paso es el examen microscópico de las heces formadas en preparaciones con solución salina y yodo, en busca de los quistes amibianos, los métodos de concentración como el de formalina-éter, sulfato de zinc o merthiolate-yodo-formol aumentan de dos a tres veces el rendimiento del examen (38). En el caso de amibiasis aguda con heces líquidas, es recomendable un examen por preparación en fresco (frotis directos) o un examen en solución salina, en busca de trofozoitos hematófagos móviles. Añadiendo un colorante como el azul de metileno, destaca más los detalles nucleares y se reduce al mínimo la posibilidad de confundir los leucocitos fecales con trofozoítos amibianos. Si hay que demorar el examen de las heces , puede refrigerarse una parte de la muestra por unas cuantas horas a 4° C. o colocarlas en alcohol polivinílico y formalina al 10% (38). La identificación definitiva de *E. histolytica* requiere el examen de portaobjetos con tinsiones permanentes y preparados con muestras conservadas en alcohol polivinílico. Para distinguir *E. harmanni* de su congénere más grande es necesario un ocular micrométrico (38). Pueden ser necesarias de 4 a 6 muestras de heces para establecer el diagnóstico. Si es posible las heces deben de examinarse antes de administrar antimicrobianos, antidiarréicos o antiácidos, pues todos estos fármacos pueden interferir en el aislamiento de las amibas. Igualmente, los enemas y las técnicas radiológicas con sulfato de bario deben posponerse hasta despues de concluída una concienzuda búsqueda de *E. histolytica* (38).

Existen otras técnicas no microscópicas de identificación de *E. histolytica* en las heces, como los análisis de inmunofluorescencia y de inmunoabsorción por enzimas, para detectar antígenos de trofozoítos, de quistes o de ambos. En la actualidad, las ondas de hibridación del ADN para identificar las secuencias de nucleótidos de los parásitos repetidas en tándem, son de gran confiabilidad. Sin embargo aún no existen preparados comerciales al alcance de cualquier laboratorio

La sigmoidoscopia es valiosa en casos sintomáticos; consiste en la aspiración de las lesiones de la mucosa para examinar el material obtenido en busca de trofozoítos, mediante los métodos anteriormente descritos (38).

Los métodos serológicos, se basan en la detección inmunoquímica de anticuerpos específicos contra los trofozoítos del parásito (38). El diagnóstico de la amibiasis extraintestinal es difícil. En general, no puede aislarse al parásito en las heces ni en los tejidos. El cultivo de amibas es posible hacerlo en las heces o el pus, pero no es practicable en la mayor parte de los laboratorios. Sin embargo, en este tipo de amibiasis los títulos de anticuerpos amibianos aumentan considerablemente en el suero y llegan a ser mucho mayores que los que se encuentran en las infecciones intestinales. Por ello, los métodos serológicos son fundamentales para la detección de las formas extraintestinales.

Las pruebas serológicas que más se han empleado en amibiasis son las siguientes: la reacción de fijación de complemento (CF), hemaglutinación indirecta (IH), inmunodifusión en geles de agar (IDG), inmunofluorescencia indirecta (IFA), contra inmunoelectroforésis (CIE), ensayo inmunoenzimático en fase sólida (ELISA).

Varios investigadores se han avocado a la detección de antígenos amibianos como complejos inmunes circulantes (CIC) en sueros de pacientes con AHA. Tales pruebas montadas son el radioinmunoensayo en fase sólida (RIA) (40) y ELISA de doble sandwich (41). Estas técnicas son altamente específicas y sensibles detectándose los CIC en un alto porcentaje de sueros de pacientes con AHA y evitando falsos positivos en los sueros control obtenidos de personas sin antecedentes de amibiasis.

Los exámenes radiológicos (gammagrafía) para el AHA permiten detectar y observar el tamaño del absceso empleando Rosa de Bengala radiomarcado con yodo-125, tecnecio o galio (11). Existen otros métodos de diagnóstico hepático los cuales

determinan la localización, número y evolución del AHA (42). Ellos son: la centelleografía o gammagrafía, empleando isótopos radioactivos; la sonografía o ultrasonido que diferencia masas sólidas de aquellas que contienen líquidos; y el procedimiento más exacto, la tomografía axial computarizada o escanografía, que permite mediante el uso de un agente de contraste intravenoso, visualizar la presencia de un halo hiperdenso en la periferia del absceso, característica útil para diferenciarlo de otras lesiones focales del hígado (11).

4.1.2 Morfología

Quistes

Son cuerpos hialinos, redondos u ovals con pared refráctil, poseen una cubierta gruesa de quitina de aproximadamente 125-150 nm de espesor. Tiene elementos fibrilares de 2-3 nm de diámetro que forman una malla cerrada y dan salida a varias laminillas. Su tamaño total es de 8-20 μm de diámetro, contiene citoplasma, cuerpo cromatoide y núcleo(s) visible(s) algunas veces al microscopio de luz, también contiene glucógeno (33) (Fig. 6).

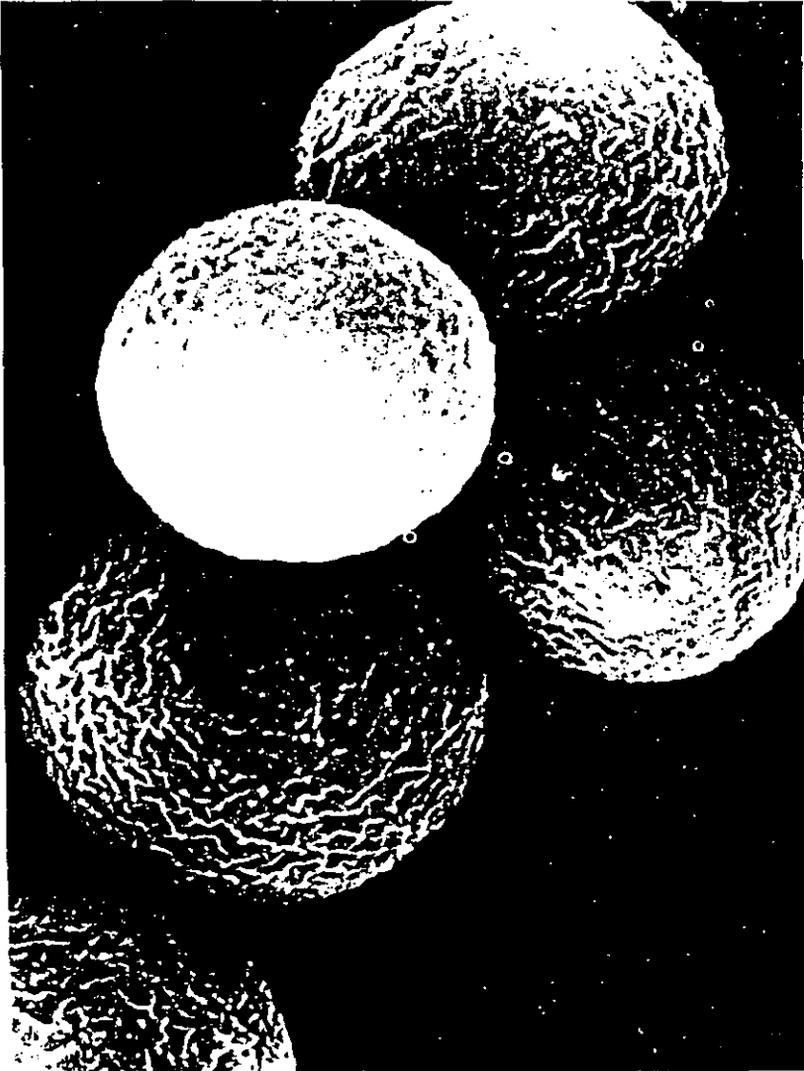


Fig. 6 QUISTES DE *E. histolytica*. Fotomicrografía electrónica de barrido (32)

El quiste inmaduro tiene un solo núcleo que ocupa un tercio de su diámetro y cuando ha madurado contiene 4 pequeños núcleos. Los quistes de *E. histolytica* pueden permanecer viables e infectivos en heces por varios días y sobreviven en el

suelo al menos 8 días a 28-34°C y hasta por un mes a 10°C. También permanecen infectivos en agua, agua de mar, aguas negras y suelo húmedo por un tiempo variable que depende de la temperatura. Sin embargo pueden ser destruidos en un minuto por desecación, exponiéndolos a 200 ppm de Yodo, 3-10% de Acido Acético y calentando a temperaturas arriba de 66°C. Pueden ser removidos del agua por filtración de arena, pero no son destruidos por la cantidad de cloro usada para purificar el agua ordinaria (35).

Trofozoíto

El trofozoíto es la forma móvil y no infectante del protozooario *Entamoeba histolytica*. Es muy sensible a cambios de temperatura y pH. Tradicionalmente ha sido considerada anaeróbica crece con tensiones bajas de oxígeno, pero en realidad es microaerofílica. Los trofozoitos de *E. histolytica* no presentan una forma definida, pero en general, son elongados con un pseudópodo anterior sobresaliente y un uroide posterior. La superficie del trofozoíto es de apariencia rugosa. Su tamaño varía de 10 a 40 µm de diámetro, dependiendo de la cepa, del estado de desarrollo y de las condiciones nutricionales de la amiba (fig. 7). Tienen corta vida fuera del cuerpo humano y no sobreviven a la exposición de enzimas en el tracto gastrointestinal (43).

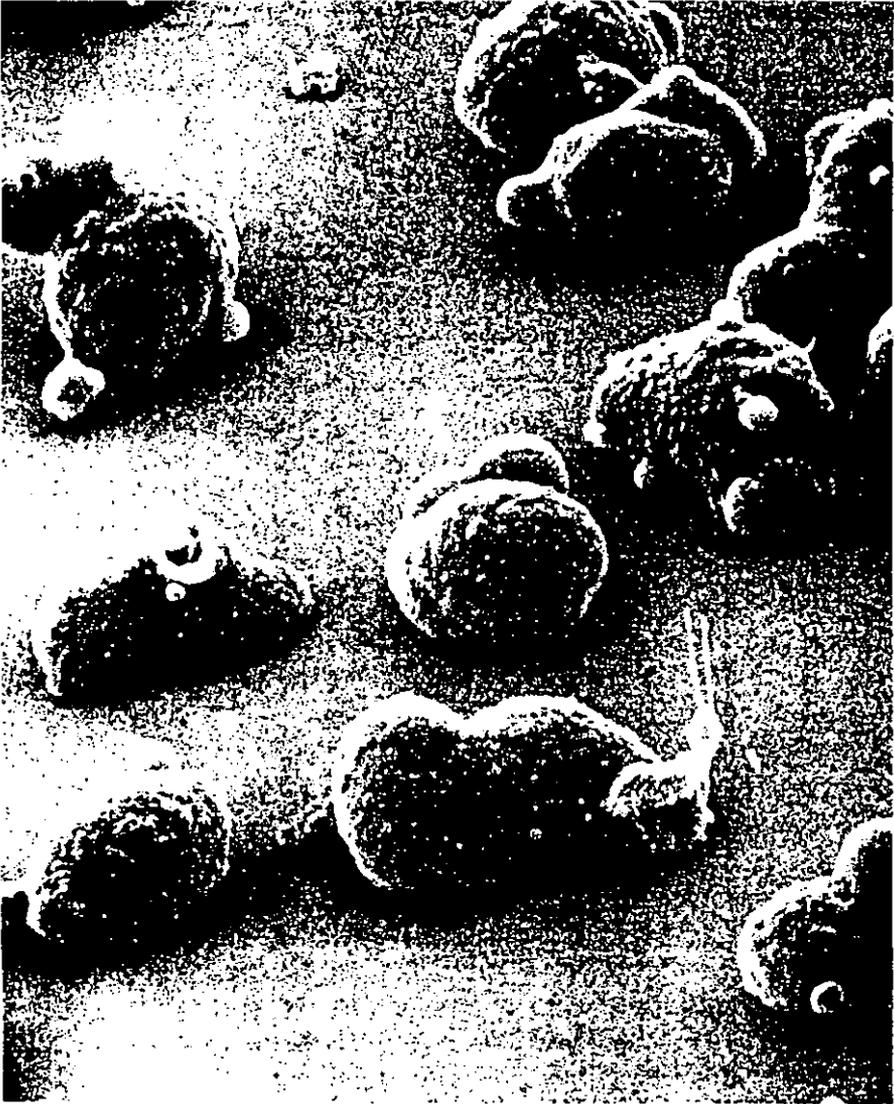


Fig. 7 AMIBAS PATOGENAS EN CULTIVO. Fotomicrografía electrónica de barrido (32)

El trofozoito de *E. histolytica* es una célula sumamente dinámica. Presenta desplazamiento activo a una velocidad de 50 μm por segundo. Esta movilidad es el resultado final de emisiones sucesivas de un pseudópodo amplio, hialino y transparente que se proyecta hacia el exterior de la célula. Este pseudópodo es unidireccional, se forma a partir del ectoplasma y fácilmente se distingue del resto del protoplasma que es granuloso (4). El porcentaje de desplazamiento y de cambio de dirección son los 2 parámetros con que se mide la movilidad del trofozoito, los cuales pueden ser diferencialmente modificados al alterar algunas condiciones del medio de cultivo como pH, Cisteína y concentración de bilis (44).

Algunos autores consideran que la gran movilidad de los trofozoitos, es una propiedad que podría ser esencial para la capacidad invasiva del parásito. Sin embargo las investigaciones que al respecto se han hecho son pocas.

Se ha visto que los anticuerpos (Acs) anti-amiba característicamente producen una inmovilización reversible de los trofozoitos. Este fenómeno coincide con el procesamiento metabólico de Acs internalizados, la removilización ocurre cuando la inmunoglobulina es degradada. El trofozoito de *E. histolytica*, tiene alta capacidad fagocítica, ingiere eritrocitos y fragmentos de tejidos por invaginación, puede ingerir también bacterias y otros elementos particulados contenidos en la luz del intestino (37). Su capacidad pinocítica se ha visto corroborada por la observación mediante microscopía electrónica, de apertura circulares en el rango de 0.2 a 0.4 μm de diámetro, que corresponden a la boca de vesículas micropinocíticas (32) (fig. 8). También presenta capacidad de adherencia y el fenómeno llamado *capping* que se describirá con más detalle cuando se hable sobre la membrana plasmática.



Fig. 8 UNA AMIBA FAGOCITANDO SIMULTANEAMENTE MEDIA DOCENA DE CELULAS EPITELIALES. Microscopía electrónica de barrido. (32)

Núcleo y membrana nuclear.

Se conoce muy poco sobre la organización estructural del núcleo, sin embargo, su morfología ha servido para la identificación de las especies en los laboratorios clínicos.

El mecanismo de la división nuclear es uno de los aspectos menos entendidos del parásito. No se sabe con exactitud si el mecanismo de la división nuclear es por mitosis clásica o atípica, si, durante la misma existe o no un huso acromático. Se desconoce cual es el número real de cromosomas y aún si estos existen como tales, tampoco se sabe qué parte del núcleo interfásico corresponde sin duda a DNA y cuál a RNA. Actualmente existen datos contradictorios respecto a la división nuclear. Se reportó en 1980 por ejemplo, que la división nuclear se lleva a cabo por amitosis o división directa y en 1986 (45) que esta misma división se llevaba a cabo por un proceso pleuromitótico. Lo único aceptado sin controversia, hasta ahora, es que la división nuclear procede sin disolución de la membrana nuclear y sin formación de cromosomas visibles con resolución de microscopía fotónica (46).

Se sabe que presenta la llamada cromatina periférica formada por gránulos basófilos y se ha demostrado por medio de experimentos de pulso y caza que ésta presenta sitios de síntesis activa tanto para DNA como para RNA (47). Por microscopía electrónica se han observado cuerpos vesiculares concéntricos sensibles a DNAasa, llamados cuerpos densos y que se encuentran rodeados de zonas claras, además de microtúbulos organizados en el núcleo en división (32).

La membrana nuclear se observa claramente por medio de la tinción con hematoxilina mediante microscopía electrónica, ésta se observa como una doble membrana perforada por numerosos poros nucleares (46).

Citoplasma

Incrustadas en la matriz citoplasmática se encuentran vacuolas fagocíticas, macropinocíticas, micropinocíticas y autofágicas. Su tamaño es heterogéneo entre 0.5 μm hasta 9.0 μm de diámetro (48).

Martínez-Palomo en 1982 consideró que la mayoría de estas vacuolas, derivan de regiones de membrana plasmática internalizadas mediante los procesos de endocitosis. La membrana limitante de éstas vacuolas tiene aproximadamente 10 nm de espesor, al igual que la membrana plasmática (44).

La mayoría de las partículas que fagocita la amiba son simplemente transportadas a las vacuolas, en donde tiene lugar la digestión. En la superficie interna de la membrana vacuolar se encuentra la fosfatasa ácida y varias nucleosidasas. Sin embargo, la naturaleza exacta y función del sistema vacuolar aún se desconoce (48).

También se ha reportado que en el citoplasma existe una red de túbulos y vesículas que semejan un retículo endoplásmico liso, poco desarrollado, pero aún no se determina si este sistema participa en la conducción de enzimas y toxinas que podrían estar relacionadas a la actividad destructora del parásito. Los ribosomas se encuentran ordenados en arreglo helicoidal de 30 nm de longitud y 40 nm de diámetro. Las hélices se agregan en una gran inclusión cristalina, que mide varias micras de longitud y que constituyen el cuerpo cromatoide que se puede identificar a microscopía de luz (48, 49, 50).

Se ha postulado que los ribosomas ordenados en arreglo helicoidal, podrían representar precursores ribosomales sintetizados en exceso antes de la diferenciación del trofozoito a quiste. O estar relacionados a períodos de actividad metabólica reducida (48). A pesar de la anterior hipótesis aún constituyen un gran misterio, ya que

esas hélices de riboproteínas son la forma principal de organización ribosomal en el citoplasma y sólo ocasionalmente se encuentran ribosomas aislados.

Los cuerpos cromatoides en *E. histolytica* constituyen un sistema ribosomal más ordenado, cuya estructura tridimensional es de interés para quienes quieren dilucidar la relación entre estructura y función en los ribosomas (50).

En citoplasma de amiba existen lisosomas que difieren de los lisosomas de los eucariontes por no tener enzimas soluble, estas se encuentran en una parte integral de la membrana (49).

Se han encontrado en citoplasma otras inclusiones de naturaleza desconocida, los más frecuentes son los cuerpos cilíndricos, generalmente dispuestos en rosetas, que se han comprobado que son virus que parasitan a las amibas (32, 50).

El citoesqueleto es un grupo complejo y dinámico de estructuras citoplasmáticas constituidas por proteínas filamentosas. Se ha aceptado, que la forma, organización interna y movimiento celular dependen directamente de los elementos del citoesqueleto. Debido a la impresionante movilidad y plasticidad del trofozoito de *E. histolytica*, el citoesqueleto cobra especial importancia, a pesar de ello, poco se conoce sobre la organización estructural de su citoesqueleto (32, 48, 50).

La caracterización bioquímica de los componentes del citoesqueleto revelaron grandes cantidades de una proteína parecida a la actina, estudios posteriores en los que se vió su asociación con meromiosinas pesadas corroboraron que realmente se trataba de actina (51). La actina se encuentra como filamentos escasos de 7 nm de diámetro bajo la membrana plasmática. Fue una de las primeras proteínas de *E. histolytica* que se caracterizó bioquímicamente (51, 52). La presencia de esta proteína contráctil fue sugerida por primera vez, al encontrarse que la Citocalasina D, que despolimeriza los microfilamentos de Actina disminuía la virulencia del parásito. La

Actina se localizó inicialmente en trofozoítos de *E. histolytica* por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos anti-Actina. Gadasi en 1982 reportó que del 15 al 20% de las proteínas amébicas estaba compuesta por Actina (51). La Actina ha sido caracterizada por Meza y col. usando una mezcla de inhibidores de proteasas para minimizar la proteólisis encontrada en los extractos amébicos (52). La actina amébica tiene un peso molecular de 45 KDa, polimeriza y forma microfilamentos con la adición de KCl y MgCl. La más relevante diferencia, entre la Actina de *E. histolytica* y otras, es la inhabilidad de la primera para interactuar con DNasa 1, probablemente debido a las modificaciones de su composición peptídica (51). Aún no se ha explorado si existen diferencias entre los componentes citoesqueléticos y las propiedades contráctiles de amibas patógenas y no patógenas, a pesar de lo interesante que resultaría este tipo de estudio.

Los microtúbulos no han sido identificados en el citoplasma de los trofozoítos, ni en los quistes y sólo durante la división del núcleo se muestran paquetes microtubulares (48).

Por otro lado no existen evidencias de que en citoplasma se encuentren: Mitocondrias, Aparato de Golgi y Centríolos (48, 43).

Membrana plasmática.

Como todas las membranas celulares, la membrana plasmática de *E. histolytica* está conformada por una matriz lipídica organizada en forma de una bicapa en donde se encuentran inmersas las proteínas (modelo de mosaico fluido) (49).

A grandes razgos, el conocimiento que hasta ahora se tiene respecto a la membrana plasmática de *E. histolytica* es lo siguiente: mide aproximadamente 10 nm de espesor, tiene una cubierta de revestimiento en su superficie externa que se ha detectado por medio de reactivos citoquímicos, rica en carbohidratos, formada por

filamentos de 6 a 10 nm de longitud. La mayoría de los componentes de la capa superficial pueden ser fácilmente separados de la membrana plasmática y son liberados en el medio como un microexudado. Esto sugiere que *E. histolytica* tiene antígenos solubles los cuales pueden ser constantemente vertidos en el medio extracelular (48, 49, 50).

En la superficie de cepas patógenas de *E. histolytica* se ha detectado la existencia de receptores que contienen carbohidratos como residuos de glucosa y manosa mediante aglutinación con Concanavalina A (Con A) y la inhibición de ésta reacción con α -Metil Manósido (α -MM) (48).

Otra característica importante de la membrana plasmática es la rápida movilización de componentes de superficie que sigue a su interacción con ciertos ligandos. Este fenómeno conocido como formación de casquete o capping consiste en que la unión de ciertos ligandos promueven la polarización de moléculas de la membrana hacia la región del uroide. Estas moléculas son después eliminadas en forma de vesículas de membrana, llevando además el ligando que indujo la redistribución. Se ha visto, que en condiciones óptimas, el 70% de la población celular manifiesta la redistribución polarizada del ligando. También se ha reportado que aún en ausencia de ligandos exógenos parece existir una continua muda de los componentes superficiales de trofozoítos en movimiento (43, 48, 50).

La existencia de receptores hacia Con A y la capacidad de este ligado para inducir *capping* fue demostrado por Trissl y col. (53) (fig. 9).

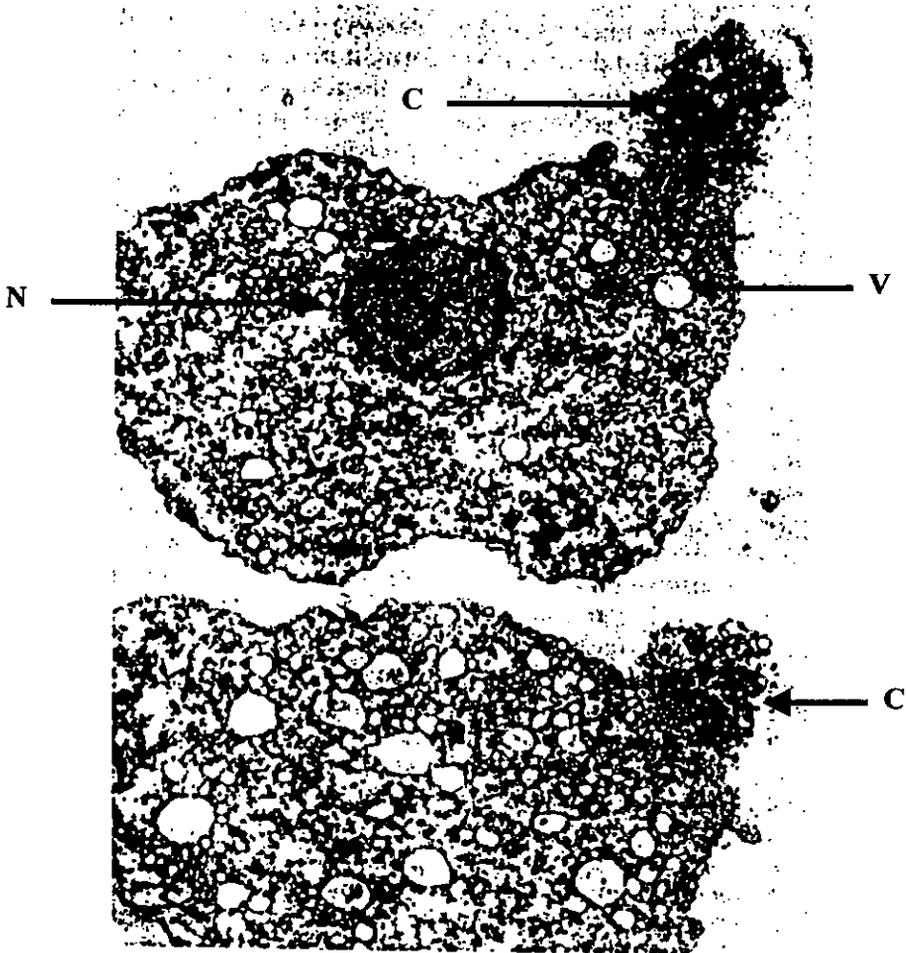


Fig. 9 DOS AMIBAS DESPUES DE HABER ESTADO EN CONTACTO CON CONCAVALINA A. Al cabo de 15 minutos la mayor parte de las moléculas se acumulan en el polo posterior de las amibas. C) Capping, N) Núcleo, V) Vacuolas alimenticias. Fotomicrografía electrónica de transmisión (32)

Por otro lado, Aley y col. (54), usaron Con A como un agente estabilizante para obtener fracciones purificadas de membrana plasmática. En ésta fracción se detectaron 12 péptidos de peso molecular entre 12 y 200 KDa. Todos ellos son glucoproteínas dada su capacidad para unirse a una columna de Con A inmovilizada y por ser eluidas con α -MM (54).

