



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MENINGOENCEFALITIS AMIBIANA PRIMARIA Y SUS
REPERCUSIONES EN LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CRISTINA ISABEL VIVAS CRUZ

TUTORA: Esp. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ

ASESOR: Mtro. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A Valentín, gracias por ser parte de mi vida, por aconsejarme y por estar siempre a mi lado.

A mi mamá, que ha estado conmigo en todo momento, gracias por todo el apoyo y ayuda que me has brindado.

A mi hijo Sebastián por ser mi fuerza y mi motivo principal en la vida.

A mis hermanos, a mi abuelo, a mis tías y tíos, que siempre tuvieron una palabra de apoyo para mí durante mis estudios.

A mis amigos, en especial a Isabel, por ayudarme y acompañarme siempre.

A mi tutora la Dra. Laura Margarita Méndez Gutiérrez, a mi asesor el Dr. Octavio Godínez Nerí y a la Dra. Luz del Carmen González García, por ayudarme en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES	6
2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	8
2.1 Encéfalo	8
2.2 Médula espinal	11
2.3 Meninges	14
2.4 Líquido cefalorraquídeo	15
3. NERVIIO OLFATORIO	17
4. NERVIIO TERMINAL (PAR CRANEAL 0)	22
5. SISTEMA GUSTATIVO	25
6. CARACTERÍSTICAS DE LA AMEBA DE VIDA LIBRE <i>Naegleria Fowleri</i>	29
6.1 Aspectos morfológicos	30
6.2 Ciclo biológico	31
6.3 Hábitat	33
7. MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA	35
7.1 Epidemiología	35
7.2 Patogenia	35
7.3 Signos y síntomas	40
7.4 Cuadro anatomo-patológico	41
7.5 Diagnóstico	42
7.6 Diagnóstico diferencial	45

7.7 Respuesta inmune	47
7.7.1 La inmunidad innata	48
7.7.2 La inmunidad específica	49
7.7.3 El sistema de complemento	49
7.8 Tratamiento	52
7.9 Prevención y control	53
8. SECUELAS DE LA MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA SOBRE EL SENTIDO DEL OLFATO Y DEL GUSTO	55
8.1 La exploración del sentido del olfato	57
8.2 La exploración del sentido del gusto	58
CONCLUSIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63



INTRODUCCIÓN

La distribución de las amebas de vida libre es cosmopolita, es decir, que se pueden encontrar en todos los ambientes. La importancia de las amebas de vida libre radica en que pueden ocasionar enfermedades en los humanos que llevan rápidamente a la muerte. Tal es el caso de la ameba *Naegleria fowleri*, que es el agente etiológico de la meningoencefalitis amebiana primaria.

La meningoencefalitis amebiana primaria es una enfermedad fulminante, que se desarrolla pocos días después de la exposición a la *Naegleria fowleri* y que causa la muerte del individuo infectado una o dos semanas después de la hospitalización. La muerte del paciente no sólo es debida a la rápida evolución de la enfermedad, sino al retraso en el diagnóstico, motivo por el cual pocos individuos sobreviven.

Se han realizado numerosas investigaciones con el propósito de identificar cómo y cuales son los mecanismos de los que se vale *Naegleria fowleri* para provocar tanta destrucción en los tejidos de los pacientes infectados, en poco tiempo.

En la siguiente investigación se darán a conocer las principales características de la meningoencefalitis amebiana primaria, así como la revisión de los sistemas dañados (el sistema nervioso central, el sistema olfatorio y el sistema gustativo) y su exploración clínica. Adicionalmente, se realizará una revisión del nervio terminal o par craneal cero.

En todas las áreas relacionadas con la salud, incluyendo la odontología, es de vital importancia la realización de un diagnóstico integral, basado en la elaboración de una adecuada Historia Clínica y en la inspección general del paciente. Esto con el propósito de brindar un tratamiento rápido y eficaz para los pacientes.



1. ANTECEDENTES

Durante la primera mitad del siglo XX las amebas de vida libre eran conocidas como amebas de los suelos y se consideraban protozoos no patógenos con características de ubicuidad, pues se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido aisladas del suelo, el aire y el agua dulce.¹⁹

Es por los años de 1957 a 1965 cuando el estudio de las amebas de vida libre toma un interesante auge, a pesar de que muchos años atrás se tenía ya un cierto conocimiento acerca de ellas.¹ Todos los casos de meningoencefalitis amebiana primaria eran mortales antes de 1970, año en el cual se empezaron a describir casos de pacientes que sobrevivieron.⁴

En 1965 Fowler y Carter, en Australia, reportaron los primeros cuatro casos, en seres humanos, de meningoencefalitis amebiana primaria, pero fue inicialmente imputado a especies de *Acanthamoeba*.¹⁶ En 1966, en Estados Unidos se reportaron otros cuatro casos, en los cuales si se logró identificar *Naegleria fowleri* en las muestras tomadas de los pacientes infectados. En base en los casos descritos, a la enfermedad se le denominó meningoencefalitis amebiana primaria, término que fue acuñado por Cecyl G. Butt.⁶⁹

En 1979, en México, Tomasini & López-Ochoterena aislaron *Naegleria* y *Vahlkampfia* de tinacos de casas habitación del Distrito Federal. Posteriormente, en 1980, Rico-Ferrat en un estudio del suelo del Estado de Morelos registró *Acanthamoeba*, *Amoeba*, *Naegleria* y amebas testadas.²³

En México se habían reportado, hasta 1997, diez casos comprobados de meningoencefalitis amebiana primaria *posmortem* y dos casos de pacientes que sobrevivieron.¹ El primero fue registrado en Mexicali, seguido por un caso más en Monterrey, el tercero en Michoacán y los casos restantes en



Mexicali B, C. ¹⁸ Hasta el 2007, se tenía un registro de 29 casos de meningoencefalitis amebiana primaria en total: 23 en Mexicali, B. C., tres en Sonora; uno en Monterrey, N. L., uno en Michoacán y uno en Tamaulipas. ¹⁵

Es importante señalar que existe la posibilidad de que existan más casos no reportados, debido a que para algunos médicos es difícil diagnosticar la meningoencefalitis amebiana primaria *ante mortem* y la diagnostican inicialmente como meningoencefalitis viral o bacteriana.

Hasta 2007, se tiene un registro de 200 casos de meningoencefalitis amebiana primaria en todo el mundo. ¹

En México, de acuerdo con la NOM-017 para la Vigilancia Epidemiológica, la presentación de un caso de meningoencefalitis amebiana primaria es de notificación inmediata debido a su trascendencia y letalidad. ⁷⁸

2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central está constituido por el encéfalo y la médula espinal (Fig. 1). Ambas estructuras se desarrollan a partir del tubo neural del embrión.

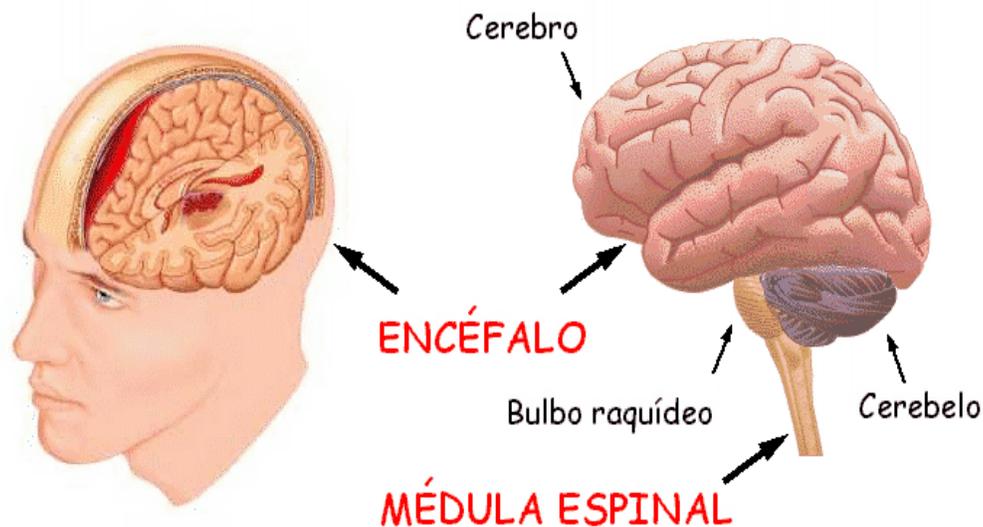


Fig. 1. Componentes del sistema nervioso central⁴³

2.1 El Encéfalo

Está compuesto por hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico (Fig. 2). Los hemisferios cerebrales están constituidos de una porción externa o superficial que es la sustancia gris (que contiene los cuerpos celulares) y una porción interna o sustancia blanca (constituida por los axones que forman tractos o vías), en su interior se encuentra la cavidad de los ventrículos (espacios ocupados por líquido cefalorraquídeo).

El cerebelo tiene dos lóbulos laterales y una porción en la línea media.

Los componentes del tronco encefálico son el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo.

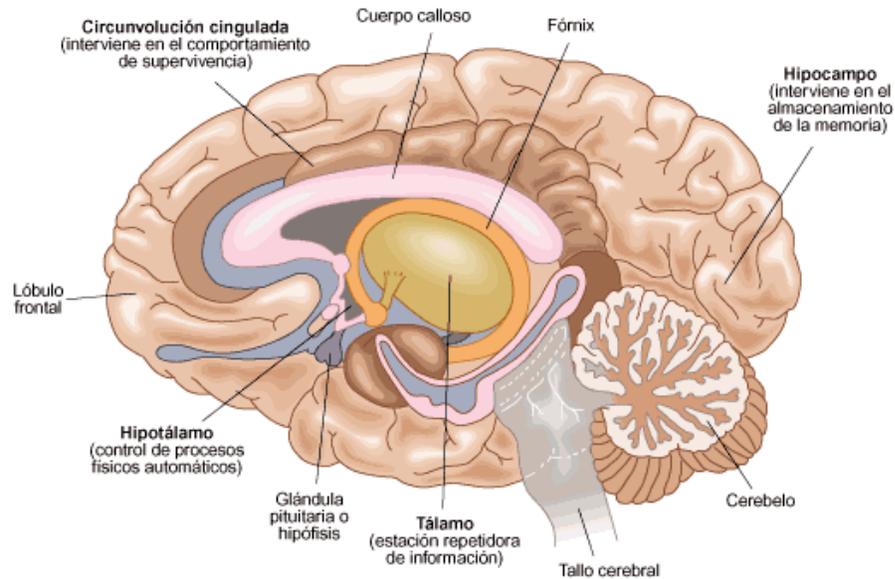


Fig. 2 Corte transversal del encéfalo. ⁴⁴

El cuerpo amigdalóide o amígdala, consiste en varios grupos de neuronas situadas entre el extremo anterior del asta temporal del ventrículo lateral y la superficie ventral del núcleo lentiforme. La división dorsomedial del cuerpo amigdalóide, que se conoce como grupo corticomedial de núcleos, se une a la corteza del uncus. Sus fibras aferentes provienen del bulbo olfatorio y es parte del área olfatoria lateral. La división ventrolateral más grande consiste en los grupos central y basolateral, que no reciben aferencias directas del bulbo olfatorio, aunque se conectan con los núcleos corticomediales y la corteza del área entorrinal. Los grupos central y basolateral se incluyen en el sistema límbico, con base en los resultados de experimentos que comprenden la estimulación y la ablación en animales de laboratorio, y en



observaciones clínicas en seres humanos. Las funciones conductuales y emocionales del sistema límbico tienen una estrecha relación con los núcleos central y basolateral de la amígdala. La estimulación eléctrica del cuerpo amigdalóide en seres humanos conscientes despierta sentimientos de miedo y algunas veces de irritabilidad general o cólera.²¹

El tálamo es una gran masa nuclear en forma de huevo, que constituye alrededor del 80% del diencefalo. En sentido anterior se extiende hasta el agujero interventricular, por la parte superior hasta la cisura cerebral transversa y por la parte inferior hasta el surco hipotalámico; en su parte posterior se superpone sobre el mesencefalo. Consta de varias regiones o núcleos, algunos de los cuales reciben información de los sistemas sensitivos y se proyectan a áreas sensitivas de la corteza cerebral. Parte del tálamo establece conexiones con áreas corticales vinculadas con procesos mentales complejos. El tálamo forma parte de un elevadísimo número de vías; todas las vías sensitivas establecen conexiones en el tálamo. Muchas de las vías anatómicas que forman las vías cerebelosas, las vías de los ganglios basales y las vías límbicas también tienen conexiones talámicas.^{57,21}

Los cuerpos mamilares son dos pequeños cuerpos hemisféricos ubicados inmediatamente por detrás del hipotálamo y forman parte de él (Fig. 3). Poseen un centro de sustancia gris recubierto por una cápsula de fibras nerviosas mielínicas. Funcionan en íntima asociación con el tálamo, el hipotálamo y el tronco encefálico, para ayudar a controlar muchas funciones conductuales como el grado de vigilia de una persona y tal vez con la sensación de bienestar.⁶¹



Fig. 3. Ubicación de los cuerpos mamilares.⁶⁰

2.2 La Médula Espinal

Es la parte del sistema nervioso central que se extiende desde el agujero magno hasta el nivel del disco entre las vértebras L1 y L2 (Fig. 4). En los neonatos se extiende hasta la vértebra L3. El extremo distal de la médula es llamado *filum terminal*. Un delgado filamento de tejido conjuntivo se extiende inferiormente desde el vértice del cono medular hasta el cuerpo de la vértebra L2.