En cuanto a la composición lipídica de la membrana plasmática de *E. histolytica*, se ha encontrado que es diferente a la composición que presentan las células de mamíferos. Cabe mencionar que el estudio de los lípidos de *E. histolytica* también se ha llevado a cabo en extractos totales de trofozoítos y en membranas internas aisladas.

En particular, los lípidos que contienen etanolamida, predominan sobre aquellos con colina. Un fosfolípido inusual, el fosfatoaminoetilseramida (CAEP) ha sido demostrado en extracto total y fosfatidilcolina está presente en grandes cantidades. La composición fosfolipídica de la membrana plasmática difiere de la de amibas intactas y vesículas internas, siendo aquí, los niveles de fosfatidilcolina bajas y el CAEP alto (48, 49,50).

La composición inusual de los lípidos de la membrana plasmática podría contar en parte para la plasticidad pronunciada que presentan. Además la amibas podrían ganar una ventaja biológica ya que el CAEP es resistente a la hidrólisis. Este fosfolípido podría conferir resistencia incrementada a las enzimas hidrolíticas presentes en el tracto gastrointestinal de los hospederos, así como a las enzimas liberadas por el parásito mismo (32).

4.1.3 Patogenicidad

Citopatogenicidad

La amibiasis se caracteriza por la destrucción de tejidos circunscritos a las zonas invadidas por las amibas. Lo anterior no resulta tan sorprendente, ya que se sabe que los trofozoitos de *E. histolytica* fagocitan células de diferentes especies de mamíferos, incluyendo eritrocitos de rata, conejo, hamster y humano (55, 37). Son capaces de destruir prácticamente todos los tejidos celulares que han sido estudiados hasta la fecha (37). En todos los casos la actividad fagocítica y citolítica de la amiba es dependiente de contacto. Varios reportes comprueban que la adhesión en los microorganismos patógenos es un evento crucial en el proceso de colonización e invasión de los tejidos (37). *E. histolytica* no es la excepción ya que es requerido un estrecho contacto entre las células ejecutoras y el blanco para que ocurra la citólisis (37, 49).

El mecanismo mediante el cual la amiba daña el tejido hospedero no se conoce en detalle. Se ha propuesto que el proceso citopatógeno se inicia con un contacto transitorio del trofozoíto con varias células blanco. Esto induce una serie de alteraciones membranales, las células se redondean y se desprenden del sustrato. Finalmente las células desadheridas y probablemente muertas (como postula Ravdin) son fagocitadas por las amibas (37, 49).

Por otro lado se han postulado que las propiedades de los trofozoitos de *E. histolytica* que toman parte en el mecanismo de virulencia son: la fagocitosis (55), el efecto citopático sobre las células en cultivo (37), la actividad de toxina de los extractos amibianos (48), la actividad de colagenasa (56), la actividad formadora de canales en liposomas (57, 58), la actividad de lectina de trofozoitos y sus extractos (59) y la actividad de enzimas hidrolíticas entre otras (59).

Recientemente se ha reportado el aislamiento de un grupo de mutantes de *E. histolytica* deficientes en adhesión, las cuales presentan también deficiencia en fagocitosis y citopatogenicidad (32, 48, 60).

Orozco y col. (61) empleando anticuerpos monoclonales, inhiben la adhesión de la amiba a eritrocitos humanos. Identificaron por inmunotransferencia, una proteína de 112 KDa. Esta proteína a la que llamaron adhemiba I, se detectó en la cepa silvestre de *E. histolytica* y se observó ausente o disminuida en las mutantes de *E. histolytica* deficientes en adhesión.

Los resultados de estos trabajos han proporcionados evidencias de que la adhesión de la amiba a las células blanco y la fagocitosis son dos funciones que participan activamente en la agresividad de este parásito.

Se ha sugerido también que el reconocimiento celular es un evento parcialmente mediano por moléculas membranales tipo lectinas (62). Las lectinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas que reconocen y se unen a carbohidratos (63). Las lectinas más usadas se bloquean con azúcares simples. El reconocimiento del monosacárido por parte de las lectinas puede darse en azúcares libres, en grupos terminales de oligosacáridos o en carbohidratos complejos, tales como las glucoproteínas o glucolípidos presentes en la membrana plasmática de la amiba. Otra característica de las lectinas es que están compuestas por dos, cuatro o más subunidades idénticas (63). Cada una de ellas contiene un sitio de unión al carbohidrato, lo que permite que sean eficientes agentes entrecruzadores y por lo tanto capaces de aglutinar células al interactuar con glucoproteínas de membrana plasmática. Usualmente esta aglutinación es inhibida por la adición del monosacárido específico a altas concentraciones (63).

Existen varios reportes que sugieren que los carbohidratos de la superficie celular tanto del parásito como del huésped, están implicados en el evento de

adhesión. En *plasmodium falciparum* por ejemplo, se ha sugerido que las sialoglicoproteínas, principalmente la glicoforina, participan en la adhesión de los glóbulos rojos humanos con los merozoitos (43). En *leishmania tropica*, la interacción de los amastigotes forma intracelular no flagelada con monocitos humanos de sangre periférica depende de proteínas o glucoproteínas de ambas superficies (65). Para *leishmania mexicana* recientemente se reportó una abundante glicoproteína de peso molecular 63 KDa. En promastigotes la participación en la unión del promastigote al macrófago por la inhibición que ejercen los fragmentos f (ab) un anticuerpo policlonal específico contra esa glicoproteína. Proteoliposomas conteniendo gp 63 purificada son rápidamente fagocitadas por macrófagos, indicado que en el macrófago se encuentra el receptor responsable de la unión vía la glucoproteína del parásito (66).

En trofozoitos de *E. histolytica* se describió la actividad de lectina que aglutina eritrocitos y es inhibida por oligosacáridos de N-acetil-glucosamina, esta lectina asociada a la membrana de los trofozoitos, es activa a pH 5.7-6, es termolábil, pierde su actividad después de incubarse durante dos horas a 37° C, se inhibe por inmunoglobulinas y se encuentra en cepas amibianas de diferente virulencia, además oligómeros de N-acetilglucosamina inhiben parcialmente la adhesión, fagocitosis y el efecto citopático sobre células en cultivo (67).

Por otro lado, también se describió la actividad de lectina que aglutina tanto a eritrocitos como a células de la línea CHO, descrita por Ravdin y Guerrant en 1981 (68, 69), es inhibida por concentraciones milimolares de N-acetilgalactosamina. Se ha reportado que esta actividad es mas alta en la cepa virulenta HM1:IMSS que en las cepas 3O3:NIH y 200:NIH de virulencia atenuada y que en la cepa no virulenta Laredo (70), la inhibición de la adhesión de los trofozoitos a las células de la línea CHO por N-Acetilgalactosamina también inhibe la lisis de estas células (71), y la cepa más virulenta HMI:IMSS es la más sensible a esta inhibición (71). Además mutantes deficientes en fagocitosis y en la virulencia mostraron tener menos actividad de lectina en comparación con la cepa silvestre.

Probablemente ambas actividades de lectinas están involucradas en la adhesión del trofozoíto a la célula blanco, y por lo tanto, en el mecanismo agresor del parásito.

No obstante, los mecanismos moleculares involucrados en el efecto citopatogénico aún no se han establecido por completo. Se ha propuesto que participan varios efectos citolíticos, y se han identificado algunos factores que podrían actuar como citolisinas. Es muy probable que todos ellos, y otros no descritos, participen en la destrucción tisular. Actualmente se acepta que la capacidad citolítica de *E. histolytica* es el resultado de un proceso multifactorial, cuyos componentes no están totalmente identificados (62, 43).

Existen varios trabajos en donde se han utilizado diferentes sistemas de estudio para determinar los efectos citolíticos de los trofozoítos íntegros y de sus productos, con base a los resultados obtenidos con ellos, se han postulado dos mecanismos mediante los cuales se lleva a cabo el efecto citopático (32, 37, 43, 62):

- a) Un mecanismo directo en donde participan principalmente las fosfolipasas A1, A2, y lipofosfolipasa y sus productos. Éstas están asociadas a una fracción membranas amibiana llamada P30. También participan en el mecanismo directo los ácidos grasos libres que pueden ser inactivados por la seroalbúmina (72), por lo cuál difícilmente podrían actuar *in vivo* como agentes citolíticos directos. Sin embargo, son otras propiedades biológicas de estos compuestos los que podrían contribuir al mecanismo citopatogénico de la amibiasis. Por ejemplo, influyen en la depresión de la respuesta inmune, como substratos para la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos pueden influir en el mecanismo de control de diversas actividades biológicas (73). Shier, en 1979 (74), demostró que los ácidos grasos libres pueden activar a las fosfolipasas endógenas de las células blanco, hasta el punto de inducir al suicidio.

Otro componente que ha sido descrito y que se propone, participa en el mecanismo citolítico directo, es la proteína formadora de poros (amebaroporo). El amebaroporo es una proteína amibiana que tiene la capacidad de insertarse en la membrana plasmática de las células blanco, dando lugar a la formación de un canal iónico de alta conductancia, moderadamente permeable a cationes y dependiente del voltaje (58, 62, 43, 32).

Se ha demostrado la inducción en la secreción de este factor citopático, por exposición de los trofozoítos a lípolisacáridos de *E. coli*, o a Con A en presencia de calcio (58), se ha encontrado que la capacidad citolítica de la amiba no se lleva a cabo en ausencia de este catión divalente, y disminuye por la acción de inhibidores de canales de calcio (58).

- b) El otro mecanismo para llevar a cabo el efecto citopático que se ha postulado es el mecanismo indirecto; en donde se propone que el daño celular se lleva a cabo por efecto de enzimas e intermediarios tóxicos del oxígeno, moléculas que las células del hospedero liberan al ser lisadas por la amiba. Lo anterior implica la existencia de un factor amibiano que induzca la desgranulación y/o lisis de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos (32, 43, 37, 75).

4.1.4 Respuesta Inmune en amibiasis.

Una característica fundamental de los vertebrados, es su capacidad para reconocer moléculas extrañas y responder contra ellas a través de los linfocitos y los macrófagos. Los primeros poseen la habilidad de producir moléculas que específicamente reaccionan con el antígeno que los indujo, mientras que los macrófagos actúan como células accesorias y tienen un papel inespecífico. Esta respuesta inmunitaria, que para su estudio, tradicionalmente se ha dividido en celular y humoral, se caracteriza principalmente, por su capacidad para generar una reacción

acorde al agente infeccioso, por la marcada especificidad de sus reacciones y por su facultad de conservar la memoria de las infecciones anteriores.

Cuando el protozoario *E. histolytica* invade el organismo humano, representa para éste un agente extraño, por lo que es de esperarse que induzca una respuesta inmune, ya sea en la infección intestinal o extraintestinal.

Inmunidad celular.

Una serie de trabajos experimentales han probado la existencia de inmunidad celular durante la amibiasis. Por ejemplo, extractos totales o fracciones membranales de *E. histolytica* indujeron la transformación blastogénica de linfocitos en pacientes con AHA, lo que sugiere la sensibilización de linfocitos T por antígenos amibianos. Diamanstein y col. Ya desde 1980, se reportó actividad mitogénica de extractos de *E. histolytica* en linfocitos T, pero se desconoce que poblaciones de linfocitos proliferaron (76). La inoculación de hamsters con suero de conejo antimacrófagos antes de la inoculación intrahepática de trofozoítos, produce un aumento en el número y tamaño de los abscesos hepáticos secundarios (75, 77, 87). Capin y col., en 1980 (78), observaron que los monocitos de hamster con absceso hepático fagocitaban menos bacterias comparados con los monocitos de hamsters normales.

Se ha descrito que los trofozoítos de *E. histolytica* producen, por lo menos, un factor quimiotáctico para monocitos humanos e inhibidores de la migración de los monocitos (79). Lo anterior podría ser un indicio de que los macrófagos tienen un papel importante en la protección contra las infecciones del parásito, aunque dicha función no ha sido definida con claridad (86).

Los leucocitos polimorfonucleares constituyen el primer tipo celular que se encuentra en las reacciones inflamatorias durante las etapas tempranas de la formación de abscesos en hamsters y cobayos (80, 86). Su infiltración se debe

posiblemente a los factores quimiotácticos liberados, debido a que la amiba activa complemento (81, 86). En interacciones *in vitro* se requieren de 100 polimorfonucleares por amiba para que se observe destrucción de los trofozoítos. Este efecto amebicida de los polimorfonucleares, es independiente de anticuerpos y ocurre especialmente en cepas amibianas no virulentas, siendo más resistentes las virulentas (82).

Se sabe que la histamina tiene un papel regulador de la respuesta inflamatoria. La liberación de histamina por leucocitos de pacientes con AHA es estimulada por extractos de trofozoítos de *E. histolytica* y ocurre con dosis menores de extractos que en los leucocitos de sujetos sanos. Es evidente que existe hipersensibilidad inmediata en los pacientes con amibiasis invasora, que contribuye a la modulación de la respuesta inflamatoria (83). La liberación de histamina inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares, la fagocitosis y la secreción de enzimas, la producción de linfocinas por células T y la secreción de anticuerpos antiamibianos específicos (84). También existen datos que sugieren una participación activa de las linfocinas en la respuesta inmune durante la amibiasis extraintestinal. Salata y col., en 1986 (85), reportaron que los linfocitos T de pacientes con absceso hepático produjeron factores que aumentan la capacidad de destrucción de trofozoítos, por los macrófagos de sujetos sanos. Los macrófagos de estos pacientes al ser estimulados con un extracto soluble de trofozoítos, producen mayor cantidad de interferón que los macrófagos de sujetos sanos (88). También se sugiere que hay factores inhibidores de la proliferación de linfocitos T en el suero de pacientes con absceso hepático (85).

La inmunidad local antiamibiana mediada por células en el intestino, casi no ha sido estudiada. Se ha visto que la inmunosupresión con fármacos con sueros antilinfocito T o antimacrófago produce un aumento en el número y gravedad de las lesiones amibianas intestinales. Poco estudio se han hecho respecto al papel de las células cebadas, basófilos y eosinófilos durante la infección intestinal (89, 90).

Inmunidad humoral

Los trofozoítos de *E. histolytica* son capaces de activar tanto la vía clásica como la vía alterna del complemento en presencia o ausencia de anticuerpos, siendo mayor la activación por vía clásica (91, 92, 48).

In vitro, la activación del complemento provoca la lisis de los trofozoítos. Se ha demostrado que los niveles de C3d, producto de la activación del complemento, tienen una relación directa con la evolución del padecimiento. Siendo más rápida la recuperación de los pacientes con niveles altos de C3d (91, 92). La liberación de los productos quimiotácticos del complemento podría inducir la migración de células fagocíticas al sitio de activación por el parásito; produciendo la infiltración de células polimorfonucleares y macrófagos en las reacciones inflamatorias de las lesiones (91, 92). Las cepas más virulentas del parásito, *in vitro* pueden llegar a tener resistencia a la lisis por complemento (91).

Estudios seroepidemiológicos muestran que del 81% al 100% de los pacientes con amibiasis colónicas invasivas o con AHA, desarrollan anticuerpos circulantes (93). Los anticuerpos anti-amiba que se han estudiado en individuos con amibiasis invasiva, pertenecen principalmente a la clase IgG (94, 95). Sin embargo, se han identificado anticuerpos séricos que pertenecen a otras clases de inmunoglobulinas como IgA, IgM, e IgE (94, 96, 105)). Se ha demostrado que la leche y el calostro humano pueden contener anticuerpos anti-amiba de la clase IgA (97).

Desde finales de la década de los 60's hasta la actualidad, una serie de trabajos sobre el tema ha sido publicada; todos ellos aunque con diversos enfoques han corroborado la existencia de inmunoglobulinas de las clases IgG, IgM, IgA e IgE, aunque hasta la fecha se desconoce la razón por la cuál el paciente que las produce no queda protegido contra posteriores infecciones.

Moléculas amibianas inductoras de respuesta inmune

Ya se han descrito, en varios protozoarios moléculas específicas que inducen respuesta inmune en el hospedero.

En cuanto al protozoario *E. histolytica*, su cultivo en medio axénico (98), ha sentado las bases para separar a los antígenos amibianos y estudiar sus características inmunogénicas y antigénicas.

Los antígenos más ampliamente usados, han sido células completas o sus homogenados y fracciones solubles o particulados. En las últimas dos décadas ha llamado la atención en forma particular la membrana plasmática.

Durante la infección, la especificidad del sistema inmune efector debe estar dirigida, en primera instancia hacia los antígenos de superficie de *E. histolytica*.

A diferencia de microorganismos más simples, como virus y bacterias, la membrana plasmática de *E. histolytica* y la totalidad de los componentes de los trofozoítos, contienen un mosaico muy complejo de antígenos que pueden inducir la respuesta inmune del hospedero (96) (fig. 10). Sin embargo, la intensidad antigénica de la reacción que cada antígeno logra inducir depende de su propia antigenicidad. La complejidad antigénica de los trofozoítos ha sido evidenciada por inmunoelectroforesis (95, 96). En particular, los antígenos de superficie han sido demostrados por varios métodos: inmovilización de trofozoítos con suero inmune, inmunofluorescencia, aglutinación, lisis de amibas mediada por anticuerpos y complementos e inmunodetección con sueros anti-amibas.

Estudios de citoquímica de alta resolución han demostrado la presencia de una cubierta exterior bien definida en los trofozoítos de *E. histolytica* (32, 102). La cual ,

discrepando con la mayoría de las células animales, no contiene ácido siálico demostrable por métodos espectrofotométricos (102).

Entre las importantes funciones que desempeña la cubierta exterior en los diferentes tipos celulares, está la de participar en la antigenicidad, de superficie, estos antígenos son los que potencialmente estarían involucrados en la interacción con el sistema inmune del hospedero.

Actualmente la electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) y la electrotransferencia a papel de nitrocelulosa (PNC) ha sido una herramienta útil para evidenciar moléculas que inducen respuesta inmune en varias cepas axénicas de *E. histolytica* y de otros protozoarios. Esto ha permitido hacer estudios encaminados a establecer una relación entre los diversos antígenos y su papel en la inducción de inmunidad en el hospedero.

Así, a lo largo de los últimos treinta años se han publicado una serie de trabajos que, utilizando diversas técnicas inmunológicas han puesto en evidencia la presencia de antígenos tanto de homogenados totales como de membrana plasmática de trofozoítos de *E. histolytica* (fig. 10). En homogenados totales se han encontrado hasta 60 proteínas por SDS-PAGE (fig. 10, carril 2) (96).

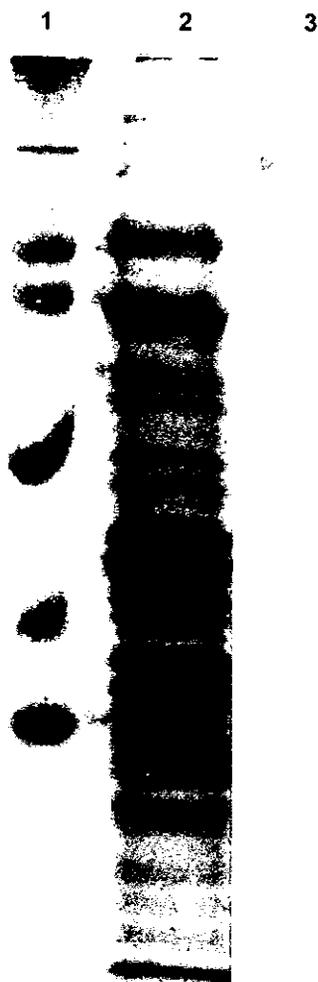


Fig. 10 ELECTROFORESIS (SDS-PAGE) DE EXTRACTO TOTAL Y DE MEMBRANA PLASMÁTICA DE TROFOZOITOS DE *E. histolytica*, CEPA HM1:IMSS. Teñidos con azul de Coomassie. Carril 1) marcadores de peso molecular (130-17 Kda), carril 2) extracto total y carril 3) membrana plasmática. (96)

A partir de los '80s, el estudio de las moléculas antigénicas particulares de *E. histolytica* a despertado un interés especial. Isibasi y col. reportaron una molécula de *E. histolytica* rica en polisacáridos y lípidos (lipopeptidofosfoglicana) localizada en la superficie de los trofozoítos, con alta inmunogenicidad en conejos y que reaccionaba con sueros de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de AHA (99).

En 1980 se describió una lectina amébrica que tiene especificidad química por oligómeros de N-acetilglucosamina (100).

En 1985, Salata y Ravdin (101), reportaron la purificación y caracterización parcial de una molécula membranal soluble de *E. histolytica* inhibible con N-acetil galactosamina, con actividad mitógenica sobre linfocitos humanos.

Posteriormente se reportó la existencia de componentes antigénicos de superficie de los trofozoítos que interaccionan con anticuerpos de la clase 1gA provenientes de suero inmune humano (95). Otro grupo de investigación logró la identificación de la adhemiba 1, una proteína de 112 Kda que participa en la adhesión de los trofozoítos a eritrocitos humanos y células epiteliales en cultivo (103). También se ha reportado el aislamiento y purificación de una proteína de membrana plasmática, tipo lectina que puede estar involucrada en el evento de adhesión y un peptido formador de poro (ameboporo), el cual está involucrado en la lisis de células del hospedero (58).

En años más recientes se reportó la purificación de otra lectina de adherencia inhibible por galactosa, con un peso molecular de 260 Kda. Anticuerpos dirigidos contra esta lectina inhibieron la adherencia amébrica a células de CHO en 100% (104).

Otro antígeno de superficie fue reportado por Torian y col. (106), ésta vez se trata de un antígeno de superficie de 29 Kda que fue reconocido por el 68% de suero

de pacientes con amibiasis invasiva, por lo que puede ser un buen candidato para estandarizar un ensayo serológico para el diagnóstico de la amibiasis invasora.

Por técnicas de SDS-PAGE e inmunodetección con suero de pacientes con amibiasis, se han identificado proteínas de 29, 37, 43, 40, 59, 96, 110, 130, 170 y 260 Kda respectivamente de *E. histolytica* que son reconocidas hasta por el 100% de los sueros de pacientes con AHA (proteínas inmunodominantes) (96, 104, 110) (fig. 11-A y B). Estas glucoproteínas en su mayoría de membrana plasmáticas (fig. 11-B) se han convertido en el blanco del estudio, como posibles candidatos en la creación de una vacuna. Para algunas de ellas (62, 107, 108, 109), ya ha sido identificado y clonado el gen que las expresa.