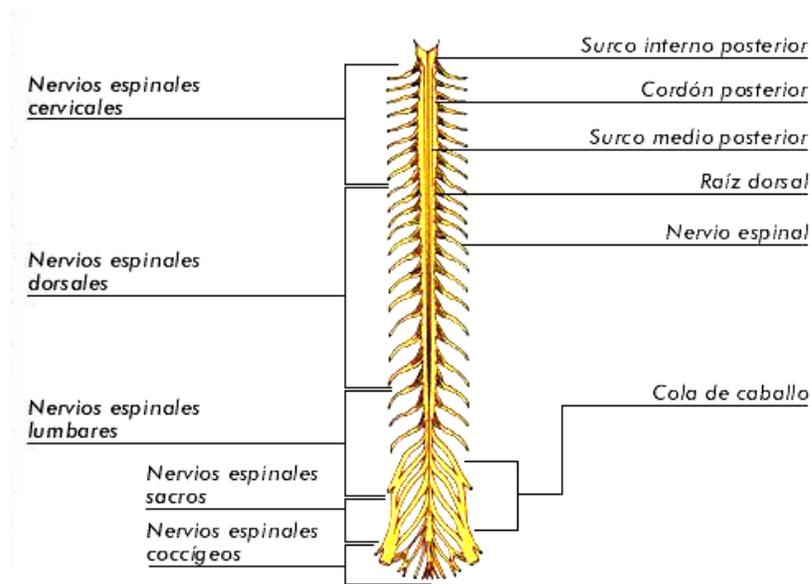


Fig. 4. La médula espinal. ⁴⁴

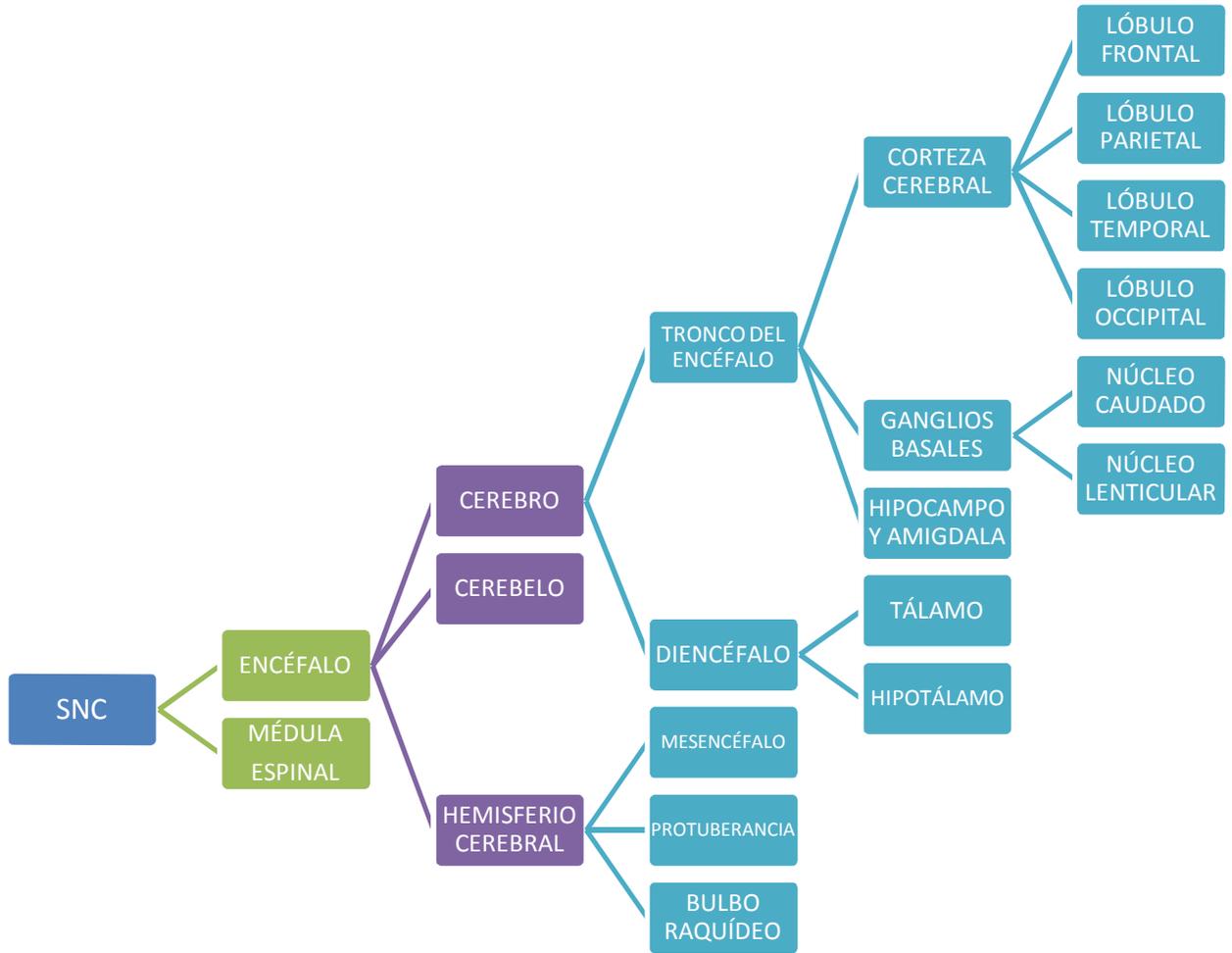
La médula espinal no tiene un diámetro uniforme en toda su longitud. Presenta dos ensanchamientos principales en las regiones asociadas con el origen de los nervios espinales que inervan los miembros superiores e inferiores. La superficie externa de la médula espinal está marcada por varias fisuras y surcos.

Internamente, la médula tiene un pequeño canal central rodeado por sustancia gris y blanca:

La sustancia gris es rica en cuerpos neuronales, que forman columnas longitudinales a lo largo de la médula y en sección transversal estas columnas tienen una apariencia característica en forma de H en la región central de la médula.

La sustancia blanca rodea a la sustancia gris y es rica en procesos neuronales, los cuales forman tractos que ascienden y descienden por la médula hasta otros niveles medulares espinales o transportan información del, o hacia, el encéfalo. ⁶

En el esquema número 1 se resumen todas las divisiones y subdivisiones del sistema nervioso central para su estudio.



Esquema 1. Subdivisiones del sistema nervioso central.⁵⁷

2.3 Las Meninges

Son membranas que envuelven al sistema nervioso central, la porción craneana de los nervios craneales y las raíces de los nervios espinales (Fig. 5). Son tres: La duramadre, la aracnoides y la piamadre, están superpuestas y adosadas entre sí.

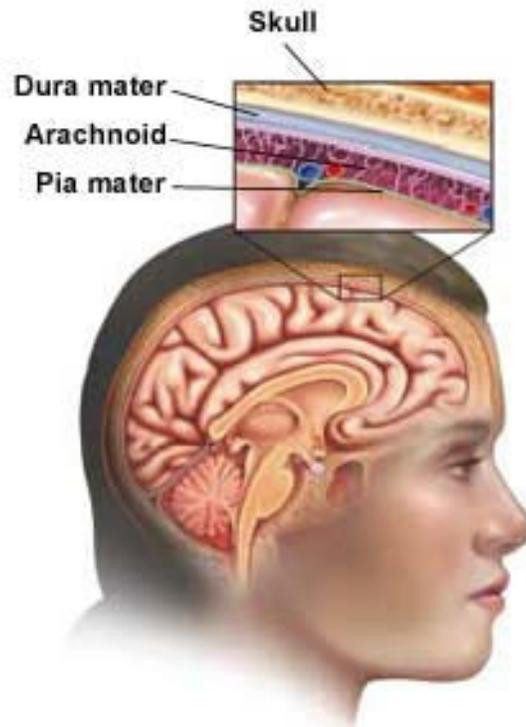


Figura 5. Las meninges.⁶⁷

La duramadre es la meninge externa. Constituida por fibras elásticas y colágenas, en capas superpuestas en la misma dirección. La duramadre encefálica se adhiere al periostio y de su cara profunda surgen pliegues o septos que tabican al encéfalo (la hoz del cerebro, que separa los hemisferios cerebrales y la tienda del cerebelo y también separa al cerebro del cerebelo). La duramadre espinal, separada del periostio del canal vertebral por el espacio epidural. Está ricamente inervada y vascularizada.



Aracnoides es una meninge intermedia, situada entre la duramadre y piamadre. Es una membrana blanda, conjuntiva, formada por dos láminas separadas por un espacio de deslizamiento. Está separada de la piamadre por el espacio subaracnoideo y de la duramadre por el espacio subdural. Es una membrana avascular.

La meninge interna o piamadre, está íntimamente unida a la superficie del sistema nervioso central, por lo tanto adopta su morfología. Está separada de la aracnoides por el espacio subaracnoideo, el cual contiene el líquido cefalorraquídeo. Es una membrana vascular constituida por una fina red vascular asociada a un tejido conjuntivo que contiene células mesoteliales. Está formada por dos láminas: Una lámina interna íntimamente aplicada sobre la superficie del sistema nervioso, acompañando a sus vasos y una lámina externa, más rica en fibras colágenas y unida a la aracnoides por las trabéculas aracnoideas.

2.4 El Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo tiene varias funciones, entre las cuales está la protección y mantenimiento en suspensión del sistema nervioso central; el transporte de los elementos nutritivos de las neuronas; la eliminación de sus excreciones (Fig. 6).

El líquido cefalorraquídeo tiene un aspecto limpio e incoloro. Su volumen constante es de aproximadamente 140 ml, de los cuales 25 ml se sitúan en los ventrículos. Posee un pH de 7,35. Su composición química es cualitativamente la misma que la del plasma sanguíneo y cuantitativamente más pobre en proteínas y glucosa, pero más rica en cloruros.

Contiene pocas células (alrededor de 0 a 2 linfocitos por mililitro). El líquido cefalorraquídeo es secretado, fundamentalmente, por los plexos coroideos.

Es un fluido que llena los espacios subaracnoideos cerebrales y espinales, los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal. Circula en los ventrículos cerebrales a través de los orificios interventriculares y del tercer ventrículo. A continuación pasa a través del acueducto cerebral hacia el cuarto ventrículo, para alcanzar el espacio subaracnoideo del cerebelo o los espacios subaracnoideos espinal y encefálico, a través de los agujeros de Lushka y Magendie. El líquido cefalorraquídeo es reabsorbido por vía venosa en las granulaciones aracnoideas y los plexos venosos vertebrales e invertebrales.⁷

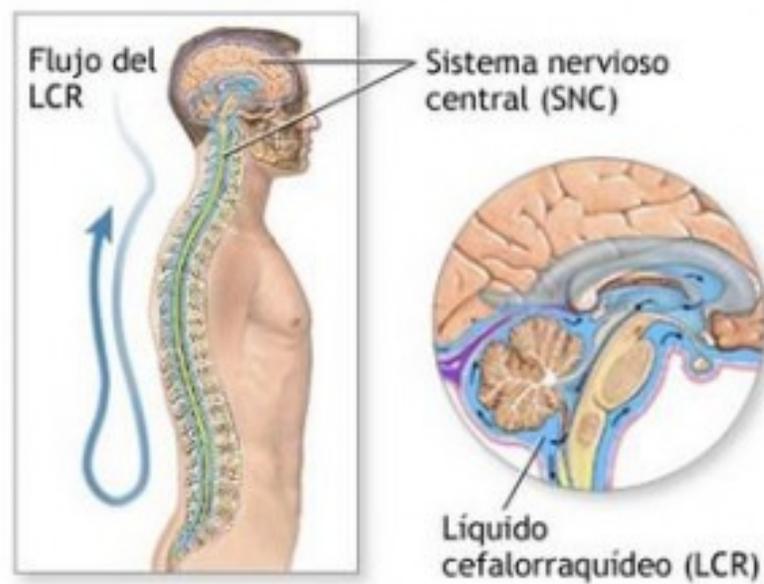


Figura 6. Líquido cefalorraquídeo.⁶⁸

3. EL NERVI OLFATORIO

El nervio olfatorio funciona como el sentido especial del olfato, de ahí su nombre. La olfacción es un sistema sensorial especial muy importante que evoca recuerdos y despierta emociones. El olfato también contribuye a los placeres alimentarios, hace posible el registro de la información a distancia y no solamente por contacto⁶¹. La modalidad de sus fibras nerviosas es sensitiva especial (aférente) y su función es generar la sensación de olfacción u olfato.²⁰ Las partes del cerebro que involucran a las señales olfatorias se denominan en conjunto rinencéfalo.²¹

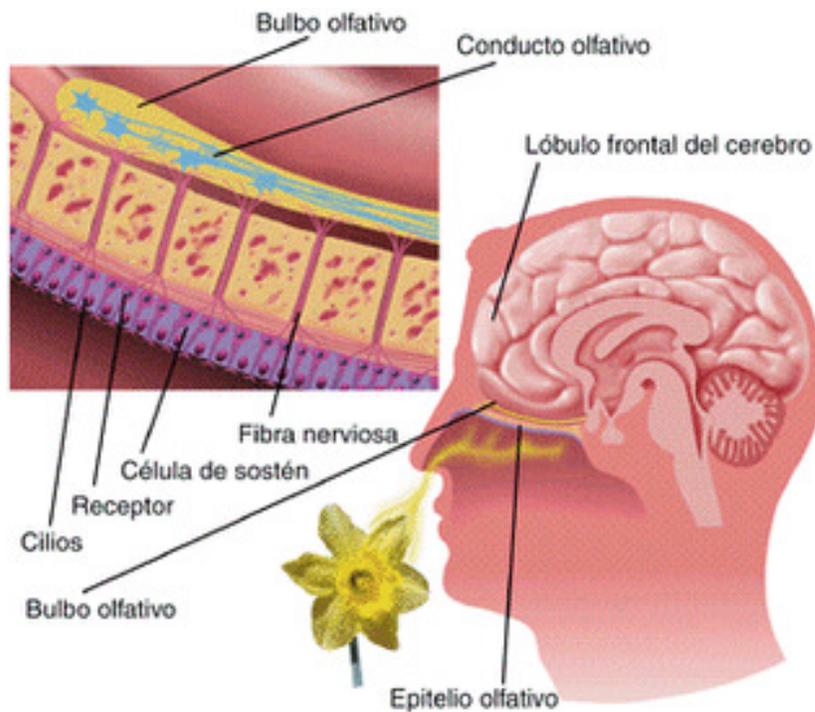


Fig. 7. Sistema olfatorio.⁴⁶

La vía olfatoria está compuesta por el epitelio olfatorio, el bulbo y los tractos o nervios olfatorios (Fig. 7).



El epitelio olfatorio se localiza en la túnica mucosa nasal en las máculas olfatorias en la parte superior del septo nasal y parte alta de la pared lateral y medial de la cavidad nasal y en la mucosa que cubre la concha nasal superior.¹⁴ Las células sensitivas olfatorias están contenidas en un epitelio columnar pseudoestratificado más grueso del que reviste el resto de la mucosa nasal. Las glándulas olfatorias (de Bowman) bajo el epitelio bañan la superficie con una capa de moco fluido, en el que se atrapan y disuelven las sustancias odoríferas. El olfato es un sentido químico, para que una sustancia pueda olerse, debe entrar en la cavidad nasal como gas o como aerosol y luego disolverse en el líquido que cubre el epitelio olfatorio. El producto de la secreción de las glándulas de Bowman contiene glucoproteínas que fijan sustancias odoríferas que de otra manera no serían solubles en agua para su presentación en moléculas receptoras sobre las superficies de los cilios sensoriales. Las células neurosensoriales olfatorias son neuronas bipolares que sirven como receptores sensoriales y conductores de impulsos.²¹ Estas neuronas tienen dos prolongaciones alargadas, la prolongación inicial o dendrita es ciliada, y la otra, el axón, atraviesa los orificios de la lámina horizontal o cribiforme del hueso etmoidal, formando aproximadamente 20 tractos pequeños que constituyen el nervio olfatorio y que penetran al bulbo olfatorio para hacer sinapsis en la parte rostral del bulbo olfatorio con las neuronas de segundo orden (células mitrales, células en penacho y células gránulo, que son pequeñas neuronas de segundo orden localizadas en el bulbo que tienen funciones inhibitorias).

El bulbo olfatorio es una ligera expansión terminal de los tractos del nervio olfatorio, situado sobre la lámina cribosa del etmoides (Fig. 8). En la parte posterior del bulbo, en la iniciación del tracto olfatorio, existe un cúmulo de neuronas denominado núcleo olfatorio anterior donde se encuentran las neuronas que originan la comisura anterior. Las células mitrales emiten colaterales a este núcleo y algunas en penacho se proyectan a él (Fig. 9).

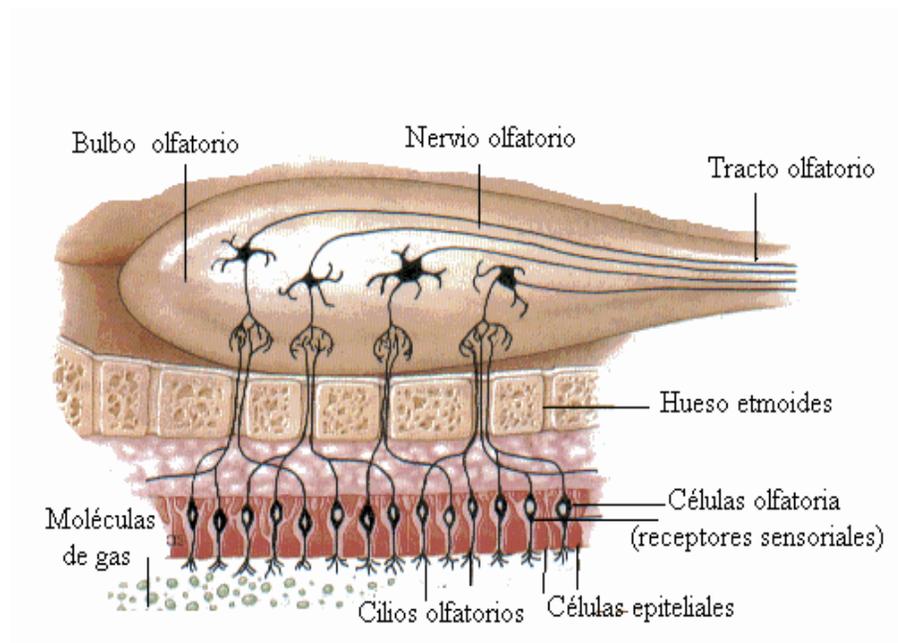


Fig. 8. El epitelio y el bulbo olfatorios.⁴⁷

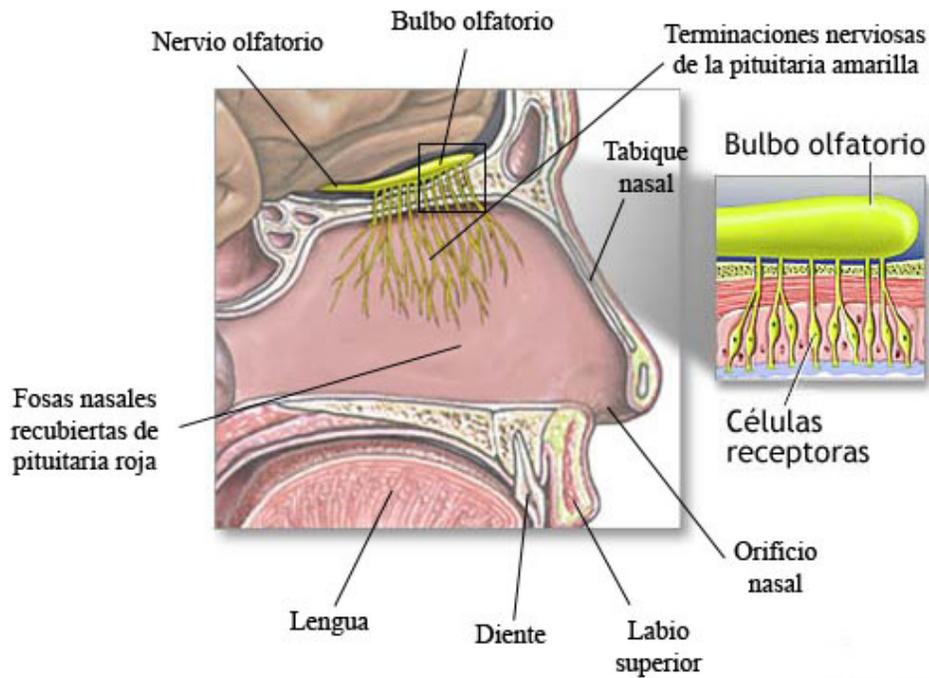


Fig. 9. Ubicación del nervio olfatorio.⁴⁵



Los tractos olfatorios derecho e izquierdo son prolongaciones posteriores de los bulbos olfatorios y que están adosados a los surcos olfatorios de la cara inferior de los lóbulos frontales de cada uno de los hemisferios cerebrales, cada tracto se trifurca en estrías lateral, intermedia y medial. En la estría olfatoria medial, la mayoría de los axones penetran el área subcallosa, que está en la cara medial del lóbulo frontal y continúa en la parte rostral de la comisura anterior y finalmente regresa al bulbo olfatorio contralateral haciendo conexiones con el sistema límbico. Esta relación con el sistema límbico explica por que ciertos olores son tan evocadores de memoria y emoción.²⁰ La estría intermedia está constituida por los axones que terminan en el triángulo olfatorio, para luego entrar a la sustancia perforada anterior, la cual se forma de axones de las células mitrales. La estría intermedia está limitada por las estrías medial y lateral. Llegan al área olfatoria intermedia que es rudimentaria en el hombre. Los axones de la estría lateral proceden principalmente de las células mitrales, discurren por la parte lateral del borde de la sustancia perforada anterior y terminan en la corteza cerebral prepiriforme en la vecindad del uncus. El área prepiriforme es un área olfatoria primaria, es decir, a donde llegan primero los impulsos olfatorios a la corteza; El área piriforme es considerada área olfatoria secundaria o sitio donde se procesan los impulsos olfatorios (se identifican, se analizan y se asocian). El área olfatoria lateral se forma de la corteza del uncus hipocampal, el área entorrinal de la parte anterior del giro hipocampal, el límen (labio) de la ínsula que la limita y que forma un sitio de unión entre la corteza de la ínsula y la corteza del lóbulo frontal y parte del cuerpo amigdalino. El uncus, el área entorrinal y el límen de la ínsula son llamados, en conjunto, área piriforme; existe una conexión, la banda diagonal que interrelaciona las tres áreas olfatorias. Parte del cuerpo amigdaloides (amígdala) también se encuentra en el área olfatoria lateral; el uncus es la referencia en la superficie medial del lóbulo temporal. La parte dorsomedial de la amígdala, que consiste en un grupo de núcleos corticomediales, recibe



fibras olfatorias. El área olfatoria lateral, que al parecer es la región principal para la conciencia de los estímulos olfatorios, se denomina área olfatoria primaria.²¹

El sistema olfatorio forma una compleja red de comunicaciones. Las tres áreas olfatorias contribuyen con axones que llegan a centros autónomos donde se integran respuestas viscerales como la salivación en presencia de un olor agradable de comida o la náusea ante olores desagradables.¹⁴

El deterioro del sentido del olfato a menudo ocurre con el envejecimiento normal. También puede ser un síntoma inicial de trastornos degenerativos, entre ellos las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. El déficit olfatorio se relaciona con pérdida neuronal en los núcleos corticomediales de la amígdala.