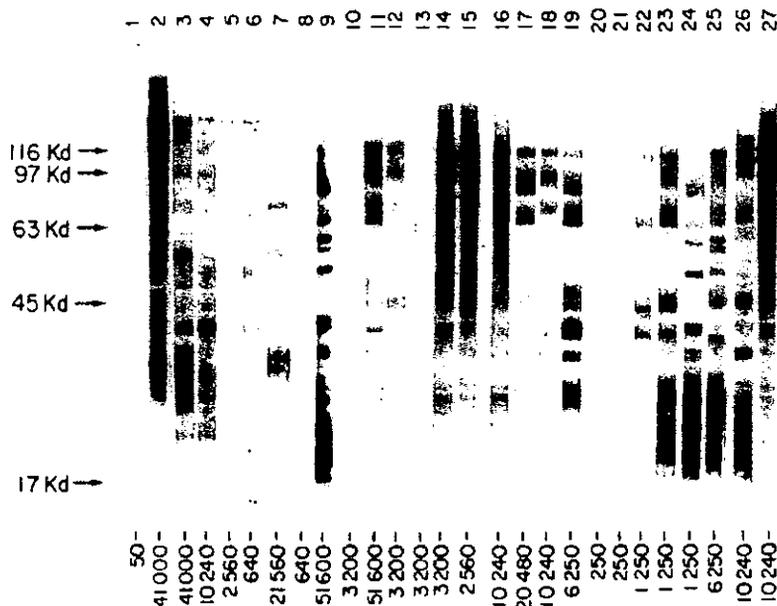


Fig. 11-A INMUNODETECCION CON SUERO DE PACIENTES CON AHA SOBRE ANTIGENOS TOTALES DE *E. Histolytica* HM1:IMSS. Línea 1) suero normal. Líneas 2-27) sueros de pacientes.(96)

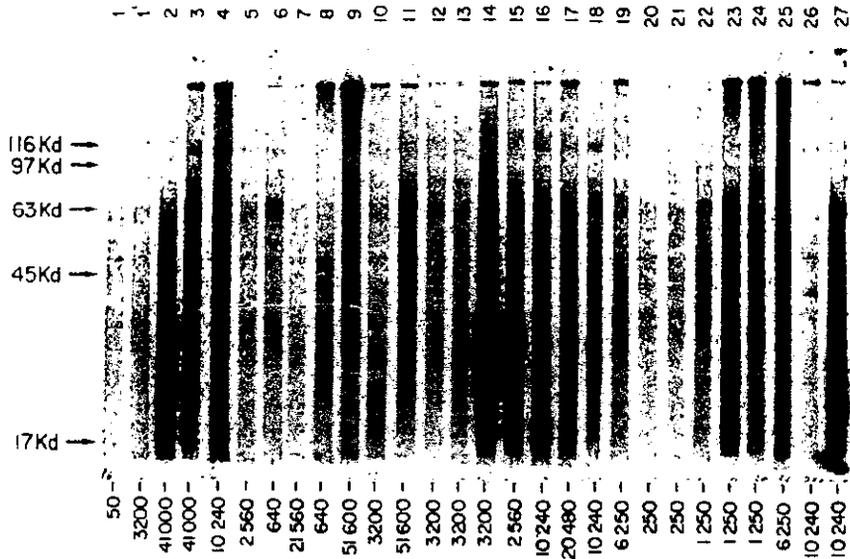


Fig. 11-B INMUNODETECCION CON SUERO DE PACIENTES CON AHA SOBRE MEMBRANAS PLASMATICAS DE *E. Histolytica* HM1:IMSS. Línea 1 Y 1') suero normal. Líneas 2-27) sueros de pacientes. (96)

4.2 EPIDEMIOLOGIA

El comité experto en amibiasis de la organización mundial de la salud (WHO), definió, en 1969 a la amibiasis como la condición de albergar al parásito de *Entamoeba histolytica* con o sin manifestaciones clínicas (111).

La distribución de la infección luminal con *E. histolytica* estimada por la presencia de quistes en las heces, es cosmopolita. Es muy conocido que muchas personas que aparentemente se infectaron por *E. histolytica* nunca desarrollaron síntomas y que la infección cedió espontáneamente. Esas infecciones asintomáticas pueden encontrarse en proporciones que varían del 5% a más del 50% de una

población determinada. Se ha calculado que en 1981, aproximadamente 480 millones de seres humanos tuvieron infección intestinal por *E. histolytica* (32).

La identificación de portadores de *E. histolytica* se lleva a cabo mediante los datos clínicos, la serología y la detección del parásito en las heces, de los individuos. Estos pueden albergar amibas patógenas o no patógenas sin manifestar síntomas y pueden o no tener anticuerpos anti*amibianos* en su suero.

De la enorme población de individuos que presentan infección intestinal, solamente un pequeño porcentaje desarrolla *amibiasis* invasora, manifestada generalmente por disentería o absceso hepático. Las encuestas serológicas, en busca de anticuerpos anti*amibianos*, empleados para medir la proporción de la población con enfermedad invasora presente o pasada, sugieren que aproximadamente un 10% del total de personas infectadas, esto es aproximadamente 48 millones, presentan anualmente síntomas de *amibiasis* invasora, sobre todo de disentería *amibiana*. A su vez, la disentería producida por amibas es de 5 a 50 veces más frecuente que el absceso hepático (32).

La *amibiasis* invasora induce en el huésped una respuesta inmunológica de tipo humoral que se manifiesta por la producción anticuerpos específicos contra *E. histolytica* (ac) en el suero, en su mayoría de clase IgG (94, 95). Su presencia indica infección clínica o subclínica por *E. histolytica*.

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 padecimiento (33, 96), 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.

La amibiasis invasora es un importante problema médico y social en China, México, la porción oriental de América del sur, el sudeste y el oeste de África y en todo el sudeste de Asia, incluyendo el subcontinente indio (12) (fig. 12), en estas regiones, las condiciones sanitarias inadecuadas y la presencia de cepas virulentas de amibas se combinan para sostener una incidencia elevada de amibiasis intestinal y de absceso hepático amibiano (5, 32).

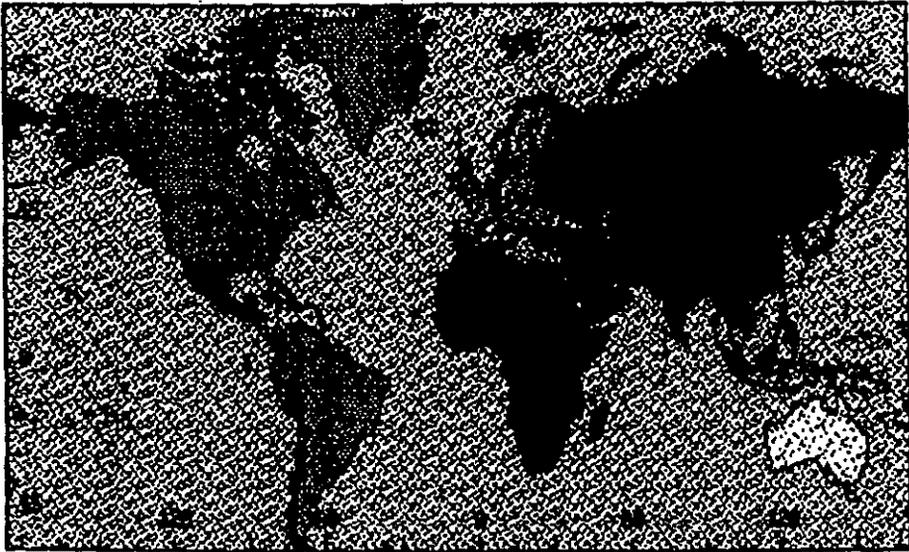


Fig. 12 FRECUENCIA DE AMIBIASIS EN RELACION A LOS CONTINENTES. Esquema que ilustra la frecuencia de amibiasis en el mundo con relación a los continentes, donde la prevalencia la encabeza África, seguida de Asia, América, Europa y Oceanía. (5)

Las formas potencialmente mortales de amibiasis invasora son fundamentalmente el absceso hepático amibiano y la colitis fulminante; del 2 al 10% de las personas con absceso hepático mueren; mientras que por colitis amibiana grave es hasta el 70% (32, 112).

Se ha estimado que la amibiasis invasora produce anualmente de 40,000 a 110,000 muertes en el mundo, colocándose como la segunda causa después de la malaria, en la mortalidad debida a protozoarios parásitos (7, 32).

Los individuos convalecientes de amibiasis invasora intestinal, con o sin anticuerpos séricos antiamibianos, constituyen los verdaderos reservorios del agente patógeno, ya que son portadores, sin lugar a dudas, de cepas patógenas y virulentas (32). Las personas que conviven con estos, frecuentemente son seropositivas sin haber padecido la enfermedad clínica (113).

En México, la información publicada hasta ahora, presenta evidencias de que la infección se encuentra extendida en todo el país, en forma independiente del clima y que predomina en los medios mal saneados y de bajo nivel socioeconómico (2, 3, 112, 114).

Las frecuencias con que se han encontrado quistes de *E. histolytica* en heces fecales varían enormemente y van desde cero hasta 55.5% (2, 13). Se piensa que esa enorme variación no es real y en ello han influido diversos factores, como los siguientes:

- Prácticamente todas las encuestas se han realizado en muestras de población no representativas y no comparables entre si.
- Errores frecuentes en la identificación de los quistes por mala capacitación técnica del personal.
- Utilización de técnicas parasitológicas con sensibilidad diversa.

Por otro lado, los estudios seroepidemiológicos que se han practicado en México, fueron exclusivamente de naturaleza descriptiva hasta la década de los 80's, en años recientes se ha tenido un considerable avance en el estudio epidemiológico de la amibiasis, gracias a estudios longitudinales en cohortes de portadores asintomáticos

que han permitido conocer, entre otras cosas, la duración de excreción de quistes, la utilidad o futilidad del tratamiento, la posibilidad de cambios en la patogenicidad de la cepa, y la aparición de la enfermedad amibiana (114). También se han realizado estudios intrafamiliares de contactos de portadores, con el fin de conocer el riesgo de transmisión y de aparición de formas invasoras, según el tipo zimodemo (114).

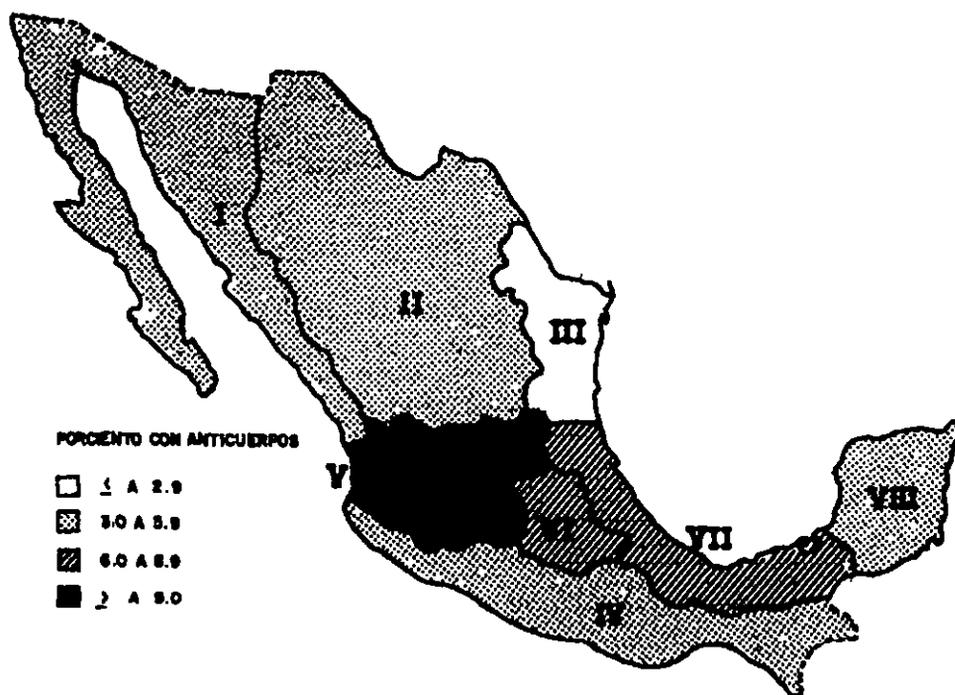
Los portadores asintomáticos pueden tener la amiba patógena *E. histolytica* o la amiba invasora no patógena *E. dispar*. Según un estudio seroepidemiológico reciente (114), de un cohorte familiar conformado por 163 amas de casas y sus familiares cercanos, el 24% fueron portadores asintomáticos y el 40% de sus familiares llegaron a infectarse en el lapso de 6 semanas, sin desarrollar síntomas clínicos de amibiasis y sin inducir anticuerpos en contra de epitopes de antígenos purificados de cepas patógenas. Estos estudios apoyan la idea de que el tratamiento farmacológico de los portadores asintomáticos es injustificado. Ante estos descubrimientos, es de importancia prioritaria que se implementen técnicas de análisis e identificación de cepas patógenas y no patógenas de acuerdo a criterios bioquímicos, inmunológicos y/o genéticos.

La relación entre portadores asintomáticos y los pacientes con amibiasis invasora, varía considerablemente de una comunidad a otra, y en las zonas endémicas se encuentran un mayor número de enfermos. En México en los años '80s se calculó que existan 5 portadores asintomáticos por cada paciente con amibiasis invasora (115). En un estudio realizado en la antiplanicie mexicana, se encontró una relación de 2:4 portadores de cepas patógenas por cada portador de cepas no patógenas (116).

Todo lo anterior ha revelado que en México una gran proporción de los individuos afectados son portadores sanos, que solo una minoría enferma (10%), que la localización más frecuente de la enfermedad es la intestinal y que ésta se observa con mayor frecuencia en niños de ambos sexos, a diferencia del absceso hepático que predomina en el adulto de sexo masculino, entre los 20 y los 40 años de edad.

La enfermedad se ha observado con mayor frecuencia en grupos de población con escasos recursos económicos, baja escolaridad y saneamiento deficiente.

De las encuestas serológicas que se han practicado en México, la más amplia fue la practicada en 1974 (3), utilizó la técnica de CIE, para detectar anticuerpos anti-amebicos 19,942 sujetos que vivían en 46 localidades urbanas de la república mexicana consideradas como representativas de todas las áreas geoeconómicas y geomórficas del país. La frecuencia de individuos con anticuerpos séricos fue de 5.95%, pero varió entre 9.95% la región centro occidental y 2.53% en la región nororiental (fig. 13)



Tampoco se encontró relación entre la frecuencia de individuos seropositivos y el clima (fig. 14), así, por ejemplo en las zonas costeras de tipo tropical, se encontraron tanto frecuencias bajas (3.68%), como elevadas (14.13%).

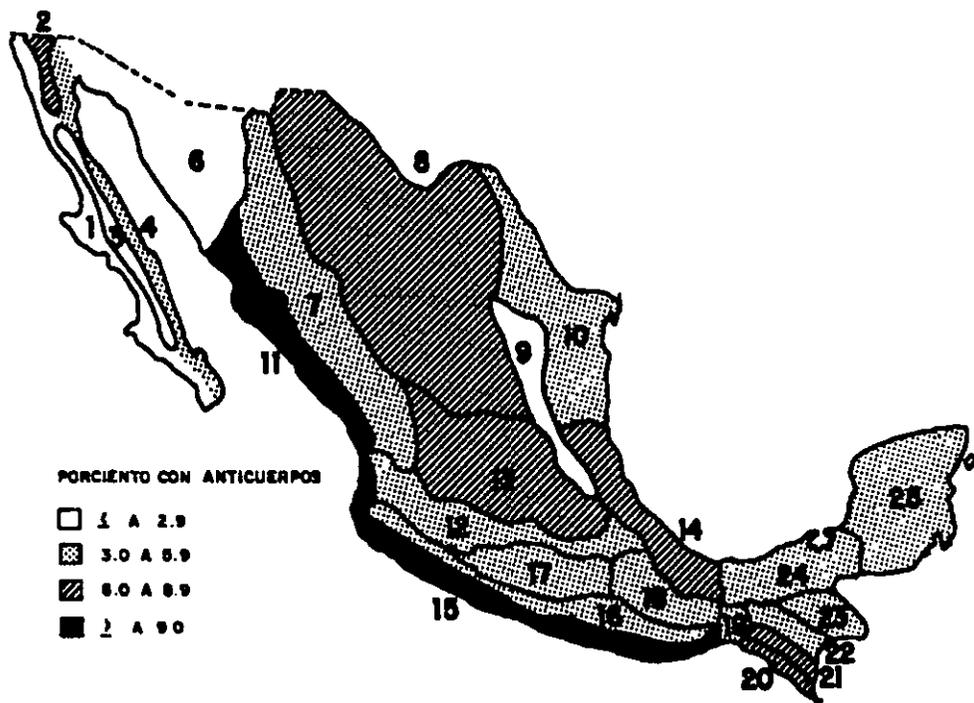


Fig. 14 SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Areas geomórficas de la República Mexicana (3).

La frecuencia de casos seropositivos se elevó a partir del primer quinquenio de la vida, para alcanzar su máximo entre los 5 y los 10 años, posteriormente descendió ligeramente en el siguiente quinquenio y se conservó en valores semejantes el resto de la vida (3) (fig. 15-A).

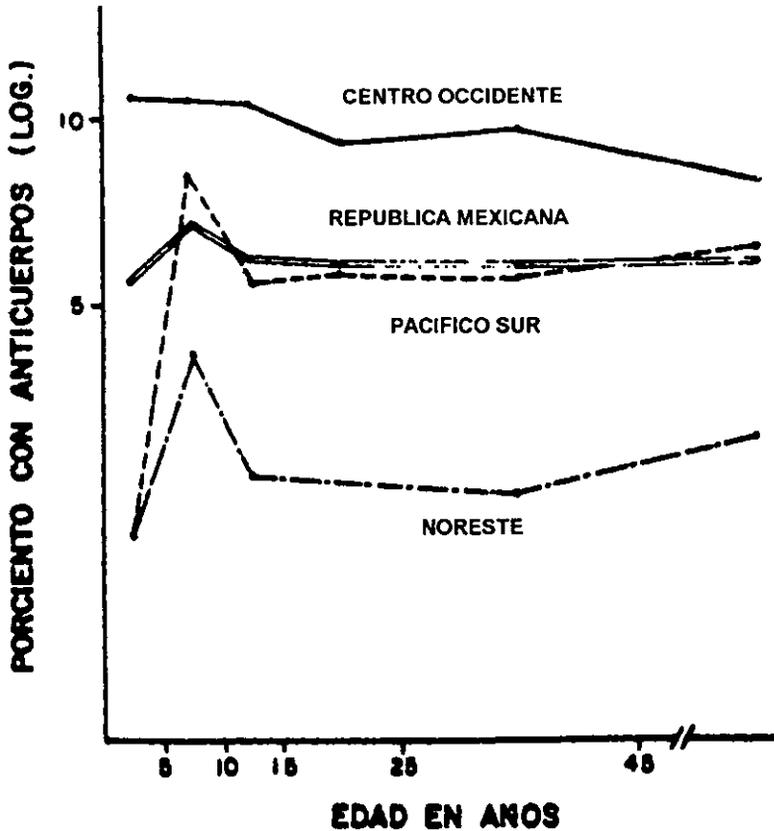


Fig. 15-A SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Distribución de los casos positivos según la edad en tres áreas geoeconómicas y promedio de la República Mexicana. (3)

En este estudio, se corroboró la correlación estrecha que existe entre las condiciones sanitarias, la escolaridad y la frecuencia de individuos con anticuerpos: cuando se compararon las frecuencias de seropositivos en las diferentes edades de individuos radicados en áreas de la ciudad de México con diferente nivel socioeconómico (fig. 15-B) se encontraron diferencias importantes en los menores de 10 años, pues la seropositividad en este grupo fue 0% en los habitantes de una zona

residencial con buenas condiciones sanitarias y se elevó hasta 7.3% en los que vivían en áreas pobres y mal saneadas. un fenómeno semejante se encontró en los mayores de 45 años. Mientras que en los grupos de edades medias no se encontraron diferencias significativas en la seropositividad, de una zona y otra (3).

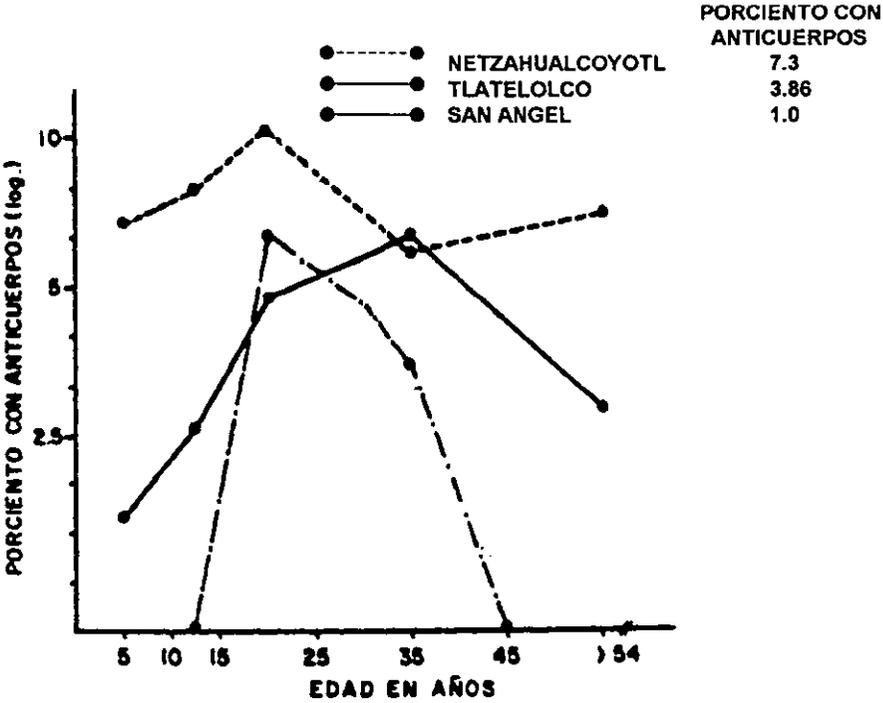


Fig. 15-B SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA AMIBIASIS. Distribución de los casos positivos según la edad en tres áreas de la cd. de México. (3)

Un estudio seroepidemiológico reciente (1994), muestra que en promedio el 8.3% de nuestra población es seropositiva, esto nos revela que las condiciones de morbilidad continúan similares a hace dos décadas (3, 116, 117).

Respecto a la morbilidad, la amibiasis ocupó de 1990 a 1993 el tercer lugar entre las 20 principales causas de enfermedad, con una tasa de 1,262.4 y 1,241.7 por mil habitantes, y con un ligero incremento en los años intermedios. En 1994 se observa un descenso (Tasa de 1,096.6), tendencia que continúa en 1995 (Tasa de 1,021.9) (117, 118).

Por otra parte, en cuanto a, grupos de edad, actualmente los menores de 5 años son los más afectados (117). Esto corrobora los estudios realizados en 1974 (3).

La mortalidad entre 1990 y 1993 muestra una tendencia decreciente. El total de muertes reportadas en 1990 fue de 1,114 (Tasa de 1.4 por 10,000 habitantes); en 1991 892 (Tasa de 1); en 1992, 674 (Tasa de 0.9) y en 1993, 656 (Tasa de 0.7) (117, 118).

Para finalizar esta revisión sobre la epidemiología de la amibiasis en México se presenta un cuadro (cuadro 1) que publicó el sistema nacional de vigilancia epidemiológica sobre los casos acumulados por entidad federativa de amibiasis invasiva (intestinal y AHA), notificados de enero a julio de 1998 (119); en donde se puede observar que en ese lapso de tiempo, fueron notificadas un total de 672,839, casos de amibiasis intestinal y 3, 699 casos de absceso hepático amibiano, mientras, que en ese mismo periodo de tiempo pero del año de 1997, los casos reportados fueron 601,637 y 3,105 respectivamente. Estos datos estadísticos recientes, no apoyan a los estudios anteriormente comentados en el sentido de que se observa una disminución significativa en la incidencia de la amibiasis. Esto quizá se deba a que la notificación de casos de amibiasis en México, adolece de serias deficiencias, ya sea porque todos los casos no son notificados o detectados (sobre todo en zonas rurales) o porque se diagnostica en forma errónea como amibiasis en un elevado número de casos de disentería o de diarrea con sangre.

Entidad Federativa	Amibiasis intestinal		Absceso hepático amibiano	
	1998	1997	1998	1997
Acumulado	6,129	4,603	68	32
Aguascalientes	1,391	3,882	7	44
Baja California	2,886	2,909	15	19
Baja California Sur	10,589	8,984	21	52
Campeche	8,407	6,506	146	71
Coahuila	5,895	6,437	28	85
Chiapas	36,461	31,520	321	92
Chihuahua	5,243	4,355	94	220
Distrito Federal	31,574	15,575	101	28
Durango	11,454	8,942	96	93
Guanajuato	18,680	12,265	210	46
Guerrero	43,062	40,252	143	217
Hidalgo	24,932	19,180	87	77
Jalisco	29,487	33,447	182	185
México	62,064	74,094	147	319
Michoacán	25,675	13,967	172	81
Morelos	19,801	18,923	57	32
Nayarit	21,523	20,711	40	21
Nuevo León	10,853	12,606	373	125
Oaxaca	33,001	27,761	106	101
Puebla	27,539	22,890	162	208
Querétaro	11,690	5,233	113	56
Quintana Roo	7,103	6,714	19	43
San Luis Potosí	15,393	12,026	66	64
Sinaloa	25,617	25,504	125	118
Sonora	7,480	6,605	107	63
Tabasco	27,833	30,348	199	59
Tamaulipas	11,164	12,739	167	58
Tlaxcala	7,588	7,908	12	24
Veracruz	68,504	55,222	227	312
Yucatán	36,721	34,183	35	26
Zacatecas	7,100	15,346	89	134
Total	672,839	601,637	3,699	3,105

Cuadro 1. CASOS ACUMULADOS POR ENTIDAD FEDERATIVA DE AMIBIASIS INVASIVA, NOTIFICADOS HASTA LA SEMANA 27 DE 1998. (119)

V. MEDICAMENTOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS.

En la actualidad se encuentran disponibles una serie de medicamentos eficaces y capaces de producir la curación de la mayor parte de las formas de amibiasis, sobre todo en las agudas, y con menor frecuencia en las crónicas si se les trata correctamente, a estos fármacos se les llama medicamentos amebicidas.