Con frecuencia las fracturas del piso de la fosa anterior del cráneo incluyen la lámina cribiforme del hueso etmoides, dañan los nervios olfatorios y causan anosmia. La misma lesión puede ocasionar escurrimiento de líquido cerebroespinal del espacio subaracnoideo hacia la cavidad nasal, por lo que el líquido fluye de la nariz (rinorrea de líquido cerebro espinal). Esta comunicación anormal con el medio ambiente externo es peligrosa porque crea una ruta por las que las bacterias pueden entrar y atacar las meninges y el encéfalo.

Un tumor, por lo general un meningioma, en el piso de la fosa craneal anterior puede interferir con el sentido del olfato como resultado de la presión al bulbo o el fascículo olfatorios. Es necesario examinar cada fosa nasal por separado porque es probable que la pérdida olfatoria sea unilateral.²¹

4. EI NERVI0 TERMINAL (PAR CRANEAL 0)

El nervio terminal es considerado como un complejo de nervios de un sistema organizado de neuronas difusas, en las regiones laterales de la cavidad y tabique nasal. Se proyecta hacia la parte más rostral del cerebro anterior. En su trayecto, el nervio presenta uno o más ganglios pequeños, que contienen neuronas bipolares, unipolares o multipolares, esparcidas o distribuidas a lo largo de él. Los dos tipos neuronales iniciales suponen función sensitiva y el tercero, una función motora (regulación de la musculatura lisa), relacionada con el control vasomotor en la región septal a la que supe (Fig. 10).

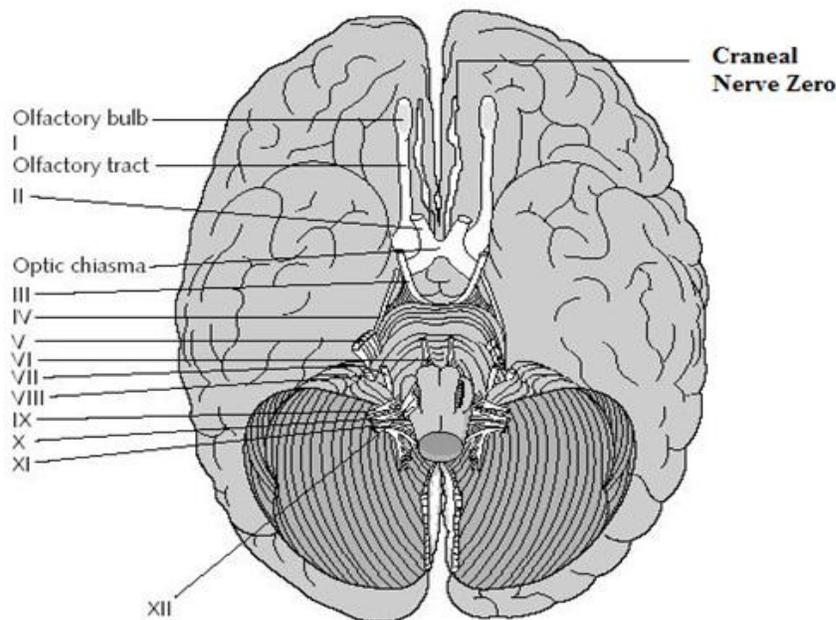


Fig. 10. Ubicación del par craneal cero en la base del cerebro.⁴⁸

Las fibras del delicado nervio terminal se extienden a lo largo del lado medial del bulbo y del fascículo olfatorio. Sus procesos distales pasan a través de la lámina cribiforme y se distribuyen en el tabique nasal (Fig. 11). Los procesos



proximales se rastrearon por medios experimentales, en animales, hasta las áreas septal y preóptica.²¹

La conexión central con el cerebro se da cerca de la sustancia perforada anterior, específicamente a nivel del trígono olfatorio y de las áreas septales. En algunos animales sus fibras llegan a la lámina terminal, y en otros, a la región hipotalámica, quizás por la primera consideración de destino en el neuroeje, es decir hacia la lámina terminal, y posterior a ésta, hacia el núcleo arqueado del hipotálamo, pues, este sector anterior periventricular, está relacionado con la producción de hormona de liberación de gonadotropinas (GnRH).⁴⁹

Las neuronas que producen hormonas de liberación de gonadotropinas tienen un origen embriológico inusual. Se forman en la placoda olfatoria, un área de ectodermo que da lugar al epitelio olfatorio de la nariz, las células gliales de los nervios olfatorios y el fino nervio terminal. Las neuronas que sintetizan GnRH migran en dirección central a lo largo del nervio terminal hacia la región de la lámina terminal y entran a las áreas preóptica e hipotalámica anterior. Puesto que estimulan la secreción de gonadotropinas, estas hormonas son esenciales para la función de los testículos y los ovarios. El síndrome de Kallman es un trastorno raro en el que se observa un defecto en el desarrollo de la placoda olfatoria que causa anosmia y gónadas no funcionales. La última alteración relaciona con la ausencia de neuronas hipotalámicas que contienen la hormona de liberación de gonadotropinas.²¹

49

Por la descripción de su recorrido, se infiere que el nervio terminal está asociado al nervio olfatorio, aunque, a pesar de su vecindad, es funcionalmente diferente, pues en este sentido, se relaciona con la modalidad sensorial, en la neuro-modulación, con la conducta reproductiva y la función vegetativa, aspectos que lo diferencian de la función olfativa.²¹

El nervio vómero-nasal es parte de un sistema olfatorio accesorio en la mayor parte de los animales vertebrados terrestres distintos al ser humano. Funciona en la detección de feromonas que participan en la atracción sexual y el marcado del territorio. El órgano receptor del nervio vómero-nasal humano está presente sólo de la octava a la decimocuarta semanas de vida intrauterina. Por lo tanto, si las feromonas envían señales sexuales al cerebro humano, no pueden depender del órgano vómero-nasal para transmitirlos, quizá este vacío lo llene el nervio terminal.^{21, 48, 49}

A manera de hipótesis, las relaciones estructurales y funcionales de los nervios olfatorio, vómero-nasal y terminal, permiten suponer un pasado filogenético, en el que la detección de olores para la orientación en la búsqueda de alimentos, la detección de sustancias para indicar la aceptación en el apareamiento (feromonas) y de regulación vascular nasal (función vegetativa nasal), estuvieran integrados en algún sector cerebral y existiera a su vez, un nervio común, que fue por proceso evolutivo, diferenciándose y especializándose en los nervios que hoy conocemos fraccionadamente pero aún vinculados funcionalmente, como los nervios olfatorios (primer par craneal), vómero-nasal y terminal (par craneal cero).⁴⁹

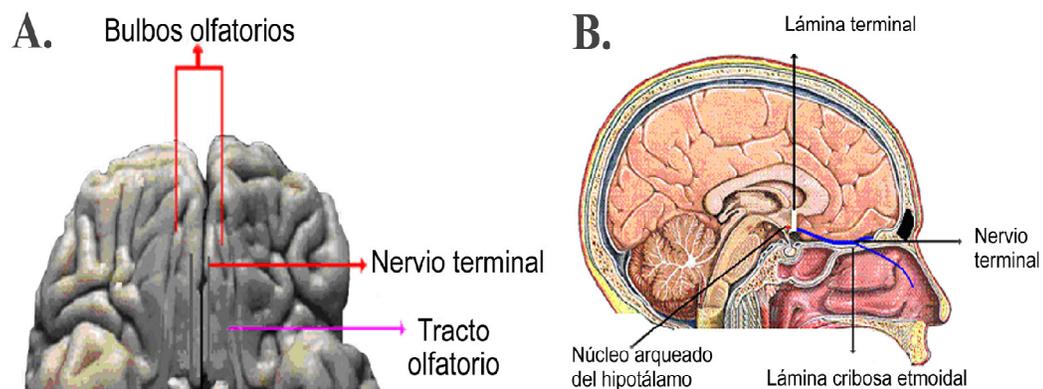


Fig. 11. A-Vista inferior de un cerebro humano que ilustra el curso del nervio Terminal, medial a los tractos olfatorios, desde la lámina terminal en el diencefalo. B-Corte sagital que ilustra el curso del nervio Terminal (en azul) desde la lámina homónima, pasando por la lámina cribosa etmoidal y su distribución en el septo nasal.⁴⁹



5. EL SISTEMA GUSTATIVO

El gusto es fundamentalmente una función de los corpúsculos gustativos de la boca, pero es una experiencia común que el sentido del olfato contribuya en forma importante a la percepción del gusto, de modo que la pérdida del olfato comporta incapacidad de diferenciar sabores. La importancia del gusto en el hombre, reside en que regula la ingesta alimentaria, además de tener un papel relevante en el ámbito social y cultural. La alteración del gusto supone una considerable pérdida de la calidad de vida.^{61, 65}

El órgano especializado del gusto es el botón gustativo, un agregado de 50 a 150 células quimiosensibles ubicadas en epitelio lingual. El poro gustativo, una apertura en la superficie del epitelio, permite el acceso directo de los estímulos a las membranas apicales de las células gustativas (Fig. 12). Los nervios gustativos aferentes penetran a través del tejido conectivo a la base del botón gustativo, para formar sinapsis químicas con las membranas basolaterales de las células gustativas.⁶²

Las células gustativas son quimiorreceptores en forma de huso, que se proyectan desde la lámina basal hasta la superficie del epitelio lingual. Son clasificadas en:

- a) Células basales (células no diferenciadas). Se encuentran en el margen basolateral del botón gustativo.
- b) Células opacas o de tipo I. Son las más abundantes, y se caracterizan por presentar una densa granulación en el citoplasma apical.
- c) Células intermedias. Poseen granulación citoplásmica y un retículo endoplásmico bien desarrollado.
- d) Células claras o de tipo II. Presentan un citoplasma transparente y un retículo endoplásmico liso abundante.

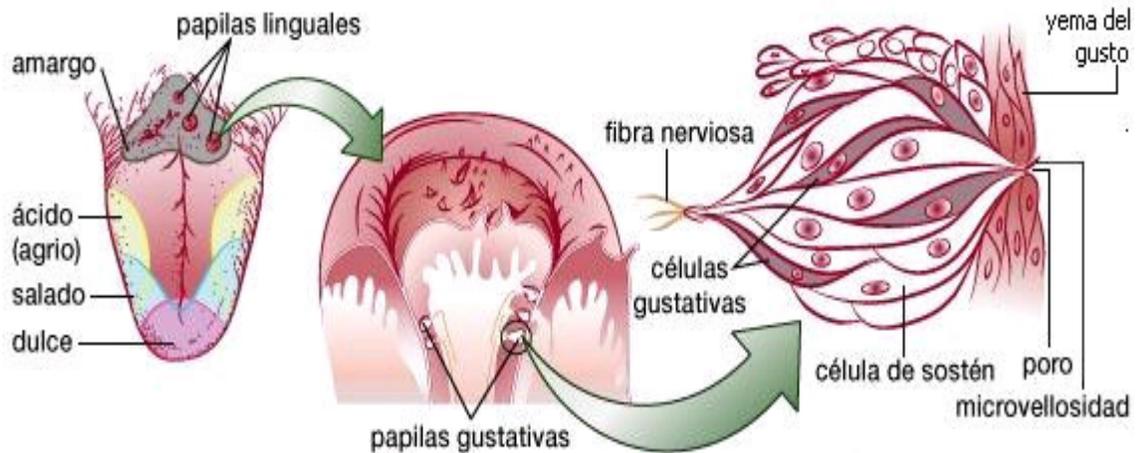


Fig. 12. El sistema gustativo.⁶⁶

Las células receptoras, es decir las células claras, las intermedias y las opacas, son células bipolares que se extienden desde la base del botón hasta la superficie de la lengua proyectando microvellosidades a través del poro gustativo.⁶²

La activación de las células gustativas puede ser dividida en una secuencia de varios pasos: 1) Detección del estímulo gustativo en la membrana apical, 2) Generación de un potencial de receptor o alguna señal interna, 3) Conducción de la señal a sitios de liberación sináptica en la membrana basolateral y 4) Modulación de la liberación del neurotransmisor. La detección de un estímulo está acoplado a la generación de un potencial del receptor, proceso llamado transducción. La transducción sensorial se inicia cuando los estímulos gustativos interactúan con las microvellosidades en la membrana apical de las células gustativas. Esta interacción inicia cambios en la conductancia iónica de la membrana y genera un potencial de receptor. Los cambios en la conductancia de la membrana, que ocurren en las células gustativas en respuesta a los estímulos, están en parte, bajo el control de canales iónicos selectivos al Na^+ , K^+ y Ca^+ que son sensibles al voltaje, similares a los canales presentes en las neuronas.⁶²

Los impulsos provenientes de los dos tercios anteriores de la lengua primero se dirigen al nervio lingual, rama del V par craneal, y luego, a través de la cuerda del tímpano, pasa al nervio facial, y desde allí hacia el tracto solitario en el tallo encefálico. Las sensaciones provenientes de las papilas circunvaladas de la parte posterior de la lengua y de otras regiones posteriores de la boca son transmitidas a través del nervio glossofaríngeo, y se dirigen también al tracto solitario, pero a un nivel ligeramente inferior. Algunas señales gustativas son transmitidas al tracto solitario desde la base de la lengua y otras partes de la región faríngea, por medio del nervio vago⁶¹ (Fig. 13).

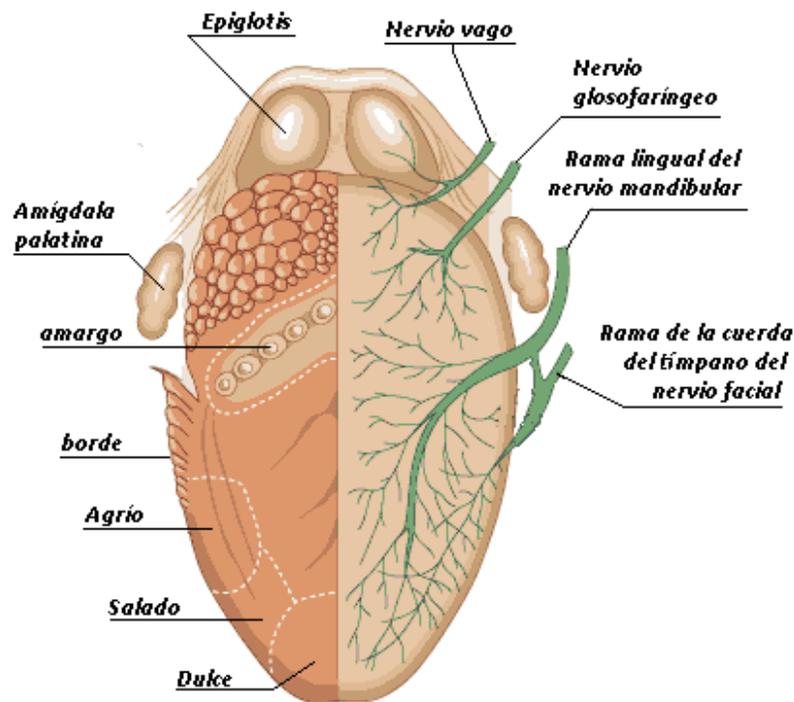


Fig. 13. Inervación de la lengua. ⁶⁶

Todas las fibras gustativas hacen sinapsis en los núcleos del tracto solitario y envían neuronas de segundo orden a un área pequeña del núcleo ventroposteromedial del tálamo, ubicado ligeramente por dentro de las terminaciones talámicas de las regiones faciales del sistema columna dorsal-



lemnisco medial. Del tálamo parten neuronas de tercer orden hasta el extremo inferior de la circunvolución poscentral en la corteza parietal, donde se curvan profundamente en la cisura de Silvio, y también en el área operculoinsular adyacente, también en la cisura de Silvio.⁶¹

Desde el tracto solitario se transmite un gran número de impulsos en el tallo encefálico, directamente hacia los núcleos salivales superior e inferior, y estos, por su parte, transmiten impulsos a las glándulas submandibular, sublingual y parótida, para ayudar a controlar la secreción de saliva durante la ingestión de alimento.⁶¹

El fenómeno de la preferencia gustativa es resultado de algún mecanismo localizado en el sistema nervioso central y no en los receptores gustativos, aunque es cierto que a menudo estos se sensibilizan al nutriente que necesitan. Una razón importante para creer que la preferencia gustativa es principalmente un fenómeno central es que, con sabores desagradables o agradables, desempeña un papel importante en la determinación de las diferentes preferencias gustativas.⁶¹

6. CARACTERÍSTICAS DE LA AMEBA DE VIDA LIBRE *Naegleria fowleri*

Las amebas de vida libre son un grupo grande de microorganismos que están distribuidos en todo el mundo. Los humanos estamos expuestos a las amebas ya que son comunes en el medio ambiente, especialmente con biotipos relacionados con el agua. Dentro del grupo de las amebas de vida libre se encuentran parásitos facultativos patógenos del género *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Naegleria*, causantes de severas infecciones en el sistema nervioso central³⁴ (Fig. 14).



Fig.14. Las enfermedades provocadas por las amebas de vida libre.⁵⁶

A mediados del siglo pasado se descubrió que algunas amebas pequeñas del suelo y del agua, que se consideraban inocuas, podían invadir al hombre,

llegando a causar daño cerebral irreversible o incluso la muerte. A las amebas se les conoce también como organismos anfitriónicos, debido a su habilidad de vivir como organismos de vida libre y como endoparásitos.^{15,25}

Naegleria fowleri es un ameboflagelado de vida libre, causante de meningoencefalitis amebiana primaria, en humanos.³³

6.1 Aspectos morfológicos

Naegleria fowleri presenta tres etapas durante su desarrollo: trofozoíto, forma flagelada y quiste²⁸ (Fig. 15).

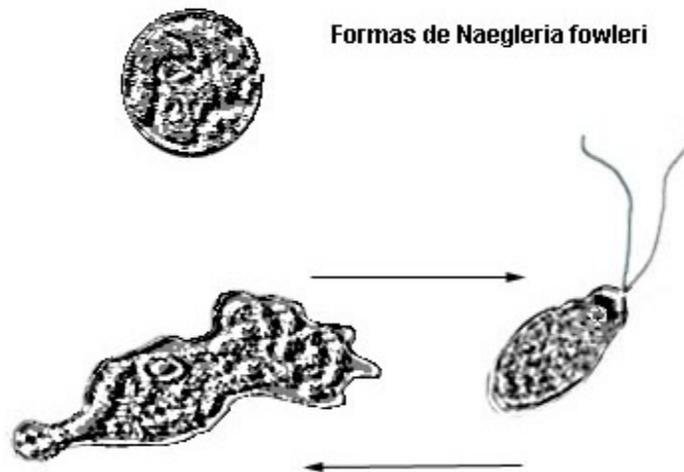


Fig. 15. Etapas del desarrollo de *Naegleria fowleri*.⁵³

El trofozoíto mide de 15 a 25 μm ., es de forma irregular, emite lobopódos (pseudópodo eruptivo) para su movilidad, presenta un citoplasma con gránulos, vacuolas, mitocondrias y lisosomas, así como un núcleo con gránulos de cromatina y nucléolo esférico. La forma flagelada es ligeramente

alargada, con dos o más flagelos. El quiste es esférico, de 8 a 12 μm . de diámetro, con pared quística ¹ (Fig. 16).

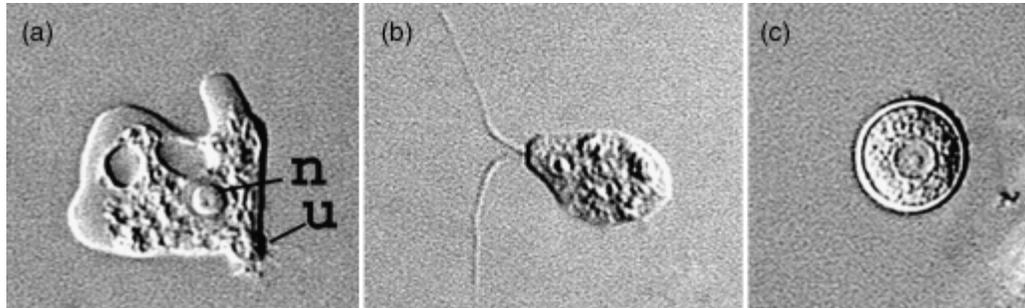


Fig. 16. *Naegleria fowleri*: (a) trofozoíto, (b) a flagelo, y (c) a quiste. ²²

6.2 Ciclo biológico

El género *Naegleria* tiene un ciclo biológico relativamente simple: presenta tres fases, la de trofozoíto, la de quiste y flagelado.

- La fase de trofozoíto es la forma vegetativa. Se alimenta principalmente de bacterias y se reproduce. Es la fase que causa la infección en los humanos. ²²
- Fase de flagelo. Los trofozoítos se transforman en amebas flageladas para buscar nuevas fuentes de alimentos. ^{22,28}
- La fase quística es de resistencia, protege a la ameba de las condiciones adversas del ambiente, de la desecación y de la falta de alimento. ^{22, 11} Los quistes de *N. fowleri* no se observan en tejidos infectados, sólo se aprecian en el medio ambiente.