Los medicamentos amebicidas, se estudian *in vitro* e *in vivo* en los animales y en el hombre (120). En los métodos *in vitro* (121, 122, 123, 124), se coloca el fármaco en contacto con cultivos de *E. histolytica*; como para lograr cultivos con buen desarrollo es necesaria la presencia de bacterias, se utiliza en el cultivo una cepa estandarizada de *Escherichia coli*. Aunque también se logra un buen estudio cuando se utilizan cultivos axénicos. En los métodos *in vivo* (122, 125, 126, 127), en los animales se producen infecciones experimentales por inoculación intracolónica de parásito en ratas, cobayos, hamsters, monos, y se observa la acción curativa de los fármacos especialmente la desaparición de las lesiones ulcerosas y de las amibas a nivel del ciego. En el caso de AHA, se provoca, en caso de hamsters por inyección intrahepática de trofozoítos.

Para determinar la dosis del fármaco que cura el 50% de los animales en -experimentación, o, sea la DE 50 (128), se realizan experimentos en masa, generalmente gran cantidad de hamsters o ratas infectadas por inyección intracecal de *E. histolítica*. En el hombre la acción de los fármacos antiamébicos se evalúa por la desaparición de los síntomas clínicos y de los trofozoítos en las heces y quistes en heces formadas (127). Para asegurar la curación debe de demostrarse la ausencia de dichos parásitos en por lo menos cuatro exámenes de heces en días consecutivos. Estos exámenes deben repetirse al mes, dos y tres meses después de realizado el tratamiento.

El tratamiento de la amibiasis, se dirige a aliviar los síntomas, de reponer las pérdidas de líquidos, electrolítos y sangre, y a erradicar el microorganismo (129). La

elección del medicamento depende de la presentación clínica y el sitio de acción del medicamento. La mayor parte de los amebicidas no son eficaces en todas las localizaciones ni usándolos por separado; para conseguir la curación, es frecuente acudir a una combinación de fármacos (129). También se aprovecha el hecho de conocer que para conocer un buen desarrollo de *E. histolytica* es necesaria la presencia de bacterias intestinales (130), por lo tanto es útil el uso de fármacos antibacterianos , tanto en los casos agudos, como en los crónicos. En la amibiasis intestinal se usan antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas y algunos de espectro reducido, como la paromicina o, aminosidina. Sobre todo por que éstas actúan contra las bacterias teniendo acción antiamebiana directa. Ya se ha mencionado que los fármacos amebicidas disponibles en la actualidad, se dividen, según su lugar de acción, en tres clases (15, 120, 132, 133):

-Amebicidas de acción luminal o intestinal.

-Amebicidas de acción sistémica.

-Amebicidas de acción sistémica y luminal.

Las tres clases de fármacos tienen su acción en algunos de los eventos del ciclo vital de la *E. histolytica* (fig. 16)

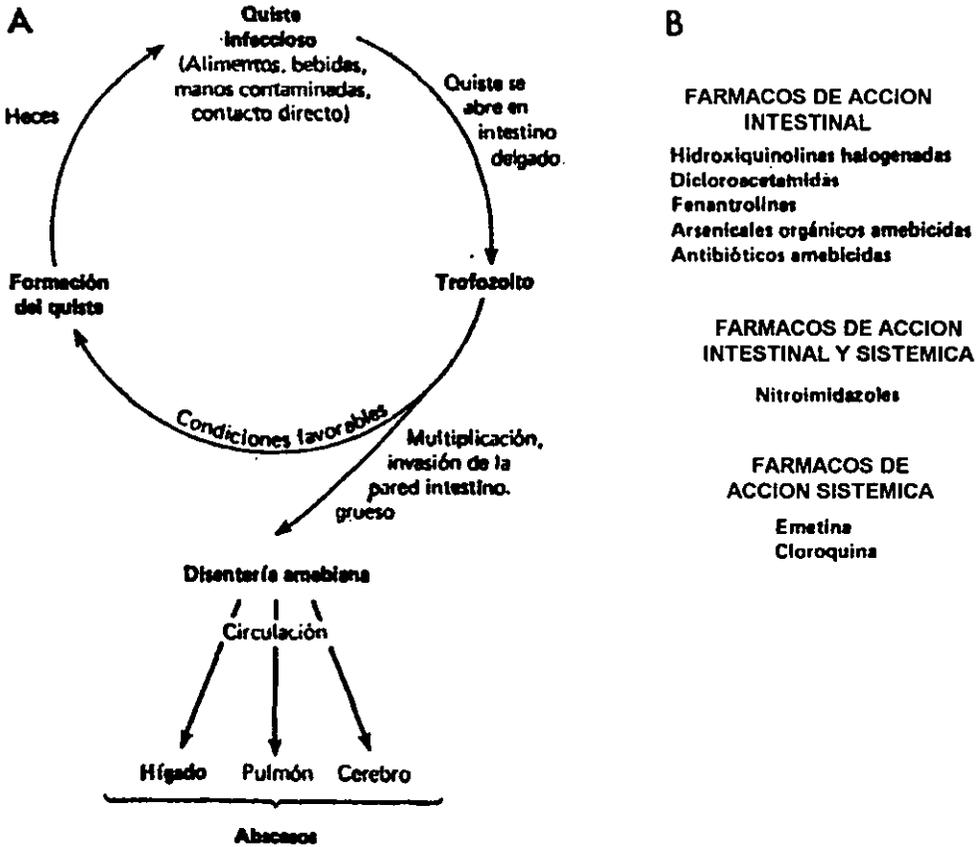


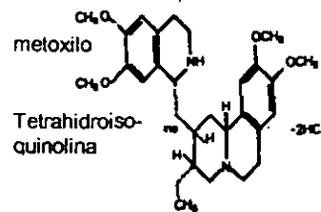
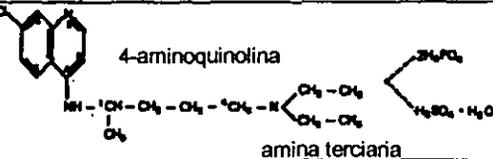
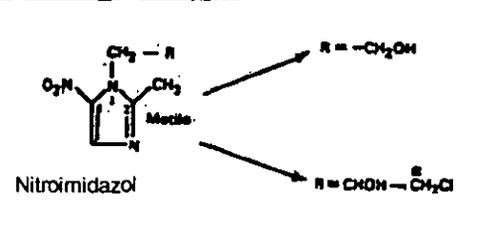
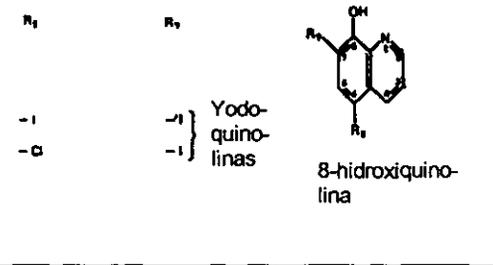
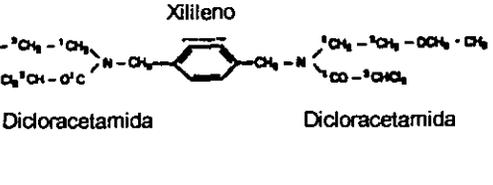
Fig. 16 CICLO VITAL DE *E. Histolytica* Y ACCION DE LOS FARMACOS AMEBICIDAS. A) ciclo vital amibiano, con las formas intestinales y extraintestinales de la amibiasis. B) fármacos amebicidas y su clasificación. (120)

El plan de tratamiento aceptado actualmente para las formas más comunes de amibiasis se ilustran en el cuadro 2, en donde se indica el método de elección y uno alternativo. La diferente bibliografía que al respecto hay (120, 122, 129, 131) coincide en que, este plan de tratamiento, es el más ampliamente usado por los médicos.

FORMA DE AMIBIASIS	FARMACOS DE PRIMERA ELECCION Y DOSIS	FARMACOS ALTERNATIVOS Y DOSIS
DISENTERIA Y COLITIS AMIBIANA AGUDA Forma grave	Metronidazol, 750 mg, 3 veces diarias, u ornidazol, 500 mg, 2 veces diarias por 5 a 10 días. Más Yodoclorhidroxiquina, 250 mg, 3 veces diarias, dos series de 10 días con intervalo de una semana, o diyodohidroxiquina, 650 mg, 3 veces diarias por 20 días	Clorhidrato de emtina subcutáneo, 60 mg, diarios por 4 a 5 días Más Yodoquinolinas como en el caso anterior o teclozán, 100 mg, 3 veces diarias por 5 días Luego Clorhidrato de tetraciclina u oxitetraciclina, 500 mg cada 6 horas por 10 días, sulfato de paramomicina o aminosidina, 250 mg, 4 veces diarias por 5 a 10 días
Forma leve	Hidroxiquinolinas halogenadas o teclosán como arriba indicado Luego Tetraciclinas o paromomicina o aminosidina como arriba Más Fosfato o sulfato de cloroquina, 300 mg, base diarios por 2 semanas	Metronidazol u ordinazol, como se indicó más arriba Más Yodoquinolinas, como arriba indicado
AMIBIASIS CRONICA Y PORTADORES	Hidroxiquinolinas halogenadas o teclozán, dosis indicadas Luego Antibióticos antiamebianos, ver más arriba	Metronidazol u ornidazol, dosis indicadas
HEPATITIS Y ABSCESO AMIBIANO	Metronidazol u ornidazol, dosis arriba indicadas	Clorhidrato de emetina subcutáneo, 60 mg, diarios por 10 días Más Fosfato o sulfato de cloroquina, 600 mg base diarios por 2 días y 300 mg base diarios por 2 semanas Más Yodoquinolinas o teclozán, como se indicó

Cuadro 2. PLAN DE TRATAMIENTO PARA AMIBIASIS. Esquemas de tratamiento quimioterápico. (120)

La estructura química de los fármacos amebicidas de elección y alternativos se encuentran resumidos en el cuadro 3.

CLASE	SUB-CLASE	GRUPO	FARMACO	ESTRUCTURA QUIMICA
Amebicidas	Amebicidas de acción sistémica	Emetina	Emetina, clorhidrato Diclorato de emetina	 <p>En la emetina, el metoxilo superior de la tetrahidroisoquinolina se reemplaza por hidroxilo</p>
		4-Aminoquinolinas	Cloroquina, fosfato y sulfato (Nivaquine)	 <p>amina terciaria</p>
	Amebicidas de acción sistémica e intestinal	Nitroimidazoles	Metrodinazol (Flagyl) 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol Ornidinazol (Tiberal) α -(clorometil)-2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol	 <p>Nitroimidazol</p>
	Amebicidas de acción intestinal	Hidroxiquinolinas halogenadas	Diyodohidroxi-quinina diyodohidroxiquinolina (Searlequin) 5,7-Diyodo-8-hidroxiquinolina Yodoclorhidroxi-quinina o cloroquinol (Entero-Vioformo) 5-Cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina	 <p>Yodo-quinolinas 8-hidroxiquinolina</p>
		Dicloroacetamidas	Teclozán (Falmox) N,N'-(p-Fenileno)dimetileno)bis[2,2-dicloro-N-(2-etoxietil)acetamida]	 <p>Xilileno Dicloroacetamida</p>

Cuadro 3. ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS FARMACOS AMEBICIDAS DE ELECCION Y ALTERNATIVOS. (120)

A continuación se presentan los datos farmacológicos que actualmente se conocen sobre las tres clases de medicamentos amebicidas.

5.1 AMEBICIDAS DE ACCIÓN LUMINAL

Son aquellos que actúan únicamente en el colon, en la luz del intestino. Dentro del gran número de fármacos disponibles, los dos grupos más eficaces y mejor tolerados (120, 135), son: las hidroxiquinolinas halogenadas y las dicloracetamidas

5.1.1 Las hidroxiquinolinas halogenadas

- Origen y química

Es un conjunto de fármacos obtenidos por síntesis, son derivadas de la 8-hidroxiquinolina, poseen dos átomos de halógeno, ya sea yodo, las yodoquinolinas, sólo o con cloro, o bien bromo, unidos a la molécula orgánica y no ionizados (cuadro 3). Las principales debido a que se usan con frecuencia y son oficiales en Estados Unidos son: Diyodohidroxiquinolina o yodoquinol que posee dos átomos de yodo y Yodoclorhidroquina o clioquinol (vioformo), que contiene yodo y cloro.

Los dos compuestos son polvos inodoros de color pardo amarillento, casi insolubles en agua, debido a esto último, no se sabe exactamente cuánto se aprovecha en cada una de ellas (32).

Otros derivados de la 8-hidroxiquinolina, disponibles en varias regiones del mundo incluyen la broxiquinolina (5,7-dibromo-8-quinolinol), la broxaldina (derivada de la metilquinolina), el cloroquinadol (5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol) y el quiniofón (ácido 8-hidroxi-7-yodo-5-quinolina sulfónico). Y la quinfamida que es una tetrahidroxiquinolina (132).

La acción parasitocida y antibacteriana que poseen todos estos fármacos se lo confiere el núcleo de la hidroxiquinolina, reforzado por la presencia de los halógenos yodo y cloro (120).

No se ha reportado que exista superioridad en alguno de los derivados de la 8-hidroxiquinolinas, simplemente difieren de las preferencias de los médicos y cada agente tiene sus partidarios.

- Usos terapéuticos

Las 8-hidroxiquinolinas son eficaces amebicidas, tanto *in vitro* sobre cultivos de *E. histolytica*, como *in vivo*, en donde curan las infecciones experimentales amebianas en el mono, perro, rata y en el hamster.

En amibiasis humana actúan de manera eficaz, tanto en las formas intestinales agudas como crónicas y en la mayoría de los casos alcanzan la curación parasitológica, especialmente en los casos leves. La acción amebicida se ejerce tanto sobre los trofozoítos, como sobre los quistes haciéndolos desaparecer de las heces en los pacientes, aunque se ha postulado que este último efecto probablemente depende de la capacidad para destruir quistes. Debido a la limitada absorción de estos fármacos y a su escasa concentración en los órganos internos, el efecto amebicida se produce únicamente en la luz del intestino, actuando sobre la superficie de la mucosa, por lo que no tiene acción en la amibiasis extraintestinal como la hepatitis y el absceso hepático amibiano.

Han sido también utilizados para tratar a los portadores asintomáticos de quistes y para tratamiento ambulatorio y de masas debido a su bajo costo.

Se ha informado, que las yodoquinolinas tiene la propiedad de matar a las *trichomonas vaginalis* en las vaginitis provocadas por este parásito, también es útil en

la *lambliasis* o *giardiasis* rebelde al tratamiento con quinacrina, en la disentería balantidiásica y en las infecciones intestinales por *dientamoeba fragilis*. Sin embargo, en Estados Unidos, estos usos se consideran aún en etapa de investigación. La diyodohidroxiquina y la yodoclorohidroxiquina, se han usado para tratar diversos transtornos dermatológicos, y se han empleado dosis grandes por vía oral en el tratamiento de la acrodermatitis enteropática, una enfermedad pediátrica poco frecuente y potencialmente mortal (120, 132).

También actúan sobre hongos tales como la *candida albicans* trichophyton mentagrophytes, trichophyton gypseum; en estos casos, la asociación broxiquinolina y broxaldina muestra un sinergismo de potenciación.

Otra potente acción que ha sido observada en las hidroxiquinolinas halogenadas es la antibacteriana sobre gérmenes grampositivos y gramnegativos, ampliamente demostrada *in vitro* (120), contra *streptococcus pyogenes* (estreptococo b-hemolítico), *streptococcus aecalis* (enterococo), *staphylococcus aureus* (estafilococo), *bacillus subtilis*, *escherichia coli* (colibacilo), *salmonella typhi*, *salmonella paratyphi a*, *shigella dysenteriae*, *shigella sonnei*; y dependiendo de las concentraciones del fármaco empleadas, estos efectos pueden ser bacteriostáticos o bactericidas (120). La acción antibacteriana es de gran importancia, no sólo en el tratamiento de las infecciones intestinales bacterianas, sino por que ya se sabe que erradicación de las bacterias coadyuva al efecto antiaméptico intestinal.

- Farmacocinetica

Después de la administración por vía oral, se absorbe parte variable pero importante de la dosis ingerida. Un estudio comparativo de la absorción gastrointestinal de diyodohidroxiquina con la yodoclorohidroxiquina y otras 8-hidroxiquinolinas halogenadas; demostraron que la que se absorbió menos fue la diyodohidroxiquina, sólo 33%, que la yodoclorohidroxiquina.

En el ser humano, la biotransformación más importante, consiste en la conjugación con ácido glucurónico, y la mayor parte del fármaco absorbido se excreta en la orina como glucorómido; sin embargo la mayor parte del fármaco administrado se expulsa por las heces (fig. 17).

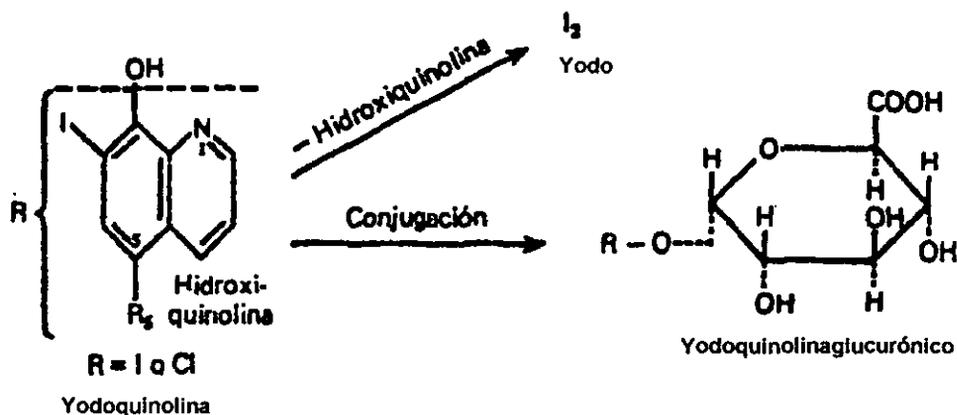


Fig. 17. BIOTRANSFORMACION DE LAS HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS. (120, 133)

Cuando se determina la excreción urinaria mediante método espectrofotométrico para la estimación del núcleo quinolinico, se deduce que la absorción del yodoquinol es del 4.6 %, mientras que la del clioquinol es de 12.6 % de la dosis administradas.

En todos los casos pueden determinarse niveles sanguíneos de yodo debido a que las yodoquinolinas lo liberan parcialmente, éste es captado especialmente por la glándula tiroides.

Después de una dosis oral de 250 mg, la concentración máxima de yodoclorohidroiquina en el plasma es, en promedio, de 5 mg/ml en un tiempo de 4 a 8 horas. La vida media del medicamento es de 11 a 14 horas, y después de administración repetida, 3 veces al día, en unos días se alcanza concentración

plasmática de estado uniforme o basal. Aún se desconoce si estos fármacos son eficaces en la amibiasis intestinal únicamente porque se presentan en el interior del intestino o también en parte porque aparecen en la circulación.

- **Mecanismos de acción**

Se sabe que estos agentes son directamente amebicidas, pero se desconoce su mecanismo de acción. Actualmente, los estudios al respecto son prácticamente nulos (133, 120, 132).

- **Reacciones adversas**

Las hidroxiquinolinas hidrogenadas se consideran con toxicidad de orden bajo; sin embargo, son capaces de provocar trastornos digestivos, neurológicos y de yodismo (134). La reacción tóxica más importante, atribuida particularmente a la yodoclorohidroxiquina, es la *neuropatía mielóptica subaguda*. Esta enfermedad es un padecimiento semejante a la mielitis que se describió inicialmente en Japón, a cuyos habitantes se circunscribe principalmente; en otros países sólo se ha informado de casos esporádicos. Al aumentar el número de casos, en Japón se estableció un consejo especial de investigación para estudiar el asunto. Se advirtió que era factor etiológico importante la yodoclorohidroxiquina, lo cual motivó que se suspendiera la venta del fármaco en Japón en 1970, y se impusieran restricciones para su venta y uso en otros países, entre ellos Estados Unidos. A pesar de que hubo y aún hay discusión acerca del papel del fármaco en la etiología de la enfermedad, lo que sí fue contundente, es que eliminarlo del mercado en Japón produjo disminución inmediata e impresionante de la aparición de casos del síndrome (120) (fig. 18). Parece posible que la epidemia resultara de la interacción entre la yodoclorohidroxiquina y factores ambientales, que pudieran incluir contaminantes químicos, deficiencias o anomalías nutricionales y agentes infecciosos (120). La enfermedad suele iniciarse con dolor abdominal, y continúa con trastornos sensitivos bilaterales, parestesias y disestesias,

principalmente en las porciones distales de las extremidades inferiores. Otros síntomas frecuentes son trastornos de la sensibilidad y debilidad muscular en las piernas. Visión borrosa, ceguera trastornos del sistema nervioso autónomo, cambios psicológicos y coloración verdosa de la lengua (134).

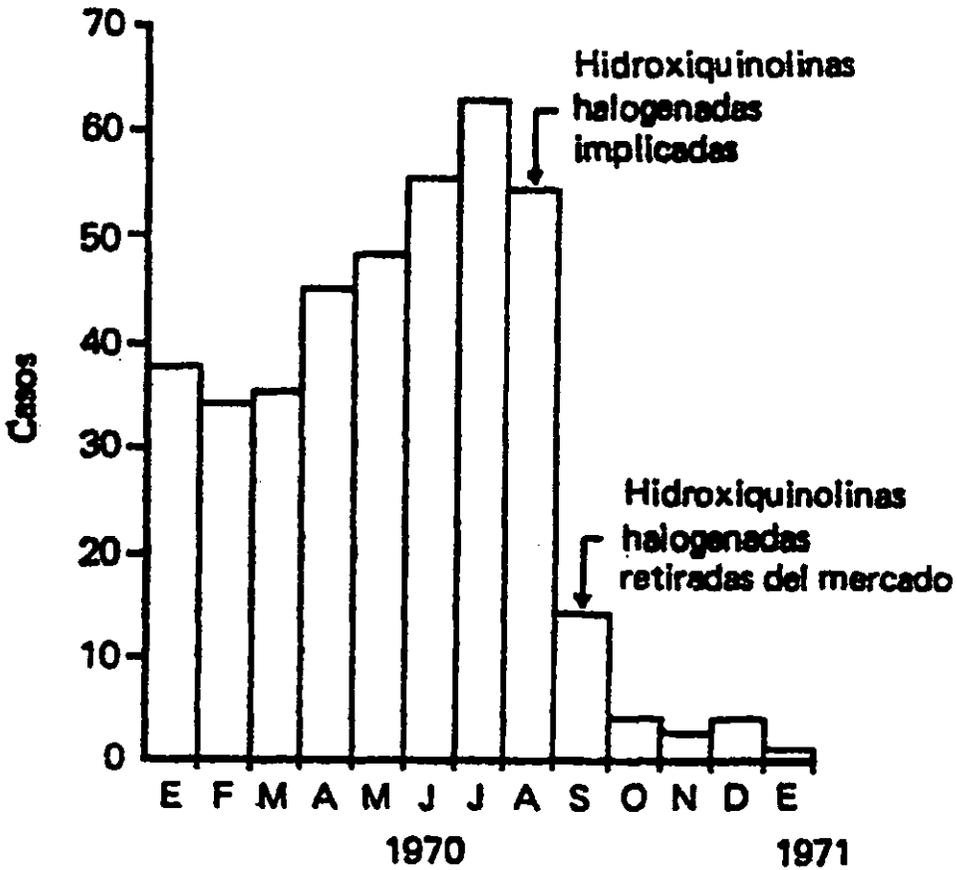


Fig. 18. CASOS DE NEUROPATIA MIELOOPTICA SUBAGUDA (SMON). Fueron registradas mensualmente (las letras indican los meses) en el Japón. Se observa un brusco descenso de los mismos después de que los fármacos fueron retirados del mercado. (120)

No se ha dilucidado la relación exacta, pero la administración de diyodohidroxiquina a niños para tratar la diarrea crónica ha guardado relación con atrofia óptica y ceguera permanente.

Otros efectos secundarios incluyen: furunculosis generalizada (toxicoderma por yodo), escalofríos, fiebre, dermatitis benigna a grave, irritación y prurito anales, náuseas, vómitos, ardor epigástrico, diarrea y cefalalgia. En forma esporádica se ha advertido aumento de volumen en la tiroides.

Todos los trastornos ceden rápidamente, excepto la neuropatía al suspender el tratamiento y no requieren medidas especiales.

- Interacciones medicamentosas.

Aún no hay ninguna reportada como importante.

- Contraindicaciones.

No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a derivados de la 8-hidroxiquinolina o a preparaciones que contienen yodo. Tampoco debe administrarse en pacientes con enfermedad hepática, renal o neuropatía óptica preexistente (134).

- Formas farmacéuticas.

Las formas farmacéuticas se encuentran en el cuadro 4 y son el yodoquinol, USP (diyodohidroxiquinolina, FNA) drioquilén NR); clioquinol, USP: este último puede prescribirse en cápsulas de 250 mg (134).

PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACEUTICA COMERCIAL	DOSIS			
				USUAL	LIMITES	MAXIMA	
						POR VEZ	POR DIA
Diyodohidroxiquina, USP (diyodohidroxi quinolina, IP; diyodoxiquinolina, FP) (Searlequin, NR; Driokilen, NR; Floraquin, NR)	Contiene no menos del 96 % del fármaco y 64 % de yodo	Poivo microcristalino amarillento o pardusco, inodoro e insípido. Prácticamente insoluble en agua y escasamente soluble en alcohol	Tabletas de 200 y 650 mg. Tabletas vaginales de 100 mg. (con ácido bórico, glucosa y lactosa)	650 mg., tres veces por día	300 a 1000 mg., 2 veces por día	1 g	2 g
Yodoclorhidroxiquina (clioquinol), NF (Entero-viofomo, NR)	Contiene no menos del 93 % del fármaco, 40 % de Yodo y 12 % de cloro	Poivo blanco amarillento pardusco, esponjoso, de olor suave característico. Prácticamente insoluble en agua y alcohol	Tabletas de 250 mg.	250 mg., tres veces por día	125 a 500 mg., 2 veces por día		

Cuadro 4. FORMAS FARMACEUTICAS, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DE LAS HIDROXIQUINOLINAS HALOGENADAS. (120 modificado)

- Vías de administración y dosis.

Las hidroxiquinolinas halogenadas se utilizan por vía oral para el tratamiento de la amebiasis (120, 132, 134).

Las dosis se encuentran en el cuadro 4, en los niños se calcula según la edad y el peso, con referencia a un adulto de 60 Kg, hasta los 10 años de edad; los que pasan de esta edad pueden ingerir la dosis completa para adultos.

- **Indicaciones y plan terapéutico.**

La amibiasis constituye la indicación principal de las hidroxiquinolinas halogenadas, sólo se utilizan en la amibiasis intestinal (no son eficaces en amibiasis extraintestinal) Su toxicidad es mínima cuando se emplean a bajas dosis y durante corto tiempo (134, 135).

En la disenteria amibiana y colitis amibiana grave y en las exacerbaciones disentéricas de la amibiasis crónica, debe utilizarse el metronidazol u ornidazol como primera elección o bien la Emetina como segunda opción; esta última solamente hasta dominar los síntomas agudos ; pero como su acción no es curativa, se debe administrar desde el primer día del tratamiento las hidroxiquinolinas halogenadas por vía oral (para actuar en la luz del intestino) a las dosis usuales, durante 20 días el yodoquinol y durante 10 días el clioquinol, esquema que se repite después de una semana.

En las formas agudas no graves ,se realiza directamente el tratamiento con las hidroxiquinolinas halogenadas por vía oral, con las dosis señaladas en el cuadro 4; se acostumbra prescribir antibióticos como las tetraciclinas, la paromomicina o aminosidina durante 5 a 10 días. En la hepatitis y absceso amibiano, las yodoquinolinas no son activas, debiendo utilizarse el metronidazol (u ornidazol) o la emetina, pero al mismo tiempo se administran las hidroxiquinolinas halogenadas para combatir el foco primitivo intestinal de la amibiasis.

En la amibiasis crónica, ya sean casos con síntomas no intensos o asintomáticos (portadores), se emplean las hidroxiquinolinas como fármacos de primera elección, según el esquema de dosificación que aparece en el cuadro 4, agregándose antibióticos antiaméebicos.

Los resultados que se obtienen en la amibiasis intestinal son satisfactorios, con alivio y desaparición de la sintomatología, la curación de las lesiones colónicas y la negativización de parasitológica de los trofozoítos y quistes de la *E. histolytica* (120).

En la amibiasis aguda y crónica, desgraciadamente las curaciones con admistración de yodoquinolinas solas se obtiene solamente en el 50-60 % de los casos, sin embargo no existen muchas estadísticas al respecto (135).

Dicloracetamidas.

- Origen y química.

Es un grupo de fármacos amebicidas de acción intestinal de considerable potencia. Son sustancias sintéticas derivadas de la tricloroacetamida; la más importante por su gran potencia es el teclozán (falmonox), que posee dos grupos de dicloroacetamida y deriva del xilileno (cuadro 3). Existen otras tricloroacetamidas, como la clefamida que es mucho menos activa, tanto *in vivo* como *in vitro* que el teclozán (120).

- Usos terapéuticos-

La acción principal de las dicloroacetamidas es amebicida, tanto *in vitro* como *in vivo*. *In vitro*, el teclozán es el fármaco amebicida más potente , la concentración amebicida es de 0.04 $\mu\text{g/ml}$, pudiendo llegar a ser hasta 2000 veces más activo que la emetina. *In vivo* produce la curación de hamsters infectados por inoculación intrececal de *E. histolytica* , desapareciendo los parásitos en muestras tomadas directamente de ciego (fig. 19-A). Este fármaco se comporta como de los más potentes conocidos dentro de los amebicidas conocidos (fig. 19- B) (120, 135).

En el hombre, está considerado como un potente fármaco para las formas intestinales de la amibiasis, tanto agudas como crónicas . Con su uso se observa alivio de los síntomas y desaparición de los trofozoítos y los quistes en las heces. La acción es muy rápida y en la mayoría de los casos se llega a la curación de los pacientes con desaparición permanente del parásito. Estudios *in vivo* han comprobado que el tecozán no actúa sobre la flora bacteriana intestinal, la acción amebicida es directa sobre los trofozoítos. Su índice quimioterapéutico es muy elevado (120, 132, 135).

- **Farmacocinética.**

Lo único que se conoce con respecto a la cinética de las dicloracetamidas es que se absorbe poco en el tracto gatrointestinal cuando se administra por vía oral. Los estudios que se han realizado para monitorear su metabolismo y excreción han sido pocos, y no han arrojado resultados claros.

- **Mecanismo de acción.**

No ha sido estudiado.

- **Reacciones adversas.**

Las dicloracetamidas son medicamentos poco tóxicos, se ha observado que únicamente produce transtornos gastrointestinales leves en forma de nauseas y sobre todo de meteorismo con flatulencia. Se consideran reacciones de poca importancia y ceden con la simple disminución de la dosis o la supresión del fármaco.

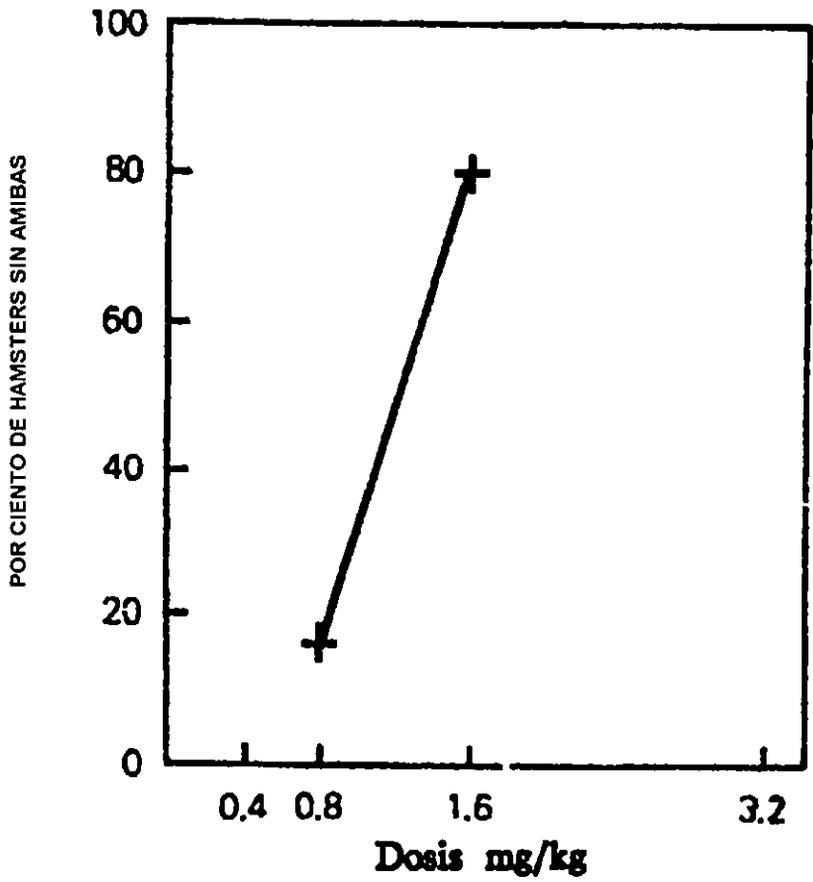


Fig. 19-A. ACCION AMEBICIDA DEL TECLOSAN. A) curva dosis-respuesta del teclosán como amebicida en el hamster; los animales fueron infectados por inyección intracecal de *E. histolytica* y el fármaco administrado por sonda gástrica,

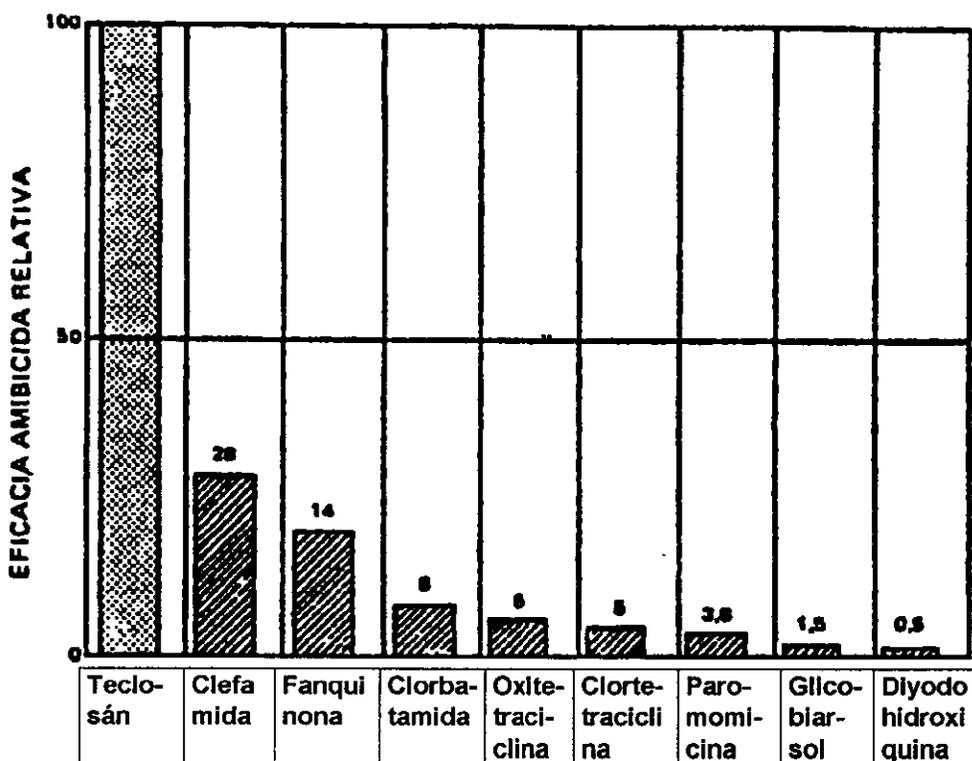


Fig. 19-B. ACCION AMEBICIDA DEL TECLOSAN Y OTROS FARMACOS QUIMIOTERAPEUTICOS. B) acción amebicida experimental de distintos fármacos en el hamster; la eficacia amebicida relativa se tomó dividiendo la dosis media efectiva (DE 50) del blanco, que fue el teclosán, por la de los otros compuestos.

- Interacciones medicamentosas.

Se consideran de poca importancia y no son descritas.

- Contraindicaciones.

No han sido reportadas.

- Formas farmacéuticas.

La forma farmacéutica (teclozán) se encuentra descrita en el cuadro 5.

La clefamida (mebinol NR) se expende en tabletas de 250 mg.

PREPARADO	CARACTERES	FORMA FARMACEUTICA COMERCIAL	DOSIS	
			USUAL	LIMITES
Teclosán (Falmonox, NR)	Sustancia blanca, sólida, inodora. Poco soluble en agua y alcohol	Tabletas de 100 mg. Suspensión al 1%.	100 mg, 3 veces por día	50 a 200 mg, 3 veces por día

Cuadro 5. FORMAS FARMACEUTICAS, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DEL TECLOSAN. (120, 134).

- Vía de administración y dosis.

El teclozán se administra por vía oral en forma de tabletas (cuadro 5), en los niños en suspensión con 50 mg/ml, 6 mg/Kg de peso diarios.

La clefamida (mebinol), por ser menos potente que el teclozán, se administran 500 mg, 3 veces al día por vía oral durante 10 días, en casos graves se puede doblar la dosis.

- Indicaciones y plan terapéutico.

El teclozán es indicado únicamente en la amibiasis intestinal. En las formas agudas y crónicas incluyendo entre las primeras la colitis y disenteria ambiana no graves y en las segundas a los potadores. Se considera importante para propósitos profilácticos. No se indica en las formas extraintestinales. La dosis de teclozán es de 100 mg (una tableta) 3 veces por día durante 5 días; si reaparecen los parásitos en las heces (recaída) se efectuará una segunda serie de tratamiento (120, 134).

Los resultados obtenidos son satisfactorios tanto en las formas agudas como en las crónicas, con desaparición rápida de los síntomas aún en los casos agudos en 2 o 3 días, llegándose a la curación completa de la enfermedad con negativización del examen parasitológico mantenida por 3 meses y más. Entre los pocos casos publicados (Un total de 246) agudos y crónicos, se observa la curación de un promedio del 91% de los pacientes. Sin embargo, este fármaco se emplea poco y se tiene olvidado en los esquemas de tratamiento así como en los textos de parasitología (120, 134).

5.2 AMEBICIDAS DE ACCIÓN SISTÉMICA.

Son fármacos que tienen la capacidad de erradicar los parásitos que han invadido el organismo (hepatitis y abscesos hepáticos amebianos principalmente) una vez que han atravesado la mucosa colónica (120, 132, 134).

Los amebicidas de acción sistémica de elección para la amebiasis extraintestinal son: la emetina y la cloroquina

5.2.1 Emetina

El uso racional de la emetina se inició en 1912, cuando Rogers Vedder demostró que esta sustancia mata a las amibas *in vitro*. Desde entonces, la emetina ha sido uno de los agentes terapéuticos de más extenso empleo para la amebiasis extraintestinal (120, 132).

- Origen y química

La emetina es un alcaloide que se extrae de la ipecacuana o ipeca, que es el rizoma y raíces desecadas del *cephaelis ipecacuanha*, arbusto que crece en el Brasil y en la India. Además de la emetina, en la ipeca se encuentra otro alcaloide; la cefelina.

Ambos conforman el 2% de una extracción: 1.5% la emetina y 0.5% la cefelina (132, 120).

Tanto la emetina como la cefelina derivan químicamente de la tetrahidroisoquinolina (cuadro 3) y la diferencia es que la última contiene un grupo hidroxilo fenol en vez de un metoxilo. El único alcaloide utilizado como quimioterápico eficaz en la amibiasis extraintestinal es la emetina porque la cefelina tiene disminuida su potencia amebicida y exaltada la acción irritante (emética) y tóxica que presentan ambos alcaloides (135, 120).

Actualmente, la emetina se prepara en forma semisintética por metilación de la cefelina y se emplea generalmente en forma de su sal soluble, clorhidrato; éste es un polvo cristalino blanco, soluble en agua y en alcohol. Es muy irritante y no debe ponerse en contacto con la córnea ni con las mucosas, en particular la conjuntiva (135, 120).

- Usos terapéuticos

Las acciones farmacológicas de la emetina sobre el organismo hospedero, han sido ampliamente estudiadas por el farmacólogo argentino Guglielmetti, de cuyos trabajos se desprenden los principales datos sobre los usos terapéuticos de este alcaloide (120, 135).

Se ha comparado acción amebicida de la emetina *in vitro*. En contacto con cultivos de *E. histolytica* es capaz de matar a los trofozoitos en concentraciones que varían entre 1:100,000 y 1:500,000 según los métodos utilizados, en general 3 µgr/ml, concentración que se alcanzan en el organismo humano a dosis terapéuticas. Los quistes son más resistentes a la acción de la emetina, aunado a que las concentraciones citadas no se alcanzan en la luz del intestino, donde tiene lugar la formación de los quistes, causa frecuentemente recaídas en los pacientes (120).

In vivo en las infecciones experimentales en gatos y monos y ratas, la emetina también manifiesta acción amebicida y se llega a la curación de la amibiasis, pero son necesarias dosis elevadas y tóxicas (4.5 mg/kg, en ratas), por lo que el índice terapéutico es muy bajo.

En la amibiasis humana, la emetina logra la remisión rápida de los síntomas agudos provocados por la disentería amibiana. Uno de los inconvenientes del uso de la emetina sola es que no se curan más de 10 a 15% de los pacientes con amibiasis, por lo que debe usarse combinada con otros fármacos antiamebianos.

Si bien mejoran mucho las manifestaciones clínicas de la disentería amibiana aguda y desaparecen de las heces las formas móviles y los quistes del parásito durante la administración de la emetina, en un 50% de los casos desaparecen los quistes después de un tiempo más o menos largo de haber suspendido la medicación, esto indica que destruye sólo cierto número de trofozoítos, pero los que quedan se transforman en quistes que reaparecen en heces, demostrando que la infección no estaba curada. Por lo general, no se eliminan los quistes con otro período de tratamiento con emetina. Con frecuencia estos pacientes se convierten en portadores asintomáticos, con todos los peligros que esto implica para ellos mismos y los demás. El tratamiento de la emetina en estos portadores asintomáticos es claramente ineficaz (129, 120).

Sin embargo, en el absceso hepático amibiano, la emetina tiene efecto ampliamente satisfactorio (parásitos tisulares), considerándose por ello un amebicida de acción sistémica. Es capaz de prevenir la formación del absceso en su comienzo y aún llegar a la curación una vez formado, en este caso se recomienda asociarla con cloroquina para potencializar el efecto (129, 120).

Por lo anterior; la emetina, en la amibiasis intestinal sólo tiene usos válidos en diarrea amibiana y disentería amibiana crónica. Sólo se administra por el tiempo

necesario para dominar la diarrea y los síntomas disentéricos (diarrea mucosanguinolenta, pujos, tenesmo), que generalmente no excede de 4 días.

También se ha reportado que tienen acción deletérea sobre la fasciola hepática (helmineto tremátode), pero sólo sobre su localización en el hígado (fascioliasis o distomatosis hepática). También ha dado buenos resultados en algunos casos de balantidiasis (120, 132).

- **Farmacocinética**

La emetina se absorbe perfectamente de los lugares de administración parental (vía subcutánea o intramuscular) y produce rápidamente sus efectos. También es bien absorbido en el tracto digestivo, pero ésta vía no es utilizada debido a su acción irritante gástrica que produce vómitos. Pasa rápidamente de la sangre a los tejidos, principalmente al intestino, hígado, pulmón, riñón, bazo. La eliminación o detoxificación se lleva a cabo lentamente y la vía principal es el riñón, aunque también se excreta por la mucosa del tracto gastrointestinal (120, 129, 132, 135).

Aunque entre 20 y 40 minutos después de la inyección ya aparece en la orina, todavía se encuentra en ella de 40 a 60 días después de terminado el tratamiento. Por ello, la acción tóxica por acumulación es un peligro constante nunca debe repetirse una serie de tratamiento antes de 2 meses. En el hígado es donde el alcaloide se encuentra a mayor concentración, circunstancia que quizá explica la mayor eficacia del mismo en la amibiasis hepática que en la intestinal.

- **Mecanismo de acción**

Produce la degeneración del núcleo y la reticulación del citoplasma de la amiba y se ha postulado que acaba con estos parásitos porque impide la multiplicación de los trofozoítos.

Se ha comprobado, que la emetina impide la síntesis de proteínas en los trofozoítos, al inhibir la traslocación de peptidil-tRNA del sitio aceptor al sitio donador del ribosoma (120, 132).

- Reacciones adversas

La emetina causa una serie de manifestaciones de toxicidad que pueden observarse con cualquier nivel posológico y depende de la sensibilidad individual al medicamento. Tanto en los animales como en el hombre, las dosis elevadas producen lesiones agudas, en el corazón, hígado, riñón, intestino y músculos esqueléticos. Los más de los efectos desfavorables observados desaparecen, aunque se continúe la medicación, lo que hace pensar en la posibilidad de que el organismo adquiere cierto grado de tolerancia. Otros efectos tóxicos del alcaloide, particularmente en el miocardio, son graves y a veces mortales o causa de prolongada incapacidad (129, 134, 120).

Las reacciones adversas consisten en inapetencia, náuseas, vómitos, cólicos y diarreas, a veces sanguinolenta (que no debe confundirse con una recaída o exacerbación de la amibiasis), adelgazamiento, debilidad y dolores musculares y sobre todo las alteraciones cardiovasculares que son más importantes y serias y consisten en taquicardia, dolor precordial, palpitaciones, hipotensión arterial y extrasistólica pueden producirse manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva, tales como disnea, ritmo de galope, soplo sistólico mitral y edemas, aún el de pulmón, lo que puede llevar a la muerte; existen trastornos electrocardiográficos (aplanamiento e inversión de la onda t, alargamiento del intervalo p-r y ensanchamiento del complejo QRS) que pueden aparecer aún en personas que no presenten síntomas tóxicos y a veces persisten durante mucho tiempo (hasta 17 meses) después de haber terminado el tratamiento (134, 120).

La emetina no debe emplearse si no se toma en cuenta su toxicidad y si no es posible mantener al paciente bajo rigurosa vigilancia medica. Si se siguen con rigor las normas de posología y las precauciones expuestas antes, el peligro de lesiones cardiacas puede reducirse mucho. Aunque la mayor parte de los fallecimientos provocados por la emetina, se han registrado en pacientes a los que se había administrado el medicamento a dosis total superior a 1.25 gr, algunos han sido ocasionados por dosis que no excedieron la máxima total establecida de 0.6gr. La prolongada permanencia del alcaloide en el organismo es la causa de la toxicidad por acumulación y los periodos repetidos de tratamiento sin los intervalos suficientes de descanso causan con frecuencia grave intoxicación (120).

El tratamiento para las intoxicaciones consiste en la supresión de la administración de la emetina y medidas para disminuir los síntomas como preparados de opio o difenoxilato para la diarrea, analgésicos para los dolores, cardiotónicos y diuréticos para la insuficiencia cardiaca (120).

- Interacciones medicamentosas

Aún no hay ninguna reportada como importante.

- Contra indicaciones.

Este fármaco no debe emplearse en pacientes con trastornos cardiacos o renales; excepto en absceso hepático amibiano o hepatitis no controlados por cloroquina o metronidazol: en enfermos que han recibido tratamiento de emetina antes de 6 a 8 semanas, en niños excepto aquellos con disentería grave que no se alivia con otros amebicidas. Tampoco debe administrarse este fármaco a pacientes que tienen enfermedad muscular o polineuropatía. Debe usarse con mucha precaución y en dosis reducidas cuando se trata de pacientes ancianos, débiles hipotensos o que están en

etapa preoperatoria. A pesar de que no existen muchos estudios sobre su efecto transplacentario, mas vale, no emplear la emetina durante la gestación (120, 132, 134).

- Formas farmacéuticas.

Se obtienen en el mercado en ampollitas de 65 mg/ml y de 30mg/ml, como clorhidrato de emetina, FNA.

- Vías de administración y dosis

Para administrar emetina se prefiere la vía subcutánea profunda y la intramuscular aunque esta última es mas dolorosa y por su absorción más rápida puede presentar mayor peligro en accidentes tóxicos. La administración por vía intravenosa, se considera contraindicada porque es peligrosa por la acción depresora cardiaca que causa, además de que no ofrece ventajas terapéuticas. Mientras que la vía oral tampoco es empleada por la excesiva irritación que causa lo cual conlleva a vómitos.

En disentería amibiana fulminante grave, la dosis de clorhidrato de emetina para adulto es de 1 mg/kg. de peso diario sin excederse de 60 mg al día en una o dos dosis, durante 3 a 5 días, sólo hasta que los síntomas estén controlados. En niños la dosis es de 1 mg / kg de peso diario en 1 0 2 dosis durante 10 días, sin que la serie total sobrepase los 10 mg /kg de peso.

En hepatitis y absceso hepático amibiano se administra 60 mg diarios en 1 0 2 dosis, durante 10 días.

- Indicaciones y plan terapéutico

Está indicada en la disentería amibiana aguda, en la colitis (diarrea) aguda grave y en las exacerbaciones agudas de la amibiasis crónica, todas con trofozoítos en las heces. Se utiliza el clorhidrato de emetina, como preparado de segunda elección, en casos graves en que resulte imposible la administración del metronidazol por vía oral y se requiere la vía parenteral. La administración se realiza según las dosis ya indicadas, hasta la desaparición de los síntomas disentéricos y aparición de deposiciones semiformadas o formadas, sin pasar de 10 días de tratamiento. Es conveniente asociarla con otros fármacos amebicidas de acción luminal (120, 132, 134, 135).