Los miembros del género de la *Naegleria* se pueden transformar rápidamente a una forma flagelar no reproductiva, posiblemente como respuesta a un cambio no favorable en el medio ambiente, por ejemplo: temperatura o pH. La remisión de flagelados a trofozoítos sucede espontáneamente cuando se agita la suspensión donde están contenidas las

amebas. Este fenómeno es llamado transformación-reversión-transformación (Fig. 17). No se alimenta ni se multiplica, después de un tiempo regresa a la fase de trofozoíto.^{28, 22, 1}

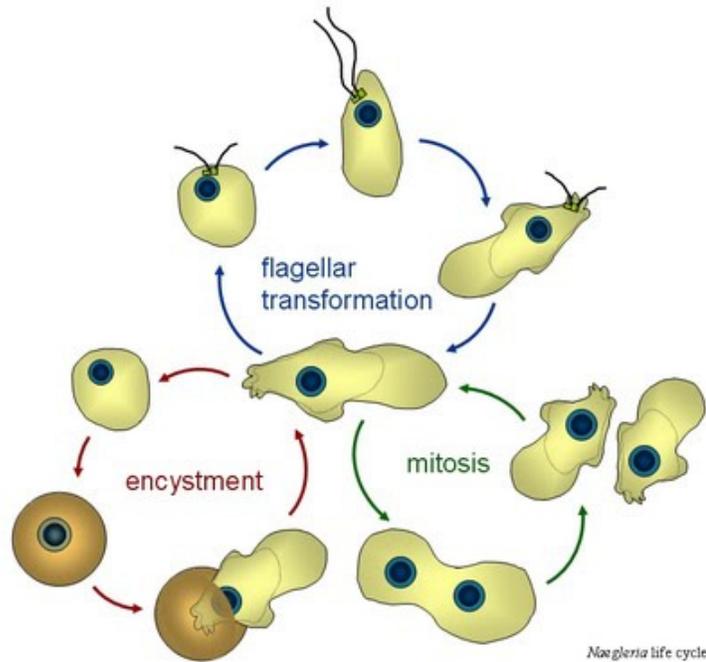


Fig. 17. Fenómeno de transformación-reversión-transformación de *Naegleria fowleri*.⁵²

La mitosis nuclear se presenta acompañada de masas polares y cuerpo interpersonal, así como un estado flagelar transitorio con uno o más flagelos y quistes porosos que facilitan el desenquistamiento. Los trofozoítos son formas elongadas, ovals o piriformes, con dos a cuatro núcleos, y contienen una vacuola contráctil en la región posterior. Los quistes son ovalados o redondos, con pared quística simple, miden entre 8 a 12 μm . de diámetro y contienen de tres a diez poros sellados con tapones mucoides. El proceso de desenquistamiento de *Naegleria fowleri* involucra la digestión de los tapones mucoides, para así emerger la ameba detrás del poro. Algunos investigadores refieren que la ameba no sale por los poros, sino que es por la ruptura de la pared quística. Se divide por mitosis con disociación temprana de la

membrana nuclear y del nucléolo, no tiene cuerpos polares ni desarrolla formas flageladas. A 40-45°C, el trofozoíto crece y se multiplica, pero en climas templados las amebas se enquistan, permaneciendo en los sedimentos de lagos, ríos y albercas.¹

6.3 Hábitat

Naegleria fowleri se ha aislado en todo el mundo. Habita principalmente en el suelo y en ambientes acuáticos calentados natural o artificialmente, aunque también se puede establecer en estanques, cascadas, manantiales, lagos y ríos con temperaturas menores. *Naegleria* se ha aislado de agua de grifo, piscinas, aguas termales, aguas de desecho, canales de riego, tinas de hidroterapia, lagos artificiales, efluentes calientes de plantas termoeléctricas¹¹ (Fig. 18 y 19) e incluso de las fosas nasales y garganta de individuos sanos. Sin embargo, la ameba no se ha recuperado del agua de mar, debido a que este posee niveles elevados de osmolaridad.²⁴



Fig. 18. Aguas termales como hábitat de *Naegleria fowleri*.⁵⁰

Las especies patógenas se observan más frecuentemente en cuerpos de agua con temperaturas mayores a los 30° C, son amebas termofílicas que

crecen muy bien en climas tropicales y subtropicales.²⁵ En países templados y fríos las amibas patógenas proliferan mejor durante los meses más cálidos, lo que lleva a pensar en un patrón estacional. Algunos investigadores han propuesto que el incremento brusco de temperatura, más que una temperatura elevada constante, es lo que realmente favorece la predominancia de la *Naegleria fowleri*.

Los factores ambientales favorables para el desarrollo de este género de amibas son intervalos de temperatura entre 30° y 45° C, niveles óptimos de oxígeno, pH cercano a la neutralidad, alimento suficiente (bacterias Gram negativas y materia orgánica)²⁴ y un mínimo de humedad; sin embargo, pueden soportar variaciones amplias. En piscinas la presencia de cloro libre residual en concentraciones de 2 mg L-1 puede inhibir su presencia.



Fig. 19. Presencia de *Naegleria fowleri* en piscinas no cloradas⁵¹



7. MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA

La meningoencefalitis amebiana primaria es una infección aguda que afecta al sistema nervioso central ¹⁵ (Fig. 20). El agente etiológico es la ameba de vida libre *Naegleria fowleri*. ⁴⁰

7.1 Epidemiología

Afecta principalmente a los niños y a los adultos jóvenes previamente sanos ²⁸, con antecedentes de haberse sumergido o nadado en lagos, manantiales, piscinas inadecuadamente cloradas o calentadas artificialmente, aguas templadas o estanques contaminados con trofozoítos o quistes de *N. fowleri*.^{11, 28, 24, 1} También se han registrado casos asociados con el lavado de la cara y las manos con agua contaminada o la inhalación de polvo.¹ La mayoría de los casos se presenta durante los meses cálidos del verano. ¹⁰ Es de evolución rápida y en pocos días se llega a la muerte.²⁵

7.2 Patogenia

La vía de entrada del protozoo, al sistema nervioso central es la cavidad nasal. Los trofozoítos atacan epitelio olfatorio, atraviesan la lámina cribosa del etmoides, migran a lo largo el nervio olfatorio, invaden los bulbos olfatorios, penetra al espacio subaracnoideo y se diseminan al resto del encéfalo ^{25, 15, 24, 28} (Fig. 21).

En el sistema nervioso central, *Naegleria fowleri* degrada la mielina y produce edema y necrosis hemorrágica fulminante en el tejido cerebral^{1, 28} mediante la producción de hidrolasas lisosomales y fosfolipasas que degradan la mielina y provocan daños graves e irreversibles en el individuo infectado. También se han descrito otras enzimas como aminopeptidasas, hidrolasas, esterases, fosfatasas ácidas y alcalinas, que directa o indirectamente dañan al sistema nervioso central.¹⁵

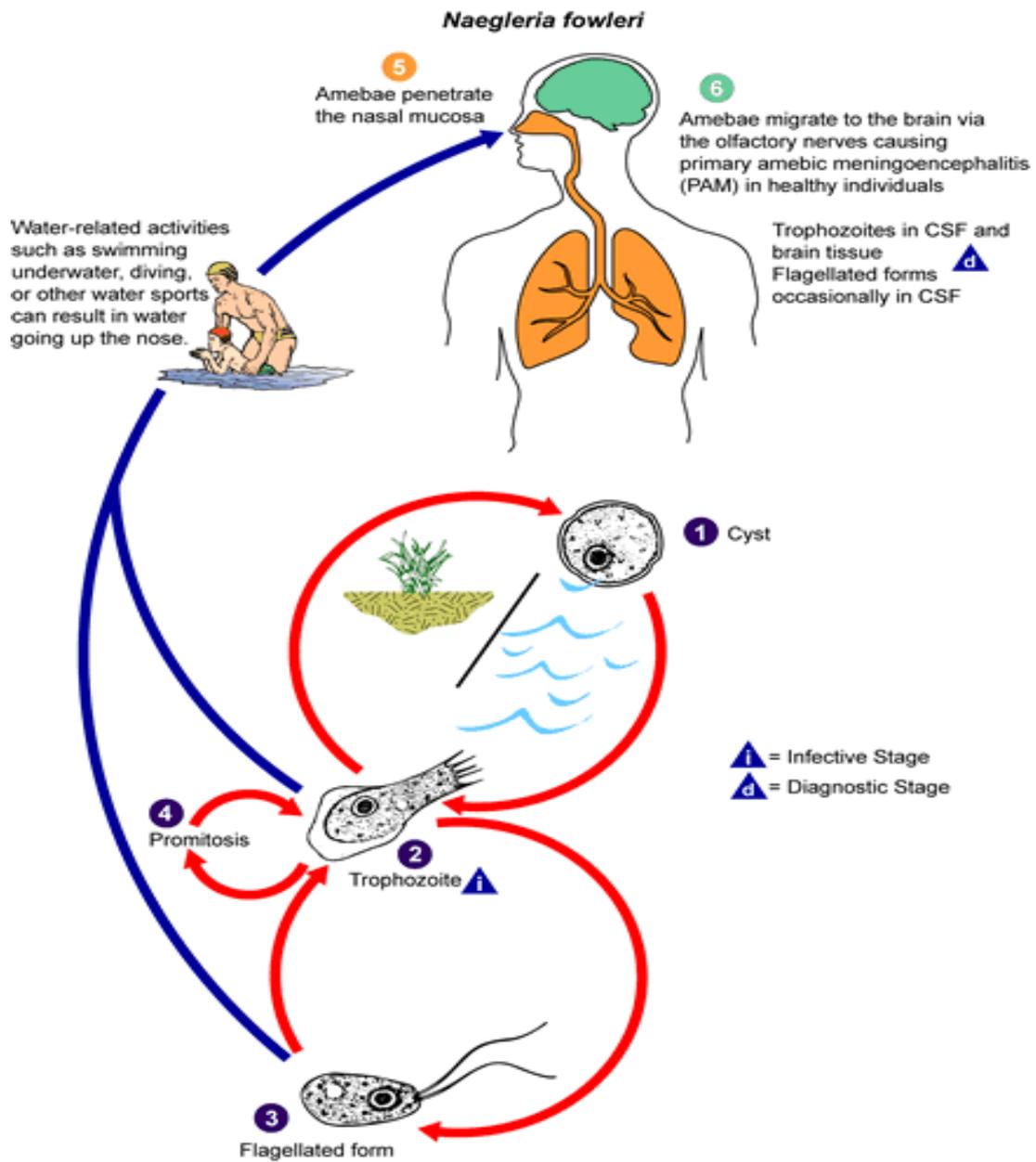


Fig. 20. Esquema general de la infección por *Naegleria fowleri*.⁵⁴

El periodo de incubación (periodo que abarca desde la exposición al microorganismo a las manifestaciones clínicas) va de un día a una semana.²⁷

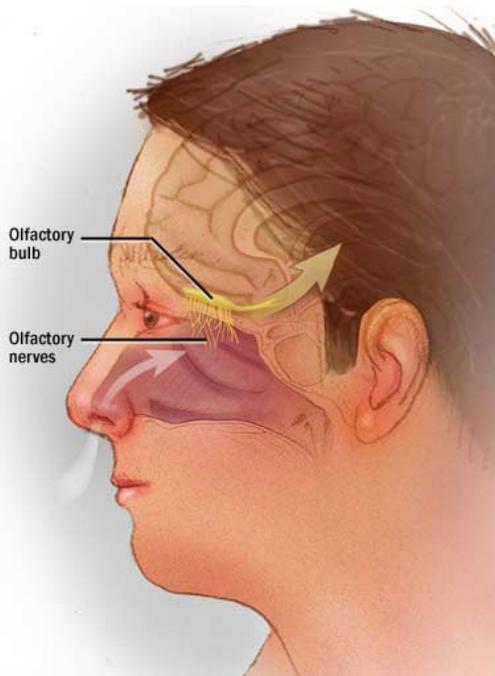


Fig. 21. Vía de entrada de *Naegleria fowleri* al organismo.⁵⁵

La capacidad de adhesión que poseen los trofozoítos de *N. fowleri* a las células del huésped y la respuesta quimiotáctica a los componentes de las células nerviosas son factores determinantes para la progresión de la enfermedad. Durante la invasión de los tejidos, los trofozoítos parecen tener acceso a glicoproteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina, colágeno y la laminina, que se encuentran en la lámina basal y en las células en el tejido circundante.



Entre los mecanismos de destrucción celular de *Naegleria fowleri* se encuentran:

- 1) La lisis enzimática y
- 2) la fagocitosis.

El mecanismo citolítico se asemeja al de las células agresoras naturales, los linfocitos T citotóxicos. Los trofozoítos provocan la formación de poros en la membrana de la célula diana, alterando la presión osmótica de la misma, lo que induce su desorganización iónica y como consecuencia su muerte.

Las amebas se alimentan por medio de la fagocitosis y son capaces de ingerir bacterias completas. Las vacuolas digestivas se forman en la parte anterior, a partir de unos seudópodos que rodean a la presa, originando una cavidad circular llamada copa de alimentación o fagosomas. Los trofozoítos de *Naegleria fowleri* también son capaces de destruir las células nerviosas (y otros tipos de células) por medio de la fagocitosis. En este proceso las células diana son ingeridas poco a poco por los trofozoítos, mediante la utilización de los fagosomas o copas de alimentación y la intervención de distintas enzimas hidrolíticas.