En la hepatitis y absceso amibiano del hígado, pulmón y cerebro (amibiasis extraintestinal), se utiliza clorhidrato de emetina a las dosis mencionadas, durante 10 días. Es un fármaco extraordinariamente eficaz como amebicida de acción sistémica, pero en la actualidad ha sido reemplazada por el metronidazol, fármaco de elección en la amibiasis extraintestinal por su eficacia y menor toxicidad. Si se emplea clorhidrato de emetina (cuando fracasa el metronidazol o se requiere vía parenteral) (120), es necesario asociarla a la cloroquina pues los resultados obtenidos son mejores y no es necesaria una nueva serie de emetina. Es indispensable también, la administración de fármacos que actúen sobre el foco primitivo, la amibiasis intestinal, como las hidroxiquinolinas halogenadas. La dosis utilizada es la mencionada anteriormente (120, 132, 135).

Los resultados obtenidos han sido excelentes, así en un estudio que se hizo en 4,939 casos recopilados de AHA tratados con drenaje abierto, hubo una mortalidad de 43.1%, mientras que en 695 casos tratados con clorhidrato de emetina y aspiración la mortalidad fue de 5.6% (120).

Como ya se dijo, al prescribirse clorhidrato de emetina, debe tomarse en cuenta que el fármaco es potencialmente tóxico y debe administrarse con indicaciones precisas, el paciente debe estar bajo vigilancia médica y preferiblemente en cama. Se deben realizar trazados electrocardiográficos antes, durante y una vez finalizada la administración.

Un derivado sintético de la emetina es la dehidrometina, algunos estudios de laboratorio y ensayos clínicos han sugerido que la dehidrometina conserva la propiedad amebicida de la emetina, con menor toxicidad gracias a su excreción mas rápida y a su menor concentración en el tejido miocárdico.

Este derivado sintético difiere del alcaloide original por la falta de H en las posiciones 2 y 3.

Sin embargo no esta exenta de toxicidad y los enfermos tratados con dehidrometrina deben estar bajo los mismos cuidados que los tratados con emetina.

5.2.2 Cloroquina.

El valor de la cloroquina para el tratamiento de la amibiasis extraintestinal en el hombre fue dado a conocer desde 1949, a partir de entonces gran número de observaciones clínicas han confirmado la eficacia de la cloroquina en la amibiasis extraintestinal particularmente en la hepatitis, y en los abscesos amibianos por lo que se le considera un fármaco de acción sistémica únicamente (132, 120, 135).

- Origen y química

Se utiliza en forma de clorhidrato (aralen HCl), fosfato (aralen fosfato) y sulfato de clorodual (nivaquina) corresponden al grupo químico sintético de las 4-aminoquinolinas (cuadro 3). Posee un átomo de cloro en la posición 7, una cadena

lateral con 4 átomos de carbono por sustitución en el grupo aminico en la posición 4 y además una amina terciaria lateral (120, 132).

- Usos terapéuticos

La cloroquina posee potente acción amebicida; *in vitro* destruye rápidamente a los trofozoitos de *E. histolytica* (fig 20-A), sin embargo su potencia es inferior a los nitroimidazoles, la emetina, las hidroxiquinolinas halogenadas y las dicloracetamidas.

Es ampliamente conocida su acción como antipalúdico, donde se utiliza ampliamente en profilaxis supresora y en tratamiento de ataques agudos de paludismo por *plasmodium vivax*, *plasmodium malariae*, *plasmodium ovale* y cepas sensibles de *plasmodium falciparum* (132, 135).

También se ha utilizado con buena eficacia en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso.

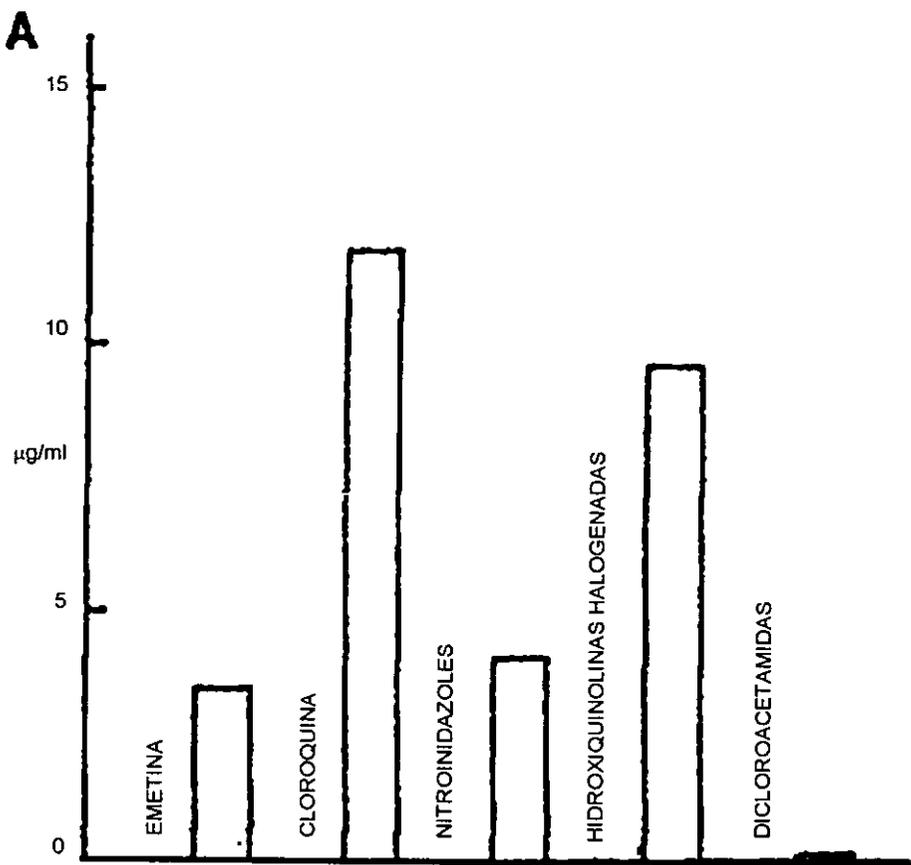


Fig. 20-A. ACCION AMEBICIDA DE LA CLOROQUINA Y OTROS FARMACOS QUIMIOTERICOS. Concentración amebicida *in vitro* de distintos fármacos (120).

Debido a que este fármaco se concentra en los órganos, sobre todo en el hígado, es muy eficaz en la amebiasis extraintestinal (fig. 20-B), especialmente en el absceso hepático amebiano, en donde los síntomas y signos desaparecen rápidamente bajo la acción de la cloroquina. Debido a su rápida absorción en el intestino delgado,

no alcanza una concentración activa en el colon, por lo que no es activa en la amibiasis intestinal.

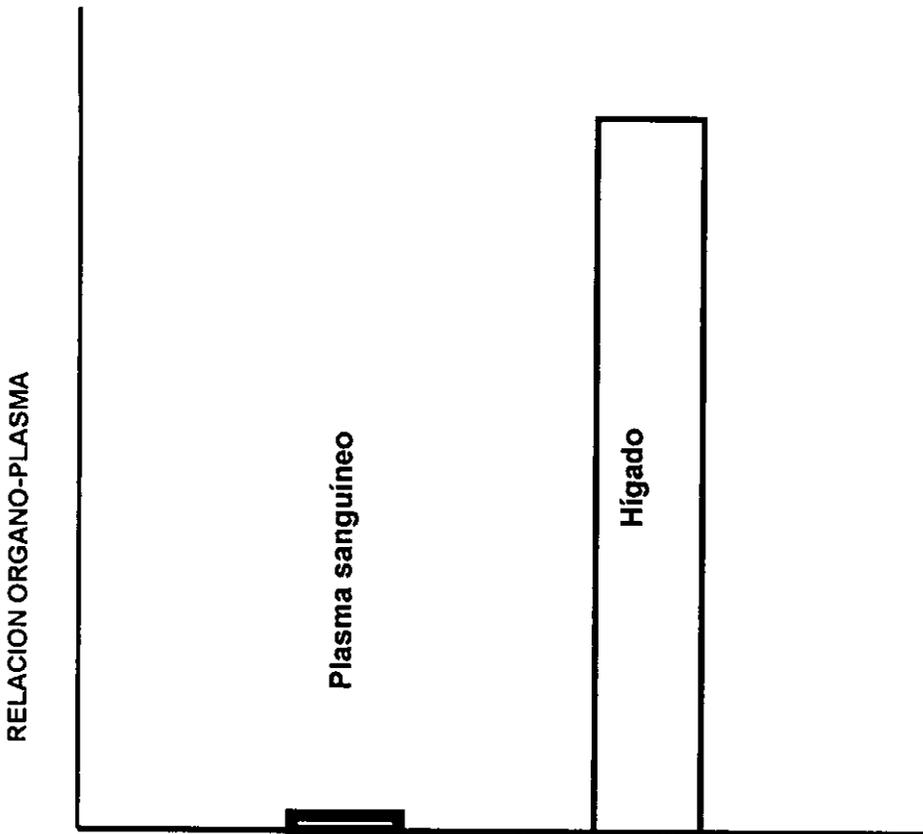


Fig. 20-B FARMACOCINETICA DE LA CLOROQUINA. Concentración relativa de la cloroquina en el hígado, con respecto al plasma sanguíneo (120).

- Farmacocinética

Se absorbe en forma rápida tanto en el tracto gastrointestinal como por vía intramuscular. Una vez absorbido, se deposita fija y concentra en los tejidos, especialmente en el hígado, bazo, riñón, corazón, piel y pulmón (más de 700 veces la

concentración del plasma sanguíneo) (fig. 20-B) y en menor grado en cerebro y médula espinal.

Su metabolismo en el organismo consiste en que de amina terciaria se transforma en la amina secundaria correspondiente, mediante desetilación y luego en amina primaria por una segunda desetilación (120) (fig. 21).

En la orina la cloroquina aparece en un 70% como amina terciaria, un 23% como desetilcloroquina y de 1-2% como bidesetilcloroquina y el 5% restante como una metabolito no identificado. El proceso de eliminación es muy lento debido a que se fija en tejidos, se lleva a cabo durante varias semanas después de interumpida la administración. Su vida media es de aproximadamente es de 7 días.

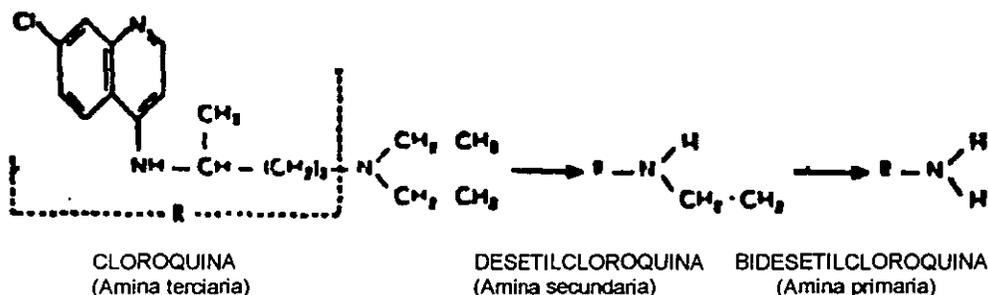


Fig. 21. BIOTRANSFORMACION DE LA CLOROQUINA. (120)

- Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo de acción como amebicida.

- Reacciones adversas

Su uso se ha asociado a efectos tóxicos a nivel de sangre, sistema nervioso central cardiovascular, gastrointestinal, ojos y oídos, sin embargo estos efectos sólo se

presentan cuando hay hipersensibilidad al medicamento, en dosis superiores a las terapéuticas y en tratamientos largos (132).

Las reacciones adversas mayormente reportadas consisten en: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombositopenia; cefaleas ligeras y transitorias, neuromiopatía, estimulación psíquica, fatiga, irritabilidad, pesadillas, convulsiones y mareos. A nivel de sistema cardiovascular se ha observado hipotensión y cambios en el electrocardiograma (134).

Transtronos visuales que van desde visión borrosa hasta ceguera y ototoxicidad (sordera nerviosa, vértigo, tinnitus) (134).

También se han reportado cólicos, diarrea, náuseas y vómito; así como problemas a nivel de piel como prurito, cambios en la pigmentación en piel y mucosas y erupciones pleomórficas (134).

- Interacciones medicamentosas

No debe usarse cuando el paciente se este administrando sales de magnesio y aluminio o caolín ya que disminuye notablemente la absorción gastrointestinal (134, 120).

- Contraindicaciones

No se indica en pacientes que padezcan de cambios retinianos o de los campos visuales y porfiria. Tampoco en pacientes con problemas gastrointestinales, neurológicos y hematológicos graves y en pacientes alcohólicos o con enfermedad hepática (134, 120).

- **Formas farmacéuticas**

El clorhidrato de cloroquina se encuentra en el mercado en ampollitas de 50 mg/ml (40mg/ml de la base). El fosfato de cloroquina, en tabletas de 250 mg.(150 mg de la base) y de 500 mg (300 mg. de la base). El sulfato de cloroquina, se expenden dos presentaciones: tabletas de 200 mg. (150 mg. de la base) y jarabe de 68 mg (50 mg. de la base)/ 5ml.

- **Vías de administración y dosis**

En hepatitis y absceso hepático amibiano se les administra por vía oral fosfato de cloroquina, 1 gr. (600 mg. de la base), una vez por día, durante 2 días, seguido de 500 mg. (300 mg. de la base) diarios durante 2 a 3 semanas. Las dosis de sulfato de cloroquina son las mismas referidas a la base.

- **Indicaciones y plan terapéutico**

La única indicación de la cloroquina en amibiasis es la extraintestinal, en que junto con la emetina constituyen los fármacos de segunda opción frente al metronidazol. Las dosis indicadas son las mencionadas anteriormente; se recomienda la asociación durante los primeros 10 días con emetina por vía subcutánea. Al mismo tiempo debe administrarse amebicidas de acción luminal para tratar el foco primario de la amibiasis.

Los resultados que se han obtenido son muy satisfactorios, con rápida curación de la sintomatología y del proceso (120).

4.3.3 Amebicidas de acción sistémica y luminal.

Estos fármacos actúan sobre todas las localizaciones de la amibiasis, extraintestinales e intrainestinales; comprenden a los nitroimidazoles.

Son los derivados del 5-nitroimidazol, los que constituyen el mayor avance en la terapéutica antiamebiana en los últimos años. Con ellos debe tenerse en cuenta su mecanismo de acción, para utilizarlos racionalmente y evitar su uso en casos innecesarios. Son considerados los amebicidas más modernos y activos por lo que se les considera de primera elección.

De las investigaciones sistemáticas que se han llevado a cabo sobre diversos derivados de los nitroimidazoles, resultaron los más convenientes como quimioterápicos amebicidas: el metronidazol y el ornidazol.

Metronidazol y ornidazol.

- Origen y química.

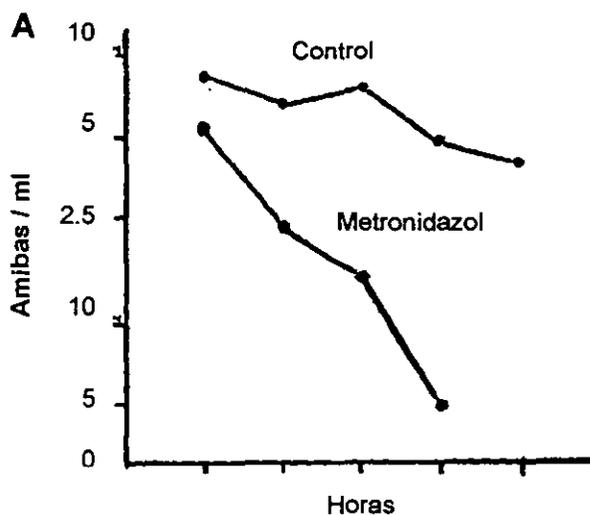
El metronidazol (flagyl) es un derivado del nitroimidazol, con un grupo metilo en la posición 2 y otro alcohol primario en la posición 1. El ornidazol (tiberol) también derivado del nitroimidazol se diferencia del metronidazol por el agregado de un grupo cloro metilo en la cadena lateral que resultó ser algo más potente que el metronidazol (tabla 3).

- Usos terapéuticos

Ambos derivados tienen acción amebicida *in vitro* (fig. 22-A) aunque con una potencia menor que la emetina, similar entre ellas. La concentración amebicida mínima es de alrededor de 4 $\mu\text{g/ml}$ para los trofozoítos. *In vivo* ambos fármacos tienen acción amebicida tanto en amibiasis intestinal del ratón y de la rata (inoculación en el ciego)

(fig. 22-B), como en la amibiasis hepática del hamster (inoculación intrahepática), pudiendo ser protegidos eficazmente por la administración de estos fármacos. Se ha observado que la potencia es mayor para el ornidazol que para el metronidazol, pero ambas tienen potencia menor que la emetina.

En el ser humano ambos fármacos tienen potente acción amebicida en disentería amibiana aguda, colitis amibiana aguda, amibiasis crónica (formas intestinales) y en abscesos hepáticos y hepatitis amibiana.



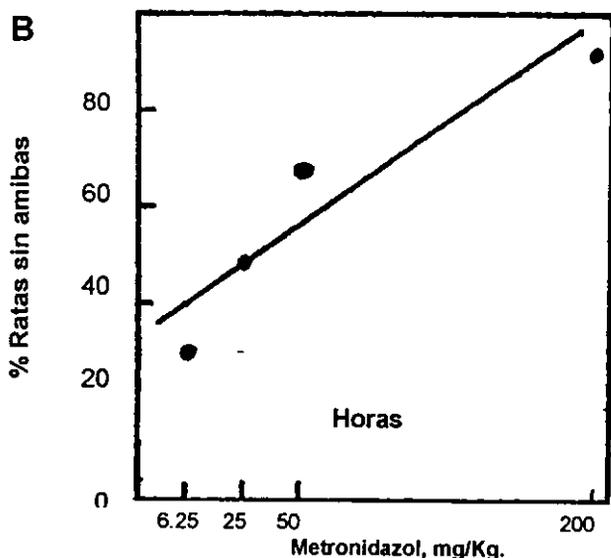


Fig. 22. ACCION AMEBICIDA DE LOS NITROIMIDAZOLES. A) Acción *in vitro*, trofozoítos de *E. histolytica* sometidos al metronidazol, 80 μ g/ml. B) curvas dosis respuesta del metronidazol en ratas infectadas con dicho parásito. (120).

En la disentería y colitis amibianas los síntomas mejoran en forma rápida al administrar metronidazol u ornidazol; en 3 o 4 días las amibas desaparecen de las heces. A pesar de estar consideradas como amebicidas de acción tisular y luminal, los resultados de varios estudios indican que su acción principal es tisular; se ha observado que se absorben bien cuando se administran por vía oral, como la absorción no es tan rápida pueden actuar algo en la luz del intestino. Para completar esta acción se recomienda añadir un amebicida luminal (como las hidroxiquinolinas halogenadas) al tratamiento (11, 120, 132, 133, 135).

En los casos de absceso hepático amibiano se obtiene la curación con dosis menores que en las formas intestinales debido a la adecuada absorción intestinal de estos fármacos. En las formas crónicas de la amibiasis, los síntomas mejoran y puede llegarse a la curación completa (erradicación de los parásitos). Tanto el metronidazol

como el ornidazol, logran la desaparición, en todos los casos de curación de los trofozoitos y quistes de las heces.

Se ha comprobado también su eficacia en el tratamiento de masas con una dosis grande una vez al mes durante algunos meses y después en meses alternos a producido disminución notable de la frecuencia de la disentería amibiana en comunidades relativamente aisladas con carácter endémico alto. También tienen acción sobre la tricomoniasis, tanto en el hombre como en la mujer y representan los medicamentos de elección para esta infección. El metranidazol y ornidasol matan a la *giardia lamblia*, se ha reportado su eficacia contra la lambliasis en Europa y Sudamérica (120, 132).

Existen testimonios de su eficacia en el tratamiento de la fase aguda en la enfermedad de Vincent y para eliminar el gusano de guinea (*dracunculus*) en la dracontiasis.

Se ha demostrado acción antibacteriana principalmente para el metronidazol. *In vitro* inhibe cultivos de *staphylococcus aureus*, *escherichia coli* y bacterias anaerobias obligadas; sobre microorganismos gramnegativos como el *bacteroides fragilis* y el *bacteroides melaninogenicus* tiene acción bacteriostática a una concentración de 12 µg/ml mientras que a concentración superior es bactericida. También actúa sobre bacilos anaeróbicos grampositivos como el *clostridium perfringens* a una concentración menor de 4 µg/ml (120, 132, 129).

In vivo, el metronidazol administrado por vía oral a cobayos, impide la formación de abscesos por inoculación de microorganismos del genero bacteroides, así como la gangrena gaseosa provocada por inyección intramuscular de *clostridium perfringens*, ambas bacterias anaerobias.

En el hombre, el metronidazol también tiene eficacia contra infecciones por bacterias anaerobias como *bacteroides fragilis*, *bacteroides melaninogenicus* y el *clostridium perfringens*, en el caso de infecciones intraabdominales (infecciones posparto, posaborto, celulitis pelviana y vaginal, iposapendicectomía), torácicas (neumonía necrotizante), septicemia, infecciones de cabeza y cuello y osteomielitis. En todos los casos la vía puede ser oral pero se ha observado mayor eficacia por vía intravenosa.

La erradicación de las infecciones bacterianas en amibiasis coadyuva el efecto de los fármacos antiamebias.

- **Farmacocinética**

Los nitroimidazoles tienen una buena absorción cuando se administra por vía oral, rectal o parenteral. Una dosis de 250 mg de metronidazol por vía oral produce una concentración plasmática máxima en un periodo de tiempo de 1 a 2 horas de alrededor de 3 µg/ml que puede alcanzar más de 10 µg/ml cuando la dosis administrada es de 750 mg. y aún 14 µg/ml, niveles de concentración que son activos como parasiticidas y bactericidas, estos niveles descienden posteriormente en forma lenta.

Cuando se usa la vía intravenosa, se consiguen niveles plasmáticos mucho más elevados, hasta 35 µg/ml, cuando la dosis de administración intravenosa es de 600 mg de metronidazol. Con la ingestión de ornidazol, 750 mg, se consigue la misma concentración plasmática máxima que con el metronidazol, pero el descenso es más lento. El metronidazol se encuentra muy poco combinado con las proteínas de plasma, solamente un 4%. Su volumen de distribución es de 0.8 l/kg, esto es, que se distribuye por los líquidos intra y extracelulares principalmente al llegar a las células su concentración interna iguala rápidamente a la concentración externa. Entra a ellas por difusión simple. Pasa a todos los órganos y líquidos del organismo incluyendo al

líquido cefalorraquídeo, la saliva, el semen y las secreciones vaginales. También atraviesa la placenta y llega al feto.

Dentro del organismo, el metronidazol sufre una oxidación a nivel del grupo metilo (fig. 23) y el 2-hidroxi-metronidazol es el metabólico que se forma en mayor proporción; parte de este se oxida, dando el derivado de 2 carboxílico, mientras que metronidazol remanente, sufre parcialmente otra oxidación en su cadena lateral hidroxietilo, dando un segundo derivado carboxílico; finalmente tanto el fármaco como su metabolito mayor, se conjugan con el ácido glucorónico (fig. 23). En cuanto al ornidazol sufre una biotransformación semejante, pero los metabolitos no están perfectamente identificados.

Los fármacos libres y sus metabolitos se excretan en la orina, lo que le confiere un color rojizo y la cantidad excretada en 5 días con una dosis es del alrededor de 90% en el caso de metronidazol y el 85% en caso de ornidazol.

También se excretan en pequeñas cantidades en bilis, saliva, semen y vagina. El metronidazol se elimina en la leche materna (en donde alcanza concentraciones semejantes a la de la sangre).

La vida media del metronidazol es de alrededor 8.5 horas y la del ornidazol unas 14.5 horas.