Se ha demostrado, en estudios de laboratorio, que dependiendo de la cepa de *Naegleria*, es la forma de destrucción de las células diana *in vitro*. Por ejemplo, las cepas de baja patogenicidad pueden destruir las células nerviosas por ingestión a través de los fagosomas, mientras que las cepas de alta patogenicidad lisan las células nerviosas por contacto y posteriormente ingieren los restos celulares que son generados.

Una variedad de proteínas de las amebas son importantes para la lisis de las células diana. Entre ellas están las proteínas formadoras de poros A y B, de *Naegleria fowleri*, que demostraron ser citotóxicas para las células humanas. Los estudios citoquímicos han revelado que *N. fowleri* secreta proteasas,



hidrolasas ácidas, fosfolipasas y enzimas fosfolipolíticas que degradan la esfingomielina. Cursons et al., en 1978, informaron que *Naegleria fowleri* produce niveles altos de fosfolipasa A y lisosfosfolipasa. Posteriormente, se dio a conocer que la *Naegleria* patógena, secreta neuraminidasas, que junto con las lipasas, contribuyen a la alteración de glucolípidos y fosfolípidos, asociados con la enfermedad desmielinizante. Ferrante y Bates (1988), detectaron en *N. fowleri* una enzima elastasa, que degrada a una amplia gama de proteínas del tejido conectivo, como el colágeno y proteoglicanos, y sugirieron que podían desempeñar un papel importante en la invasión y destrucción de los tejidos. Más recientemente se reportó el hallazgo de dos cisteína proteinasas, de bajo peso molecular (128 y 170 kDa), que pueden estar involucradas en la patogénesis y la destrucción de los tejidos. Además, se ha informado la presencia de otra cisteína proteasa llamada 30 kDa que influye en la degradación de la matriz extracelular de las proteínas *in vitro* y producen un efecto citopático en las células de los mamíferos.²²

En resumen, una amplia y variada gama de proteínas han sido implicadas como factores de virulencia de la *Naegleria fowleri*. Es posible que las proteínas formadoras de poros, las proteasas y las fosfolipasas actúen en conjunto para facilitar la invasión y la destrucción de las células huésped.²²

7.3 Signos y síntomas

Los síntomas comienzan abruptamente, el paciente presenta cefalalgia frontal intensa, fiebre (de 38.2 a más de 40 °C.), rinitis, pérdida del olfato y del gusto, anorexia, mareo, diplopía, náuseas, vómito en proyectil y signos de irritación meníngea: rigidez de cuello, signos de Kernig y Brudzinski, encefalitis, fotofobia, edema cerebral, convulsiones y hipertensión intracraneal. Hay un progresivo deterioro neurológico, estado de coma y la muerte en aproximadamente siete a diez días después de la exposición (en el 95% de los casos), dependiendo del tratamiento y resistencia del paciente, así como de la virulencia de las amebas ^{27, 25, 28, 16} (Fig. 22).



Fig. 22. Lesiones en la piel por amebas de vida libre.⁵⁹



7.4 Cuadro anatómo-patológico

En la necropsia, el cerebro está hinchado, congestionado y presenta edema de leve a intenso. Las meninges están difusamente hiperémicas, con un escaso exudado purulento, especialmente en la base del cerebro. Los bulbos olfatorios están necróticos, con evidencia de herniación del uncus del hipocampo. La corteza cerebral tiene una superficie petequial y zonas con hemorragias mayores asociadas a pequeñas zonas de destrucción y necrosis. Estos cambios, variables en su distribución, son encontrados con mayor frecuencia en la base de los lóbulos frontales y lóbulos temporales, como también en el hipotálamo, cerebro medio y puente cerebral. En las secciones coronales, el cerebro presenta cambios relacionados con el aumento de la presión intracraneana, como herniaciones.

Los cambios microscópicos en la meningoencefalitis amebiana primaria consisten en pequeños focos de destrucción y necrosis, hemorragia, infiltrado celular mononuclear y polimorfonuclear, y típicos trofozoítos amebianos. El examen de la cavidad nasal muestra cambios inflamatorios en el epitelio neuro-olfatorio, los cuales se extienden hacia el cerebro a través de la lámina cribosa del etmoides, junto a un marcado edema.

Las lesiones de la sustancia gris, que algunas veces se extienden a la sustancia blanca, consisten en focos microscópicos de destrucción y necrosis con células inflamatorias y trofozoítos amebianos. Frecuentemente los parásitos son encontrados alrededor de los vasos sanguíneos, aún penetrando en el tejido cerebral y siguiendo los espacios de Virchow-Robín. La necrosis de pequeños vasos sanguíneos con destrucción de las paredes vasculares, la formación de trombos y de hemorragias petequiales son signos habituales en la meningoencefalitis amebiana primaria. Las amebas circulan por el líquido cefalorraquídeo hacia los ventrículos y otras áreas.⁶⁹

7.5 Diagnóstico

El diagnóstico suele establecerse al momento del examen necrópsico, pero en ocasiones es posible hacerlo *ante mortem* mediante el aislamiento de los microorganismos en el líquido cefalorraquídeo por morfología o cultivo.⁴²

Tras la autopsia, se observa una meningoencefalitis aguda y un exudado con abundantes neutrófilos y monocitos en el espacio subaracnoideo; en la sustancia gris aparecen hemorragias y un exudado inflamatorio, donde también se localizan las amebas redondeadas, más allá de las zonas de hemorragias y necrosis. Son especialmente visibles los espacios de Virchow-Robin.¹⁰

El líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar puede ser turbio a purulento o sanguinolento y con una presión superior habitualmente a la normal¹⁰ (Fig. 23). Es común un elevado conteo de células blancas, con un marcado incremento de neutrófilos²⁸, proteínas elevadas, glucosa normal a reducida, así como ausencia de bacterias^{10,1} El diagnóstico depende de la detección de trofozoítos móviles en las preparaciones en fresco del líquido cefalorraquídeo¹¹, mediante las tinciones Wright, Giemsa y hematoxilina y eosina²⁸ (Fig. 24 y 25).

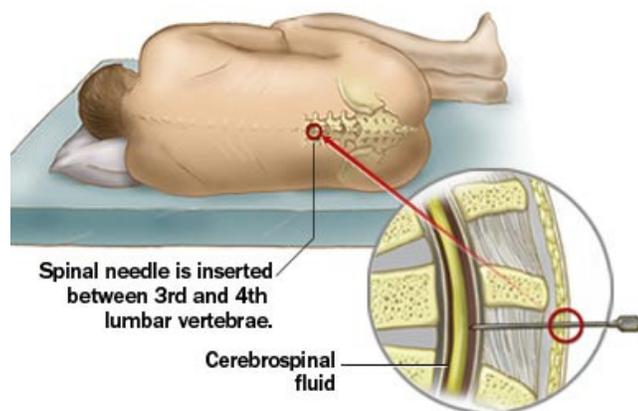


Fig. 23. Punción lumbar.⁵⁵

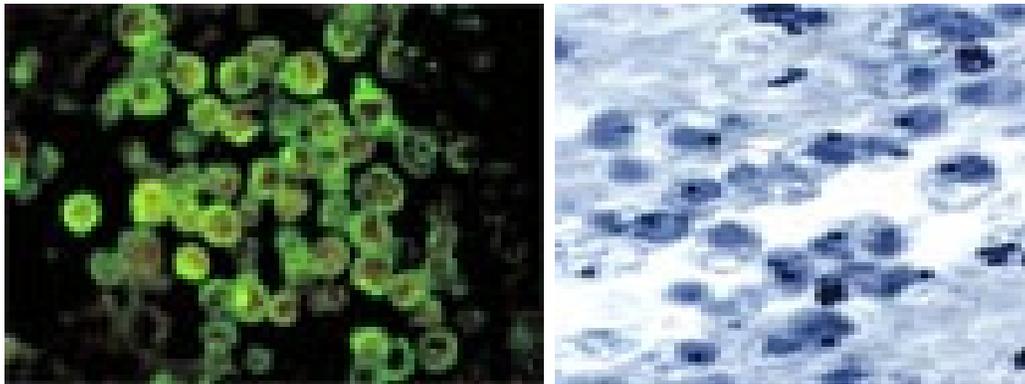


Fig.24. *N fowleri*. Inmunofluorescencia⁵⁶ Fig. 25. *N fowleri*. Trofozoítos en cerebro⁵⁶

El cultivo suele realizarse en placas de agar sin nutriente (1.5% de agar, 0.5% de cloruro sódico, pH 6.6 a 7.0) sembrado con *Escherichia coli*. Las amebas ingieren las bacterias dejando áreas claras.⁴²

La tomografía axial computarizada muestra edema cerebral, zonas con densidad disminuida, en la corteza y en el parénquima, que corresponden a infartos cerebrales y a embolias sépticas (Fig. 26).

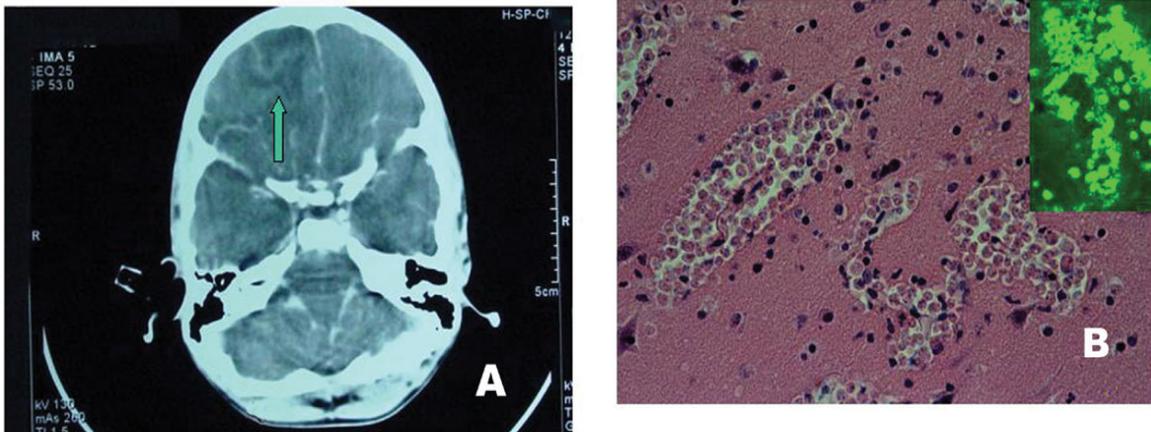


Fig. 26. A) Tomografía Axial Computarizada B) Imagen histológica del tejido cerebral⁵⁴



Las pruebas serológicas no son de gran utilidad en el diagnóstico de *Naegleria fowleri*, pues los pacientes fallecen rápido y no se logra detectar la respuesta inmune.^{16, 28}

Otras pruebas útiles para el diagnóstico, que han permitido la identificación de amebas de vida libre en biopsias de cerebro, pulmón y líquido cefalorraquídeo son:

- Prueba de patogenicidad en ratones
- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)
- inmunoperoxidasa
- anticuerpos monoclonales
- Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Ésta última ha permitido confirmar géneros y especies de amebas de vida libre. Las técnicas de inmunoelectroforésis se han empleado para caracterizar especies de *Naegleria*. Cabe mencionar que para la realización de estas pruebas se requiere una infraestructura especial, que es diferente a la de los laboratorios convencionales.⁷⁰

La característica histopatológica del tejido infectado consiste en un infiltrado inflamatorio con abundantes neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.²⁸



7.6 Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial de la meningoencefalitis amebiana primaria incluye meningoencefalitis bacteriana y Encefalitis amebiana granulomatosa causada por especies de *Acanthamoeba*.^{18,28}