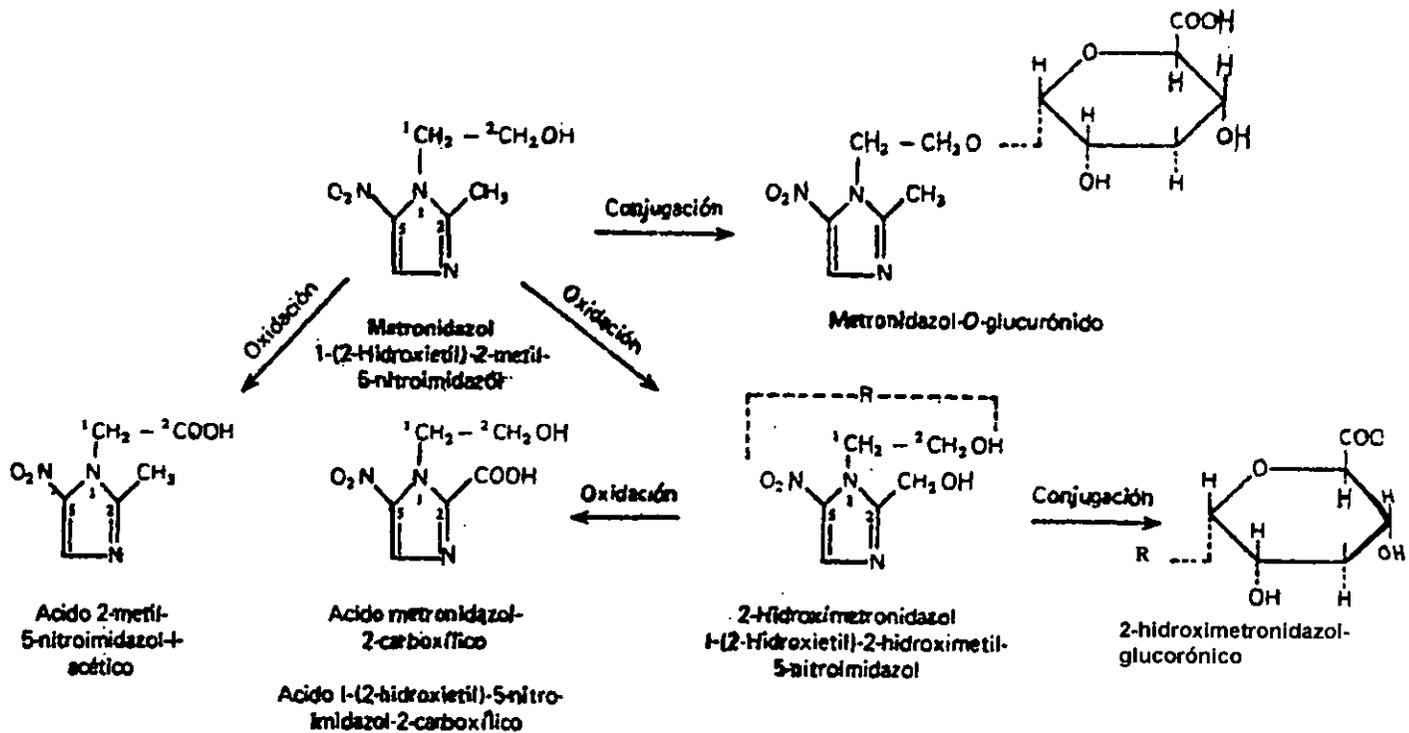


Fig. 23 BIOTRANSFORMACION DEL METRONIDAZOL (120)

- Mecanismo de acción

Se sabe que el metronidazol interfiere con las síntesis de ácido nucleico del parásito *E. histolytica*.

La actividad citotóxica se realiza cuando el compuesto es transportada al interior de las célula amibiana y el grupo 5-nitro es reducido a radicales nitro libres o aniones superóxidos. Estos grupos reducidos alteran la estructura helicoidal del DNA cuando interactúan con guaninas y citocinas; separando a la doble hélice e impidiendo su reacomodo, con la consiguiente incapacidad para la transcripción y la muerte celular (133).

La reducción es inducida en el núcleo celular por la ferredoxina (en la descarboxilación oxidativa de piruvato a aceti-coenzima A) y puede actuar como un electrón donador para el grupo reactivo de nitroimidazoles (133).

- Reacciones adversas

Los nitroimidazoles se consideran fármacos poco tóxicos, pero son capaces de producir trastornos gastrointestinales, nerviosos, cutáneos, hematológicos y la llamada reacción disulfirámica. Estas reacciones colaterales ocurren principalmente en caso de hipersensibilidad o cuando el tratamiento para la amibiasis es largo y se usan dosis altas.

Los trastornos gastrointestinales consisten en náuseas, cefalalgias, boca seca, sabor metálico en la boca. Con menor frecuencia vómitos, diarreas, cólicos, estomatitis, anorexia y estreñimiento. Así como trastornos hematológicos como leucopenia transitoria y neutropenia (134).

Se ha reportado la presencia de mareos, somnolencia, ataxia, cefalea, parestesias y sólo en ocasiones falta de coordinación, confusión, neuropatía sensorial y

estimulación psíquica y neuromiopatía, que son trastornos relacionados con el sistema nervioso central (134).

Dentro de las manifestaciones dermatológicas se han presentado erupciones morbiliformes, urticaria, prurito y rubor.

El llamado efecto disulfiram se presenta en pacientes que reciben metronidazol e ingieren alcohol. Esto se debe a que el metronidazol tiene acción inhibitoria sobre las enzimas que metabolizan el alcohol, lo cual origina efectos potencializadores del alcohol como rubicundez, vómitos, somnolencia, cefalea e hipotensión (11). Se recomienda advertirle al paciente para que se abstenga de consumir alcohol durante el tratamiento y tres días después.

Los efectos no deseables que se presentan son frecuentes pero en general no son graves y ceden al disminuir la dosis o al interrumpir el tratamiento.

- Interacciones medicamentosas

No se deben utilizar los nitroimidazoles junto con disulfiram debido a que provocan fenómenos de sinergismo. Así como tampoco se debe ingerir alcohol junto con estos fármacos tampoco se deben administrar juntos el metronidazol con anticoagulantes orales, ya que el primero es capaz de inhibir el metabolismo de los anticoagulantes sintéticos, con aumento de su acción y posible producción de hemorragias (11, 120, 134, 135).

- Contraindicaciones

En experimentos con animales (ratón y rata) se ha podido comprobar acción carcinogénica, cuando los derivados nitroimidazoles se usan en altas dosis por tiempo largo, pero a dosis terapéuticas en humanos no se ha visto esta acción (11, 120). Aunque no son teratogénicos, se recomienda no utilizarlos en el primer trimestre del

embarazo, por su fácil difusión a través de la placenta. Tampoco se indica en mujeres que lactan por el pasaje del fármaco a la leche (11, 120).

Debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas, discrasias sanguíneas, hepáticas o alcoholismo. Su uso en enfermos con cambios retinianos o de los campos visuales así como combinado con fármacos de hepatotoxicidad conocida debe ser con precaución y bajo vigilancia médica (134).

- **Formas farmacéuticas**

Se encuentran como metronidazol, FNA (USP) (flagyl, NR, nalox, NR; tricofin, NR.) y ornidazol (tiberol, NR). El metronidazol existe en forma de tabletas, óvulos e inyectables y el ornidazol en forma de tabletas y óvulos (cuadro 6).

- **Vías de administración y dosis**

El metronidazol y el ornidazol se administran por vía oral. las dosis usuales se encuentran en el cuadro 6.

En los niños, las dosis se calculan en relación a un adulto de 60 kg, así para el metronidazol es de 40 mg/kg. de peso diarios.

PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACEUTICA COMERCIAL	DOSIS	
				USUAL	LIMITES
Metronidazol, usp, flagyl, NR; Nalox, NR; Debetrol, NR	Contiene no menos de 99 % del fármaco	Poivo cristalino blanco cremoso, inodoro. Escasamente soluble en agua y en alcohol	Tabletas de 250 mg. Suspensión al 2.5 %. Tabletas vaginales de 500 mg.	250 mg., tres veces por día	125 a 500 mg., 2 veces por día
Omidazol (Tiberol, NR)		Poivo cristalino blanco amarillento, casi inodoro. Escasamente soluble en agua	Tabletas orales y vaginales de 500mg	500 mg., 2 veces por día 1500 mg., una vez	250 a 1000 mg., 2 veces por día

Cuadro 6. FORMAS FARMACEUTICAS, PRINCIPALES CARACTERISTICAS Y DOSIS DE LOS NITROIMIDAZOLES (120).

- **Indicaciones y plan terapéutico**

El metronidazol es el fármaco de primera elección en todas las formas de amibiasis (intestinales y extraintestinales, agudas y crónicas).

En la disentería amibiana aguda y en la colitis amibiana aguda, se pueden emplear dosis elevadas; se recomienda 150 mg, 3 veces al día, durante 5 días. En niños 40 mg/kg. de peso diario. En caso de hepatitis y absceso hepático las dosis son menores de 500 mg. 3 veces al día durante 5 días, sin ningún otro tratamiento, excepto la punción y aspiración del pus, si el absceso es grande. En todos los casos conviene añadir al tratamiento fármacos lumbinales. Para el ornidazol la dosis es de 500 mg. (una tableta) dos veces por día durante 5-10 días.

En las formas crónicas leves o asintomáticas bastan las amebicidas de acción intestinal solas, aunque algunos médicos acostumbran usar también el metronidazol de 500 mg. 4 veces al día, durante 5 días.

VI. DISCUSION

Los esquemas terapéuticos específicos revisados en este trabajo, son los usados de primera elección por los médicos se encontró que existe una resistencia por parte de estos para incorporar a su esquema de tratamiento nuevos fármacos con probada actividad antiamébrica. Así para el tratamiento de la amibiasis intestinal se usan, el metronidazol, las hidroxiquinolinas halogenadas y las dicloracetamidas casi exclusivamente, aunque a veces se utiliza también el furoato de diloxamida

Mientras que para la amibiasis extraintestinal la primera elección es el metronidazol y en casos de intolerancia o resistencia la segunda opción es la emetina o la cloroquina (o ambos). A pesar de que hay suficientes evidencias de que el metronidazol tiene una más importante actividad a nivel sistémico, en la práctica médica se utiliza también como fármaco de elección en amibiasis intestinal.

Estos fármacos si bien tienen un porcentaje de eficiencia más que aceptable, por un lado causan efectos secundarios que inquietan seriamente. La emetina tiene efectos tóxicos en el paciente que si no es bien vigilado le puede causar la muerte, mientras que el metronidazol tiene una potencial acción teratogénica, que si bien no ha sido reportada en humanos (sólo roedores y bacterias) tampoco se puede descartar. Por otro lado, se pone en evidencia a lo largo de esta revisión, que el tratamiento de una enfermedad tan importante por sus efectos negativos en la población mexicana, como es la amibiasis, depende para su control y tratamiento de un escaso grupo de amebicidas (aunque existe una gran variedad), si no es que de forma predominante la responsabilidad recae en el metronidazol que como ya se vio, no es la panacea.

Una de las razones que puede explicar este curioso fenómeno, podría ser el desconocimiento o la información imprecisa sobre la biología del parásito.

Se llevó a cabo una amplia revisión bibliográfica sobre los aspectos más estudiados de la biología de *E. histolytica*. Se encontró que en los últimos veinte años

ha habido una verdadera explosión de investigaciones que han llevado a un conocimiento mayor de la biología de *E. histolytica*. A pesar de esto, queda mucho por conocerse respecto a la biología de este parásito. Por ejemplo, se ha aceptado casi sin discusión el ciclo de vida de *E. histolytica* que se reporta en toda la literatura sobre el tema, sin embargo éste es solo un modelo, pues no ha sido estudiado en el ser humano.

Desde 1928 que Dobell hizo un estudio detallado, con un cultivo de una cepa amibiana de un mono y reportó el ciclo de vida del parásito que hoy conocemos, poco se le ha añadido y poco se esta haciendo actualmente para tratar de verificar ese ciclo en humanos.

Uno de los objetivos que se propuso para realizar esta revisión, fue el poder establecer la importancia que tiene el conocimiento de la biología del parásito en el diagnóstico y farmacoterapia de la amibiasis, en este sentido el conocimiento del ciclo de vida del agente etiológico de la amibiasis, no resultaría confiable para su utilización por lo anteriormente expuesto.

A lo largo de esta revisión se puso de manifiesto que uno de los aspectos menos estudiado de este parásito es el proceso de diferenciación de trofozoítos a quistes. La falta de desarrollo en este campo se debe a que no había sido posible contar con un medio para inducir la diferenciación masiva de *E. histolytica* en condiciones axénicas. Sin embargo, lo que hasta hoy se conoce del quiste se podría utilizar para el desarrollo de un nuevo fármaco.

Se sabe que el quiste de *E. histolytica* contiene una gruesa cubierta de quitina. La quitina es un polímero de acetilglucosamina que también se ha encontrado en hongos, crustáceos e insectos, pero ausente en el hombre. Este hecho podría representar una alternativa en el diseño de fármacos amebicidas.

Se sabe que el quiste es la forma resistente de *E. histolytica* responsable de la transmisión de la infección, por ello, el desarrollo de fármacos que interrumpieran el ciclo vital del parásito, inhibiendo específicamente la síntesis de la pared del quiste; mediante un mecanismo que interfiriera en la formación de la quitina, sin alterar el metabolismo del hospedero, impediría la cadena de transmisión. Este hipotético fármaco, podría ser adecuado también para portadores asintomáticos de cepas patógenas de *E. histolytica*.

Desde 1925 y hasta 1993 hubo una intensa y acalorada discrepancia sobre la existencia o no de dos cepas diferentes de amibas, unas patógenas y otras no patógenas que no se podían diferenciar morfológicamente.

Brumpt, quien fue el primero en emitir la hipótesis de dualidad de amibas, defendía ésta basado en consideraciones epidemiológicas. En ese tiempo y hasta principios de nuestra década era inexplicable el hecho de que solo enfermaba con amibiasis invasiva una pequeña proporción de las personas que portaban el parásito.

Actualmente se sabe que de las 500 millones de personas portadoras del parásito solamente un 10% desarrolla amibiasis invasora. Este hecho epidemiológico solo se lograría explicar si un porcentaje de esos portadores alojaban a la especie no patógena. Fue hasta 1993 cuando se acumularon evidencias abrumadoras (inmunológicas, genéticas y bioquímicas) que le dieron la razón a Brumpt y dio por terminada la discrepancia, aceptándose (algunos no con mucho agrado) que la *E. histolytica* puede causar amibiasis invasora intestinal y la *E. dispar* no; ambos organismos eran considerados *E. histolytica* hasta 1993.

La anterior discrepancia no solo preocupaba por aspectos meramente conceptuales o taxonómicos, sino por algo de trascendental importancia: La farmacoterapia de los portadores asintomáticos; mientras exista controversia respecto a la existencia o no de dos cepas diferentes, también lo existía respecto a la utilidad o futilidad del tratamiento de los portadores asintomáticos.

Hoy se sabe que se deben tratar con fármacos amebicidas a todos los portadores asintomáticos con cepas patógenas. La urgencia ahora, es contar con técnicas sencillas, confiables, baratas y de fácil acceso a los laboratorios comunes para identificar cepas patógenas y no patógenas. De tal forma que el diagnóstico de amibiasis incluyera de rutina esta técnica de identificación de patogenicidad. Esto permitiría clasificar a los portadores asintomáticos en aquellos que alojan cepas patógenas y aquellos con cepas no patógenas y dirigir la farmacoterapia hacia los portadores de cepas patógenas con el fin de prevenir y controlar la enfermedad.

En cuanto al trofozoíto, una de sus características que llaman poderosamente la atención y que se observa con simple microscopía de luz, es la gran movilidad de sus componentes citoplasmáticos como resultado de una activa formación de pseudópodos. Los estudios que al respecto se han hecho revelan ausencia de microfilamentos y microtúbulos (proteínas contráctiles) y solo se ha encontrado actina concentrada en zonas de pseudópodos o de fagocitosis.

La actina amibiana ha sido caracterizada desde la década pasada por Isaura Meza y sus colaboradores (52), y han encontrado que tiene semejanza a la actina de otros eucariontes con algunas variaciones en cuanto a la composición peptídica. Se desconoce la naturaleza de otras moléculas que seguramente intervienen en el movimiento de las amibas.

Se podrían aprovechar las diferencias encontradas de esta actina con respecto a la de las células del hospedero para que sean blanco en el diseño de un fármaco antiparasitario, que lograra la inmovilidad de la *E. histolytica*, con lo cual se inhibirían muchos eventos involucrados en la patogenicidad de la amiba que depende totalmente de la movilidad del parásito, y quizá en estas circunstancias la respuesta humoral natural del hospedero, en ausencia de capping podría tener un efecto realmente protector. O, quizá un fármaco de esa naturaleza en unión con la administración de anticuerpos antiamebicos administrados artificialmente podrían erradicar a los parásitos en su forma de trofozoítos.

Por otro lado, podría pensarse en una terapia a base de la combinación de 2 o más fármacos amebicidas, diseñados en forma específica en contra de alguno de los factores que intervienen en la citopatogenicidad. Estos factores son diferentes actividades que han sido reportadas ampliamente en la literatura y que las efectúan, péptidos proteínas y glucoproteínas principalmente como son toxinas, lectinas, enzimas hidrolíticas y metabólicas; proteínas que deben reunir el requisito de ser propias del parásito y no ser constituyentes del hospedero.

Hoy se tiene la ventaja de que se cuenta con tecnología adecuada para la purificación y clonación molecular de estos componentes de la amiba con lo cual se puede llevar a cabo el análisis estructural y la manipulación de las funciones estructurales; así como estudios de actividad antiparasítica de varios fármacos candidatos.

Se conocen ya una serie de componentes de la amiba que producen una respuesta inmune humoral en el hospedero. Los estudios seroepidemiológicos han mostrado que del 81% al 100% de los pacientes con amibiasis invasiva intestinal y extraintestinal desarrollan anticuerpos circulantes. La identificación y caracterización de estos antígenos, así como su producción en masa a través de anticuerpos monoclonales producido por hibridomas; pueden ser usados para desarrollar métodos de diagnóstico más efectivos para la amibiasis invasiva. Esto es importante en la aplicación de la farmacoterapia debido a que según estudios epidemiológicos uno de los factores que determinan sesgos en la evaluación terapéutica de los fármacos antiamebianos son, entre otros, errores frecuentes en el diagnóstico.

Se ha encontrado que la capacidad citolítica de la amiba no se lleva a cabo en ausencia de calcio; una alternativa viable es la administración de un elemento químico que compita con este catión divalente (y que no sea reconocido por el hospedero) para que sea internalizado por el parásito en lugar del calcio con lo cual se inhibiría la capacidad citolítica de la amiba, y por lo tanto su patogenicidad.

En años recientes, los estudios inmunológicos en relación a la amibiasis se han incrementado en forma rápida, esto lleva a pensar en una posible unión farmacoinmunoterapia para el tratamiento de la amibiasis invasiva. En donde los fármacos amebicidas específicos diseñados con el conocimiento que se tiene respecto a la biología del parásito en unión a anticuerpos antiamebicos (contra proteínas inmunodominantes del parásito) ejerzan un efecto curativo y protector que redunde en un mejor control y erradicación del parásito.

En esta última década, el ámbito de la amibiasis se ha caracterizado por un gran interés a nivel mundial en desarrollar fármacos y vacunas contra enfermedades parasitarias y como se propone después de esta revisión bibliográfica, estos dos diferentes enfoques deberían ser complementarios. Tanto para la profilaxis como para el tratamiento se requiere del difícil paso de identificar moléculas blanco del parásito, sin embargo este camino ha sido aplicado a pocas enfermedades parasitarias; ya que esto requiere de conocimientos de la biología del microorganismo y de las interacciones que se establecen en la relación hospedero-parásito.

Actualmente existen dos tendencias para el descubrimiento de nuevas drogas amebicidas: el camino empírico y el camino racional o científico.

La mayoría de los fármacos amebicidas (luminal, sistémico y mixto) de uso actual, han sido desarrollados a través del camino empírico. Que consiste en probar la actividad antiamebica de un gran número de compuestos seleccionados en forma aleatoria, en estado puro o mezclas obtenidas generalmente de fuentes naturales. Esta estrategia no requiere de una gran información de la molécula blanco. Este camino es sinuoso, largo y muchas veces los resultados son pobres, ya que después de seleccionar aquellos fármacos con actividad antiamebica *in vitro* e *in vivo*, debe ser probada su toxicidad en el hospedero, su metabolismo, su habilidad para alcanzar el sitio de acción correcta (luminal o sistémica) y otras propiedades que llegan a convertirse en un verdadero filtro para muchos fármacos candidatos. Los efectos de

fármacos desarrollados por este camino han sido incrementados, considerablemente mediante síntesis orgánica, biotecnológica y metodología computacionales.

La estrategia racional consiste en el reconocimiento o diseño de un componente que tenga actividad antiamebica en contra de un blanco específico conocido y bien estudiado de la amiba, el cual preferiblemente sea participe de alguna actividad metabólica o bioquímica exclusiva del parásito, por lo cual no debe encontrarse en el hospedero. Este componente con actividad antiamebiana o molécula guía puede ser usado como "plantilla" para rediseñar mediante métodos computacionales una molécula similar pero con mejores propiedades inhibitorias sobre la molécula blanco.

El conocimiento sobre la epidemiología y biología de la *E. histolytica* que se tiene en la actualidad y que se plasma en este trabajo presenta una serie de alternativas suficientes para abordar el diseño de nuevos fármacos amebicidas mediante una estrategia racional, con grandes posibilidades de éxito.

Los últimos datos epidemiológicos nos muestran una aparente contradicción. Se presentan estudios (118) que muestran una lenta, muy lenta disminución de los índices de incidencia y mortalidad de la enfermedad. Mientras que el sistema único de información para la vigilancia epidemiológica, en su publicación de la semana 29 de 1998; reporta de un total de casos notificados de 672,839 con amibiasis intestinal, mientras que para ese mismo periodo de tiempo en 1997 se reportaron 601,637 casos, mostrándose un ligero incremento en este año. En cuanto AHA en 1998 se notificaron hasta el mes de julio 3,691 casos, mientras que en 1997 hasta julio de llevaban, 3,105 casos notificados.

Entre las causas de estas controversias en la actualidad, además de una serie de otros factores, seguramente contribuyendo en una forma importante se encuentra el establecimiento del diagnóstico. Este trabajo presenta una serie de datos epidemiológicos que pueden utilizarse para mejorar el establecimiento del diagnóstico de la amibiasis.

La revisión que se presenta, podría ayudar como una herramienta informativa respecto a los conocimientos más actuales sobre la biología de la *E. histolytica*, así como de los aspectos epidemiológicos más importantes al alcance de médicos y profesionales de la salud. El uso de una herramienta como ésta podría disminuir el alto índice de errores en el diagnóstico, y fracasos en la farmacoterapia debido a que la enfermedad no es tratada correctamente.

En fin, los estudios epidemiológicos continúan, la exploración en la biología de la *E. histolytica* también; la búsqueda de otros amebicidas que tengan mejor efectividad, que no sean tóxicos con producción de efectos secundarios mínimos y que produzcan curaciones clínicas deben de estar ampliamente apoyadas en estos estudios. El presente trabajo es una contribución que pretende apoyar por un lado dicha búsqueda y por otro dar a conocer una de las múltiples facetas en el ámbito de la salud, en donde el Químico Farmacéutico Biólogo (QFB) tiene mucho que hacer.

VII. CONCLUSIONES

1. Al recopilar los esquemas terapéuticos de elección y alternativos usados en pacientes con amibiasis, se puso de manifiesto que a pesar de que los fármacos amebicidas al alcance del médico son variados, el uso de éstos se restringe casi exclusivamente y en forma generalizada a metronidazol, hidroxiquinolinas halogenadas y dicloracetamidas en amibiasis intestinal. Y metronidazol, emetina y cloroquina para la amibiasis extraintestinal. A pesar de las reacciones adversas que sobre todo, estos últimos pueden generar. Sin embargo la efectividad de estos fármacos es elevada.
2. Se logró una revisión sobre los aspectos más relevantes de la biología de la *E. histolytica*, poniendo de manifiesto que existen aspectos detalladamente estudiados mientras que otros han caído en el olvido y poco se está haciendo para dilucidarlos.
3. Se investigaron los aspectos epidemiológicos más importantes de la amibiasis en México, ubicándolos en un contexto global. Se encontró que si bien los datos numéricos en cuanto incidencia y mortalidad pueden ser contradictorios, los renglones en cuanto a distribución de la infección, transmisión, identificación de portadores, establecimiento del diagnóstico, duración de excreción de quistes, relación de portadores asintomáticos y aquellos con amibiasis invasora, correlación entre condiciones ambientales y el establecimiento del parásito, son confiables y de gran importancia para el entendimiento de las finas y delicadas interacciones hospedero-parásito.
4. Se logró establecer que el conocimiento de la epidemiología y la biología del agente etiológico de la amibiasis abre una amplia gama de posibilidades para el desarrollo de farmacoterapia racional y de diagnóstico seguro en donde el QFB por su formación interdisciplinaria puede realizar un importante papel.

VIII PERSPECTIVAS

Es urgente la búsqueda racional de nuevos amebicidas, que puedan ser incorporados al cuadro de tratamiento actual. En donde sean aprovechado al máximo los conocimientos que se tienen sobre la biología de la *E. histolytica*. Con ello se lograrían medicamentos más específicos y con conocimiento *a priori* de su mecanismo de acción, metabolismo, efectos adversos, interacciones medicamentosas; en fin , una serie de datos que permitirían evaluar su uso.

Se plantea como alternativa de profilaxis a la inmunoterapia, que actualmente tiene grandes posibilidades, si se consideran los aspectos biológicos del parásito. El tratamiento combinado fármaco e inmunoterapéutico podría ser una opción más para lograr la erradicación del parásito.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gutiérrez G. y Muñoz O. Amebiasis: infection and disease by *Entamoeba histolytica*, 1a. Ed., pp. 173-184. crc press, boca ratón, 1990.
- 2.- Walsh Ja. Problems in recognition and diagnosis of amoebiasis estimation of the global magnitude of morbidity of mortality. Rev infect. Dis 1986; 8:228.
- 3.- Gutiérrez G. Epidemiología y control de la amibiasis en México. Décimo seminario sobre amibiasis. Arch. iny. med. (Méx.), 1986; 17 (supl 1) 375.
- 4.- Beaver pc, Jung Rc, Cupp Ew. Clinical parasitology. 9a ed. pp. 101-139. Lea and febiger philadelphia usa 1986.
- 5.- Brown Hw, Neva Fa. Basic clinical parasitologa pp. 18-37 Prentice-hall do brasil ltda, Rio de Janeiro, 1985.
- 6.- Donaldson Ri. Parasites and western man. pp. 133-148 University park press, Baltimore 1979.
- 7.- Who/Paho/Unesco Report. A consultation with experts on amoebiasis. Epidemiol buij, 1997. marz: 18(1): 13-14.
- 8.- Sargeunt P. G. *Entamoeba histolytica* is a complex of two species. Trans r soc trop med hyg 1992; 86:225.
- 9.- Diamond 15, Clark Cg. A redescription of *Entamoeba histolytica* schaudinn, 1903 separating it from *Entamoeba dispar* brumpt, 1925. J Eukar microbiol 1993; 40:340.

- 10.- Olsen Wo. Animal parasites their life cycles and ecology. 3a. ed pp. 75-84 University park press usa. 1974.
- 11.- Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 2a.edición pp. 44-45. Corporación para investigaciones biológicas, Medellín Colombia 1992.
- 12.- Lawrence MT (jr), Stephen JM y Maxine AP. Diagnóstico clínico y tratamiento. Pp. 1272-1278. Ed. El manual moderno. México D. F., 1997.
- 13.- Tanimoto Wm. La evolución y tratamiento de la amibiasis. Rev gastroenterol (mex) 1995; 60.4 (supl 1): 19-20.
- 14.- Elsdon-Dew R. The etiology, diagnosis and treatment of amoebic disease. Arch inv med (mex) 1974; 5, supl 2: 561-64.
- 15.- Guarmer V. Amebiasis: infection and disease by *entamoeba histolytica*. 1a. Ed., pp. 221-235, crc press, boca raton 1990.
- 16.- Pamba Ho, Estambale Bb, Chungu Cn y Donnol L. Comparative Study of aminoside etophamide and nimorazole, alone or in combination, in the treatment of in-testínal amebiasis in Kenya. Eur-J. Clin. Pharmacol 1990; 39(4): 353-357.
- 17.- Treviño GMN Amibiasis, tratamiento médico: ¿Hay algo mejor que el metronidazol? Rev gastroenterol Méx. 1989; 54:181-184.
- 18.- Andrews BJ y Bjorvatn B. Chemotherapy of *Entamoeba histolytica* studies *in vitro* with bactracin and its zinc salt. Trans R. SoC Trop Med Hyg 1994; 88(1): 98-100.
- 19.- Bautista, OF, Guarmer V, Baz DL y cols, Cirugia de la amibiasis invasora. Arch. Inv. Méd (Méx) 1971; 2 (supl 1): 437.

- 20.- Sepúlveda B. Conferencia, magistral: los nuevos conceptos sobre la amibiasis invasora: Perspectiva para el futuro Gac. Méd Méx 1972; 103:455-473.
- 21.- Calzado F. C., Segura L. J. y cols. Custela texana: cernimiento de su actividad antiamebiana. Arch inv med (Méx) 1986; 17 (Supl 1): 127.
- 22.- Basurto Trejo Eleazar. Comparación de los aspectos farmacológicos característicos de los fármacos antiamebianos metronidazol y quinfamida, con base a datos bibliográficos. Tesis. Cuautitlán Izcalli. 1995
- 23.- Grllín F D, Reíner D S. *In vitro* activity of certain quassinoid antitumor agents against *Entamoeba Histolytica*. Arch Inv méd. (Méx) 1982;13 (Supl 3):43.
- 24- Calzado F C, Segura L J, Rodriguez, V M y col. A new amebicide agent from Castela Texana. Proc. West Pharmacol Soc 1983; 26:431.
- 25.- Di-Stasi L C. Amoebicidal compounds from medicinal plants. Parassitologia 1995; 37(1): 29-39.
- 26.- Sohni YR, Kaimal P, Bhatt RM. Antiamebic effect of a crude drug formulation of herbal extracts against *Entamoeba histolytica in vitro* and *in vivo*. J-Ethnopharmacol. 1995; 45(1:43-52)
- 27.- Ghoshal-S, Prosad BN, Lakshmi V. Antiamebic activity of Piper Lougum fruits against *Entamoeba histolytica in vitro* and *in vivo* J-Ethnopharmacol 1996 Mar; 50(3): 167-170.
- 28.- 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.

- 29.- 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.
- 30.- O'Shea-Alvarez MS, Arguello López C, González-Robles A. Y Treviño-García Manzo N. Localización de anitígenos de *Entamoeba histolytica* con IgA. Arch. Invest. Méd. Méx. 1990;21:141-144.
- 31.- Ravdin JI, Schain DC y Kelsall BL. Antigenicity, inmunogenicity and vaccine efficacy of the galactose-specific adherence protein of *Entamoeba histolytica* Vaccinne. 1993 11(2):241-246.
- 32.- Martínez-Palomo A. Las amibas, enemigos invisibles. SEP, 2nd ed. La ciencia desde México, 1987:46.
- 33.- Pérez-Tamayo R. Amebiasis. 1a. ed, 46-85, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1986.
- 34.- Sepúlveda B., Amebiasis: host-pathogen biology. Rev, Infect. Dis. 1982;4:836-842.
- 35.- 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.
- 36.- 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.
- 37.- Salvador S.F. Factores de virulencia de *Entamoeba histolytica*. Arch Inv Méd (Méx) 1990;21:253

- 38.- Jean D. Wilson Harrison. Principios de medicina interna (Vd.1) 12ava. edición PP. 912-913 Nueva editorial Interamericana, S.A. México, D.F. 1991.
- 39.- LIN TM, Halsert SP, Chiv Ct, Zarco R. Simple standardized Enzyme-linked immunosorbent Assay For human antibodies to *Entamoeba histolytica* J. Clin microbiol 1981; 13:646-651.
- 40.- Mohimen A, Maitra TK, Jalan KN, Menra S. A specific solid-phase assay for the detections of immune complexes containing *Entamoeba histolytica* antigens J immune methods. 1989;117:39-44
- 41.- Ghandi MB, Irshad M, Achorga SK, Nath TB, Amebic liver abscess and cirulating immune complexes of *Entamoeba histolytica* proteins. Am J Trop Med Hyg. 1988;39:440-444
- 42.- Soymour I, Schwatz MD. Principios de cirugia (Vol.II) 5a. Ed. PP. 1194 1197 Nueva editorial interamericana, S.A. de C.V. México, D.F. 1991.
- 43.- Carrero JC y Laclette JP. Molecular Biology of *Entamoeba histolytica*; A review. Arch. Med. Res 1996; 27,3:403-412.
- 44.- Martinez-Palomo A. The biology of *Entamoeba histolytica*. PP. 5-10. Research studies press. New York, 1982.
- 45.- Solís FJ, Chavez B., Orozco E. Fases de la división nuclear en *Entamoeba Histolytica*. Arch. Inv. Med. 1986; 17(supl. 1): 95.
- 46.- Meza I, Torres-Guerrero HK, Meraz MA. Molecular organization *Entamoeba histoytica*. In Kretschmer R, Ed. Amebiasis: Infection and Disease by *Entamoeba histolytica*. Boca Raton, FL:CRC Press, 1990:123.

- 47.- Albach RA. Nucleic acids of *Entamoeba histolytica*. J Protozool 1989; 36:197.
- 48.- Martinez Palomo A. Biology of *Entamoeba histolytica* Amebiasis PP. 12-43 Elsevier Science publishers. 1986.
- 49.- Ravidín JL and Guerrant RL. A Review of the parasite Cellular mechanisms involved in the pathogenesis of Amebiasis-Reviews of infections diseases 1982; 4,6 1185-1207.
- 50.- Mclaughlin J and Aley S. The biochemistry and functional morphology of the *Entamoeba*. The Journal of protozoology 1985; 32,2: 221-238.
- 51.- Gadasi M. Isolated *Entamoeba histolytica* actin does not inhibit DNase-I activity, Biochem Biophys Res Commun 1982; 104:158.
- 52.- Meza I, Sabanero M, Cazares F, Bryan J. Isolation and characterization of actin from *Entamoeba histolytica*. J Biol Chem 1983; 258:3936.
- 53.- Trissl D. Immunology of *Entamoeba histolytica* in human and animal hosts. Reviews of infectious Disease. 1982; 4:1154-1184.
- 54.- Aley SB, Scott WA, Cohn ZA. Plasma membrane of *Entamoeba histolytica*. J. Exp. Med. 1980; 152: 391.
- 55.- Triss/D., Martinez-Palomo A (et el), Surface Properties of *Entamoeba*: Incyeased rates of human erythrocyte phagocytosis in pathogenic strains. J Exp. Med. 1978; 148: 1137 - 1145.
- 56.- Gadasi H, Kessler E. Correlationof virulence and collagenolytic activity in *Entamoeba histolytica*. Infect Immun 1983; 39:528.

- 57.- Young JDE, Young TM, Lu LP, Unkeless JC, Cohn. ZA. Characterization of a membrane pore-forming protein from *Entamoeba histolytica*. J Exp Med 1982; 156:1677.
- 58.- 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.
- 59.- Hidalgo ME, Hernández R, Keens WE, McKerrow JH, Orozco E. Direct relationship between secretion of proteolytic enzymes and virulencia of *Entamoeba histolytica*. Arch. Inv. Méd. 1990; 21 (Supl.1);133.
- 60.- García RG, Sánchez T. orozco Z. Aislamiento de clones de *E. histolytica* deficientes en adhesión a eritrocitos humanos. Arch inv. Med (Méx) 1982; 13 (Supl. 3): 129.
- 61.- Arroyo, R. and Orozco E. Localization and identification of an *Entamoeba histolytica* adhesin. Molec Biochem Parasitol. 1987;29:221.
- 62.- Horstamann RD, Leippe M y Tannich E. Host tissue destruction by *Entamoeba histolytica* molecules mediating adhesion, cytotoxicity and proteolysis. Mem. Inst. Oswaldo-Cruz. 1992;87 (supl 5):57-60.
- 63.- Lis H. And Sharon N. The BIOCHEMISTRY of Plant Lectins (PhytoHemagglutinins). Annu RevBiochem 1973; 42:541-574.
- 64.- Miller, L. H., P. H. David, D. E. Hudson, J. J. Hadley, R. L. Richards, and M. Aikawa. 1984. monoclonal antibodies to a 140.000 m.w. proteins on plasmodium knowlesi merozoites inhibit their invasión of rhesus erythrocytes J. Immunol. 132:438.

- 65.- Russell D and Wilhelm H. The involvement of the major Surface glycoprotein (gp 63) of *Leishmania* Promastigotes in attachment to macrophages. *The Journal of Immunology*. 1986; 136;7:2613-2620.
- 66.- Russell D. the Macrophage - attachment glycoprotein gp63 is the predominant C3-acceptor site on *Leishmania Mexicana* promastigotes. *Eur J Biochem* 1987; 164: 213-221.
- 67.- Ravdin, J.I., Stanley, P., Murphy, C. F. And Petri, W.A. Jr. Characterization of cell surface carbohydrate receptors for *Entamoeba histolytica* adherence lectin. *Infect. Immun.* 1989, 57, 2179-2186.
- 68.- Ravdin J.I. and Guerrant., R.L. the role of adherence in cytopathogenic mechanisms of *Entamoeba histolytica* study with mammalian tissue culture cells and human erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 1981, 68, 1305-1313.
- 69.- Ravdin. J.I. John. J.E., Johnston, L.I. Innes, D.J. and Guerrant. R.L. Adherence of *Entamoeba histolytica* trophozoites to rat and human colonic mucosa, *infect, immun.* 1985. 48. 292-297.
- 70.- Abd-alla MD, Jackson t.F Gothiram V, Ravdin JI. Diferentiation of pathogenic *Entamoeba histolytica* infections from Nonpathogenic infections by detection of golactose-inhibitable adherence Protein Antigen in Semgolactose-inhibitable adherence Protein Antigen in Sem and feces *J. clin Microbiol* 1993; 31,11: 2845-2850.
- 71.- Schain DC, Salata RA and Ravdin JI. Human T lymphocyte proliferation lymphokine production and amebicidal activity elicited by *Entamoeba histolytica* galactose specific adherence protein. *Infec immun* 1992;60:2143-2146.

- 72.- Said-Fernández, S. y López-Revilla, Free fatty acids generated from endogenous phospholipids are the major heatstable hemolytic factor of *Entamoeba histolytica*. *Infect. Immun.* 56: 874, 1988.
- 73.- Tizard JR, Nielsen KH, Seed JR (et al). Biologically active products from african trypanosomes. *Microbiol Rev.* 1978;42:661.
- 74.- Shier WT. Activation of high level of endogenous phospholipase Az, in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1979;76:295
- 75.- Lin-Jy, KellerK, Chadee-K. *Entamoeba histolytica* proteins modulate the respiratory burst potencial by murine macrophages. *INMUNOLOGY* 1993; 78(2): 291-7.
- 76.- Guerrant RL, Brush J, Raudin JL (et el). interaccion between *Entamoeba histolytica* and human polymaphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1981; 93-143.
- 77.- Ghadirian E, Meerovitch E. Kongshavn PAL. 1983. Role of macrophages in host defense against hepatic amoebiasis in harmsters. *Infect. Immun.* 42:1017-1019.
- 78.- Capin R, González-Mendoza A, Ortíz-Ortíz L. 1980. Disminución de la actividad del sistema fagocítico
- 79.- Kretschmer RR, Castro EM, Arellano J, Pacheco MG. 1986. Estudio *in vitro* de la interacción de monocitos humanos y el factor inhibidor de la locomoción de los mismos producida por *Entamoeba histolytica*. Resúmenes del X Seminario Sobre Amibiasis. México D.F.9 pag. 31.
- 80.- Canales L, Tsutsumi V, Ramírez-Rosales A, Martínez-Palomo A. 1986. Amibiasis hepática experimental en cobayo: un modelo de resistencia. Resúmenes del X Seminario sobre Amibiasis. México, D.F., pags. 46.

- 81.- Quezada-Calvillo R. 1987. Proteólisis de inmunoglobulinas por trofozoítos de *Entamoeba histolytica*. Tesis de maestría. Biología Celular, CINVESTAV-IPN, México, D.F., pags. 211.
- 82.- López-Osuna M, Contreras BA, Kretschmer RR. 1936. Interacción *in vitro* de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y *Entamoeba histolytica*. Resúmenes del X Seminario Sobre amibiasis. México, D.F., pag. 32.
- 83.- Gil-Recasens ME, Cats S, Rosenstein, J, Cervera J, Kretschmer R. 1982. Liberación *in vitro* de histamina leucocitaria provocada por antígeno amibiano y por concanavalina A en pacientes con amibiasis invasora. Arch. Invest. Med. (Méx.) 13 (Supl. 3), 277-280.
- 84.- Campos-Rodríguez R, Reyes-Montes R, Acosta -Altamirano G, Isibasi-Araujo A, Santos-Preciado JI, Kumate-Rodríguez J. 1986. Papel de la histamina en la respuesta inmune local antiamebiana. Arch. Invest. Méd. (Méx) 17 (Supl. 1):273-276.
- 85.- Salata R., Martínez-Palomo A (et el.). Patients treated for amebic liver abscess develop Cell-mediated immune responses effective *in vitro* against *Entamoeba histolytica*. the Journas of Immunology. 1986; 136(7): 2633.
- 86.- 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.
- 87.- Wang W., Chadee. *Entamoeba histolytica* alters arachidonic acid metabolism in macrophages *in vitro* and *in vivo*. Immunology 1992; 76(2): 242-250.
- 88.- Ghadirian E, Denis M. *in vivo* activation of macrophages by IFN-gamma to kill *Entamoeba histolytica* trofozoitos *in vitro*. Parasite-Immund. 1992;14(4):397-404.

- 89.- López OM, Arellano J, Kretschmer RR. The destruction of virulent *Entamoeba histolytica* by activated human eosinophils. *Parasite-Immunol* 1992; 14(6): 579-586.
- 90.- Castellanos C, Ramos C and Ortiz-Ortiz L. Effects of Gamma Interferon on Syntheses of DNA and proteins by *Entamoeba histolytica*. *Infection and Immunity* 1989; 57(9): 2771-2775.
- 91.- Hamelmann C, Foerster B, Burchard GD, Shetty N, Horstmann RD. Induction of complement resistance in cloned pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Parasite Immunol* 1993; 15(4) : 223-228.
- 92.- Calderon J, Schreiber RD. Activation of the alternative and classical complement pathway by *Entamoeba histolytica*. *Infect. Immun* 1985; 50-560.
- 93.- Trissl D. Immunology of *Entamoeba histolytica* in human and animal hosts. *Rev. Inf. Dis* 1982; 4:1154.
- 94.- Kretschmer RR. Amebiasis, 1a. Ed., PP. 95, Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1986.
- 95.- Liévano MA, ROMAN M, Avila EE. y Calderon Jesús. Especificidad de los anticuerpos contra *Entamoeba histolytica*. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Bioquímica. A.C. Xalapa Veracruz 1986.
- 96.- Avila E.E., Liévano MA, ROMAN Margarita and Calderon J. immunoreactivities for *Entamoeba histolytica* In Patients with amebic Liver Abscesses. *Arch. Inv. Med (Méx)* 1990; 21(Supl 1): 109.
- 97.- Trevino GM, O'Shea AS. Amibiasis, aspectos interés para el internista. *Rev Gastroenterol Méx.* 1995; 60(4): 229-236.

- 98.- Diamond, L.S., Harlow, D.R. and Cunnick, C.C. A new medium for the axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* and other *Entamoeba* Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1978. 72. 431-432
- 99.- Isibasi A. Santa- CRuz M, Cottlieb y Kumate J. Purificación de la porción polisacáridica de la lipopeptidofos foglicana extraída de trofozoitos de *Entamoeba Histolytica* Foglicana extraída de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* Arch Inv Méd. (Méx) 1986; 17(Supl. 1):73.
- 100.- Kobilier D y Mirelman D. Lectin activity in *Entamoeba histolytica* trophozoites. Infect. Immun. 1980; 29:221
- 101.- Salata, R.A. y Ravdin, J.I. (1985) N-acetyl-D-galactosamine-inhibitable lectin of *Entamoeba histolytica* II. mitogenic activity for, human lymphocytes. j, Infect, Dis. 151, 816.
- 102.- Feria-Velazco A, Treviño GM y Ruíz De Chavez I. MV Copolisacáridos en el glucocalix de *Entamoeba histolytica*. Estudio citoquímico de alta resolución. Arch Inv Méd. (Méx) 1972; 3 (Supl.2): 303-310.
- 103.- Arroyo R y Orozco E. Localization and identification of an *Entamoeba histolytica* adhesin. Molec Biochem Parasitol. 1987; 29:221.
- 104.- Westerdahi C. Protective immunity following vaccination whit the galactose-specific adherence protein of *Entamoeba histolytica* is mediated, in part by adherence inhibitory serum antibodies. Clin Res 1992; 40:174A.
- 105.- Shetty N, Nagpol S, Rao PV, and Shroeder H. Detection of Ig5, IgA, 1gM and IgE Antibodies in invasive amoebiasis in endemic areas. Scand J Infect dis 1990; 22(4): 485-490.

- 106.- Flores BM, Batzer MA, Stein MA, Petersen C, Diedrich DL, Torian BE. Structural analysis and demonstration of the 29 kDa antigen of pathogenic *Entamoeba histolytica* as the major accessible free thiol-containing surface protein. *Mol Microbiol* 1993; 7:755.
- 107.- Torian BE, Flores BM, Stroehler VL, Hagen FS, Stamm WE. cDNA sequence analysis of a 29-KDa cysteine-rich surface antigen of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6358.
- 108.- Mirelman D, Keren Z, Bracha R. Cloning and partial characterization of an antigen detected on membrane surfaces of non-pathogenic strains of *Entamoeba histolytica*. *Arch Med Res* 1992; 23:49.
- 109.- Mann BJ, Torian BE, Vedvick TS, Petri WA, Jr. Sequence of a cysteine-rich galactose-specific lectin of *Entamoeba histolytica* *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:3248.
- 110.- Ravdin J., Shain D and Kelsall BI. Antigenicity, immunogenicity and Vaccine efficacy of the galactose-specific Adherence protein of *Entamoeba histolytica*. *Vaccine* 1993; 11(2): 241-246.
- 111.- W.H.O. Expert Committee, Amebiasis. *Tech. Rep. Serv.* 1969; 421:1
- 112.- Martínez-Paloma A, Ruiz-Palacios G. Amebiasis In Warren K, Mahmoud A. pp 237. *Ed Tropical and Geographical Medicine.* New York 1990.
- 113.- Ruiz-Palacios, Castañón G, et al. Low Risk of invasive amebiasis in cyst Carriers. A Longitudinal molecular seroepidemiological study. *Arch Med Res* 1992; 23(2):289-291

- 114.- Gutiérrez G, Muñoz O. Epidemiology of amebiasis. In Kretschmer R. Ed. Amebiasis: Infection and disease by *Entamoeba histolytica*. Boca Raton, Fl. CRC Press, 1990
- 115.- Sepulveda B. y Martínez Palomo A., Tropical and geographical medicine. 1a. Ed. pp. 305-318 McGraw Hill, New York, 1984.
- 116.- Martínez G M, Muñoz O, Garduño R G. et al. Zimodemos patógenos y no patogénos de la *Entamoeba histolytica* En zonas rurales de México. Concordancia Serológica. Arch Inv Med 1990;21(supl.1): 147-152
- 117.- Who/Paho/Unesco report. Amebiasis. Epidemiol-Bull 1996; July; 27(13): 12-14.
- 118.- Treviño G.M. Escandon RC. et al. Amebiasis in the epidemiologic transition in Mexico., its morbidity and mortality trends in the mexican Institute of Social Security 1994; 25(4); 393-399
- 119.- Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica (información preliminar) Casos acumulados por entidad federativa de enfermedades de notificación semanal hasta la semana 27 de 1998. Epidemiologia 1998; 42(14):10
- 120.- Litte Manuel. Farmacologia experimental y clínica. 6a. Ed. pp. 1747-1763. Editorial el Atenco. Buenos Aires Argentina, 1983.
- 121.- Madadi NE, Vamelle P, Maldonado J., et al . 3-aminorhodanines and z-hydrazino-zimida-zoine hydrazones: Synthesis, and antiparasitic pharmacology. Boll Chimfarm 1991; 130 (apr); 124-127.

- 122.- Pellerano C, Savini L. New 9-acridinyl hydrazones and 2,2,3,4- tetrahidra-9 acridinyl hydratonas: Synthesis and biological activity. *Boll Chem farm* 1983; 122 (Dec):582-588
- 123.- Misra vs, shah P and Saxena VK. Synthesis of new 1-p- Sulfonamidopheny la zo-z Substituted phthalamido 6 Succionamido benzimidazoles as antiamebic agents. *Indian J Pharm Sei* 1982; 44(jul-Aug): 72-74.
- 124.- Misra VS, Shah P and Saxena VK. Synthesis of some thiadiazolyl Ureas as antiamebic agents. *Indian J Pharm Sci* 1981; 43(sep-oct):180-(82).
- 125.- Flisser A, Sarti E, Sarti R, e.t al. Effect of Prazinquantel on protozoan parasites. *Lancet* 1995;345(Feb);316-317.
- 126.- Winkelmann E, Racther W. Chemotherapeutically active antraquinones. Part 2. *Arzneim Forch.* 1986; 36(2):234-247.
- 127.- García EG. treatment of Symptomatic intestinal-Amebiasis with tinidazole. *Drugs* 1978; 15(Supl 7): 16-18
- 128.- Manuel Litter. Compendio de farmacología. pp. 9-11. Ed. "El ateneo". Buenos Aires, Argentina. 1987.
- 129.- Harrison J. Wilson. Principios de medicina interna (Ud),12a. Ed. pp. 906-913. Nueva Editorial Interamericana, S.A. México D.F. 1991.
- 130.- Anaya VF and Padilla VF. Effect of intestinal bacteria on the virulencia of Entamoeba histolytica. *Arch Med Res* 1992; 23 (2): 183-185.
- 131.- Seymouv 1, Schwatz MD, et al. Principios de cirugía: Colon, recto y ano. Vol. II 5a. Ed. pp. 1194-1197 Nueva Editorial Interamericana, S.A. México D.F. 1991.

- 132.- Webster Lt. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In Goodman Gilman A., Rall tw, Nies AS, Taylor P, Eds. the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon press 1990.
- 133.- Saavedra LE, Pérez- Montfort R., Energy production in *Entamoeba histolytica*; New perspectives in rational drug design. Arch Med Res 1996; 27(3): 257-264.
- 134.- Guía Profesional de Medicamentos
- 135.- Norris SM, Raudin JI. The pharmacology of antiamebic drugs. In Raudin JI, Eds. Amebiasis. Human Infection by *Entamoeba histolytica*. New York: John Wiley and Sons, 1988:734.