La meningitis bacteriana puede tener varios agentes etiológicos, según la edad del paciente (Fig. 27). El comienzo de la meningitis bacteriana aguda es rápido, en el curso de pocos días. Entre los hallazgos clínicos que se encuentran alteraciones del estado de conciencia (como letargia), fiebre, fotofobia, presencia de los signos de Kernig y Brudzinski. También puede presentarse rigidez de nuca, afección de los pares craneales (en el caso de hipertensión intracraneana). Existen casos de signos neurológicos focales como resultado de la isquemia por la inflamación vascular y/o trombosis. Se presentan convulsiones. Es imprescindible una historia clínica completa en lo que respecta a la existencia previa de otitis, traumatismos, etc. para valorar al paciente. El diagnóstico se basa en los análisis de líquido cefalorraquídeo (Fig. 28), ya que aporta la prueba concluyente de la infección bacteriana del espacio subaracnoideo. En la meningitis, la presión del líquido cefalorraquídeo suele estar elevada y el líquido es turbio. El recuento y la fórmula leucocitaria del líquido cefalorraquídeo son importantes para valorar el tipo de meningitis. Así el líquido cefalorraquídeo puede diferenciarse en un patrón de células predominantemente polimorfonucleares. La concentración de glucosa del líquido cefalorraquídeo es inferior al 60% de la existente en la sangre. Hay un aumento en la concentración de proteínas. La tinción de Gram, del líquido cefalorraquídeo permite la rápida identificación del agente causal.^{71, 76}

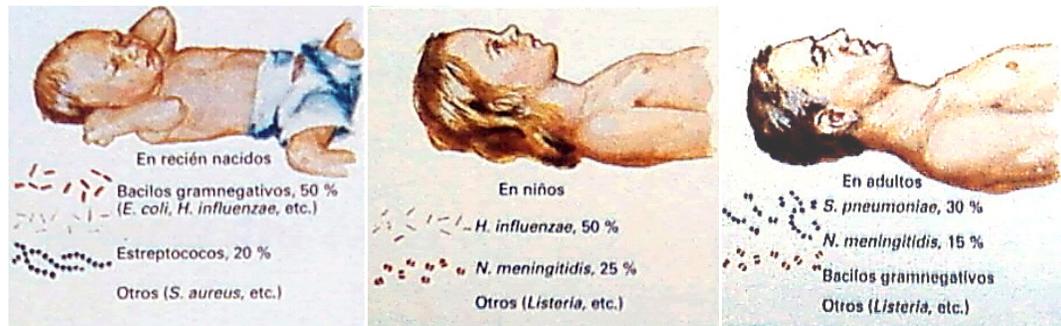


Fig. 27. Microorganismos causales más comunes de la meningitis bacteriana.⁷⁶

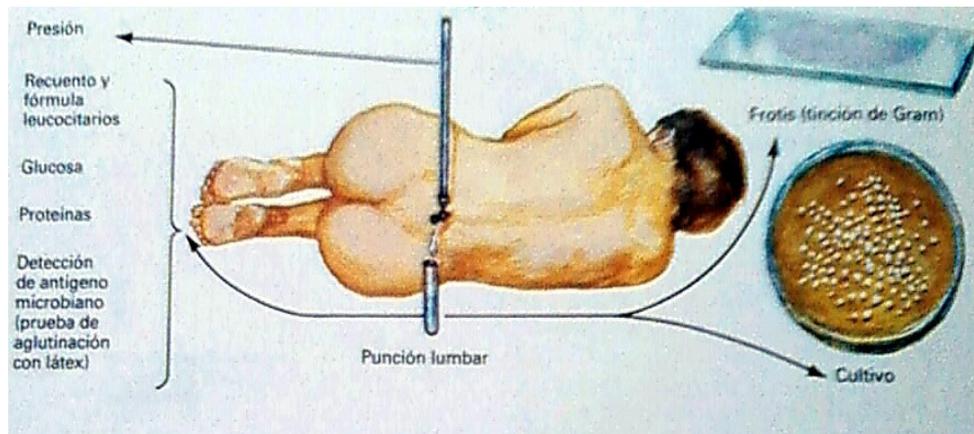


Fig. 28. Diagnóstico de la meningitis bacteriana.⁷⁶

La encefalitis amebiana granulomatosa puede ser producida por diversas especies de *Acanthamoeba* (Fig.29). La enfermedad consiste en una infección oportunista, de curso lento, que afecta característicamente a pacientes con enfermedades crónicas, debilitados e inmunodeprimidos. Entre los factores de riesgo se encuentran las afecciones linfoproliferativas, la quimioterapia, el tratamiento por glucocorticoides, el lupus eritematoso y el SIDA. La infección suele alcanzar el sistema nervioso central por vía hemática, a partir de focos primarios en la piel, la faringe o el aparato respiratorio. Ocasiona la muerte del paciente de 3 a 4 semanas después del

inicio de los síntomas. La reacción patológica de los tejidos es granulomatosa y pueden observarse tanto quistes como trofozoítos. El diagnóstico suele establecerse al momento de la necropsia, pero puede realizarse una biopsia cerebral. La identificación de la especie suele establecerse mediante técnicas de inmunofluorescencia en algunos laboratorios de investigación. En los cultivos estas amebas presentan una serie de filamentos puntiagudos, de ahí el nombre de *Acanthamoeba*. Son más grandes que la *Naegleria* y miden 25 a 34 μ de diámetro.^{1, 11}

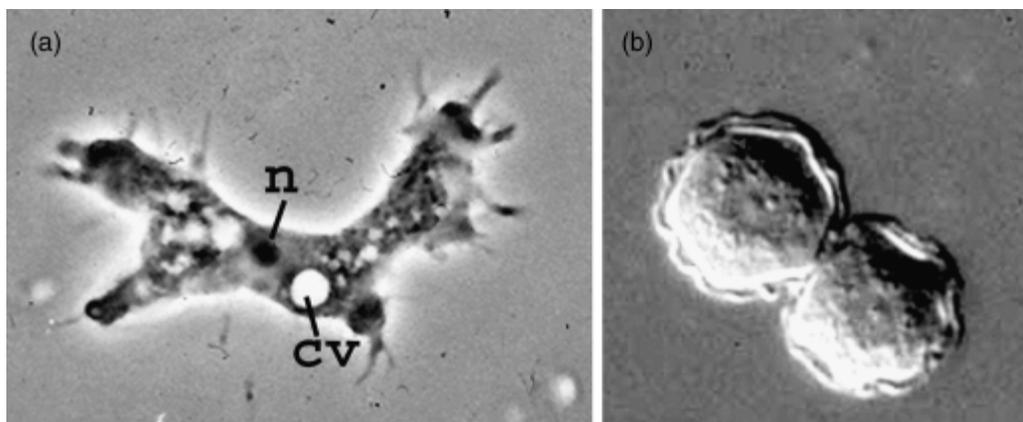


Fig. 29. a) *Acanthamoeba* en forma de trofozoíto b) *Acanthamoeba* en forma de quiste.²⁴

7.7 Respuesta inmune

El mecanismo más importante en la respuesta inmunológica contra las amebas es la fagocitosis y la producción de enzimas que lisan a los trofozoítos. *Naegleria* es ubicua en la naturaleza, lo cual representa una fuente de estimulación antigénica. Esto explica el que existan anticuerpos en el suero humano contra *Naeglerias* patógenas y no patógenas. Se ha demostrado que existe una reacción cruzada con antígenos de *Entamoeba histolytica*. Como *Naegleria fowleri* invade la mucosa nasal, es posible que la IgA secretora participe en la protección. El suero humano normal puede



resistir trofozoítos, a través del complemento, pero frente a cepas muy virulentas de *Naegleria fowleri* no son destruidos. Esta resistencia se ha asociado con la presencia de glicoproteínas en la superficie de los microorganismos.¹

7.7.1 La inmunidad innata

Además de la capacidad de unirse a la mucosa nasal, los trofozoítos de *Naegleria fowleri*, presentan una mayor habilidad para desplazarse de un lugar a otro y para destruir las células diana por medio de la fagocitosis y por la liberación de moléculas citolíticas. Se cree que la *Naegleria fowleri* ha desarrollado con éxito mecanismos para evadir el sistema inmune del huésped. Ha sido demostrado que las moléculas citolíticas de la ameba, son resistentes a la lisis del huésped, por medio del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-1, el complejo de ataque de membrana (MAC) y C5b- C9 del complemento. Los datos disponibles actualmente, sugieren que la inmunidad innata puede desempeñar un papel más importante que la inmunidad adquirida en la resistencia a la infección por *Naegleria fowleri*. Los componentes del sistema inmune innato que participan en la respuesta a la infección por *Naegleria fowleri* incluyen el Complemento, los neutrófilos y los macrófagos.

Si los mecanismos naturales no son eficaces en la eliminación del agente infeccioso, al menos lo mantienen bajo control hasta que maduren los mecanismos de respuesta específicos.



7.7.2 La inmunidad específica.

Tarda una semana en desarrollarse. Está mediada por los linfocitos T y los linfocitos B. Se divide en inmunidad celular (por células B activadas) y en inmunidad humoral (anticuerpos).

7.7.3 El sistema de complemento

Es sistema de complemento, que constituye la primera línea de defensa contra los organismos invasores, es activado por los trofozoítos de *Naegleria fowleri* (Fig. 30). Las observaciones *in vivo* y los datos obtenidos *in vitro*, han indicado que las especies patógenas y no patógenas de *Naegleria* son sensibles y lisadas por el Complejo de ataque de membrana del complemento. Sin embargo, los trofozoítos altamente patógenos aislados de animales de experimentación son más resistentes al efecto lítico del complemento. Las células eucariotas, incluidos los eritrocitos, los neutrófilos y las células tumorales de los mamíferos, poseen proteínas reguladoras del complemento que las protegen de la lisis. Por ejemplo: CD59 y 18kDa, que se encuentran en la superficie de los eritrocitos y leucocitos. Estas proteínas protegen a las células de la lisis previniéndolas de la activación del complemento o protegiéndolas una vez que el complemento se activa. Estudios *in vitro* han demostrado que la altamente patógena *Naegleria*, aplica al menos dos medios para resistir el daño del complemento: Con la expresión de proteínas reguladoras del complemento y con la emisión del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) en las vesículas²² (Fig. 31).

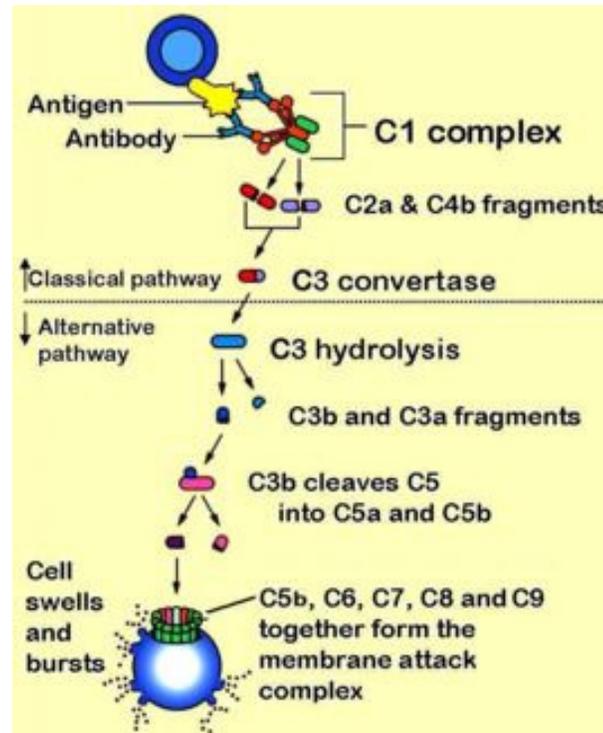


Fig. 30. El sistema de complemento.⁵⁸

Los estudios inmunoelectroforéticos han establecido que los componentes del complemento C3 y C5 son convertidos en C3b y C5b respectivamente, tras la incubación de *Naegleria fowleri* en el suero humano. Estos resultados sugieren que la regulación del complemento se produce en la formación del complejo de ataque de membrana del complemento. La CD59 es una 18- a 20 kDa glicosil-fosfatidilinositol/inositol- anclada a una glucoproteína, que se encuentra en la superficie de muchos tipos celulares y cuya función es inhibir la formación del complejo de ataque de membrana del complemento. La inhibición ocurre por la unión de C8 y C9 (del complemento) o por la prevención de la formación de C9 y la polimerización de la membrana celular. La capacidad de *Naegleria fowleri* para sintetizar una proteína que la protege de las moléculas líticas es un importante factor de virulencia.³⁹

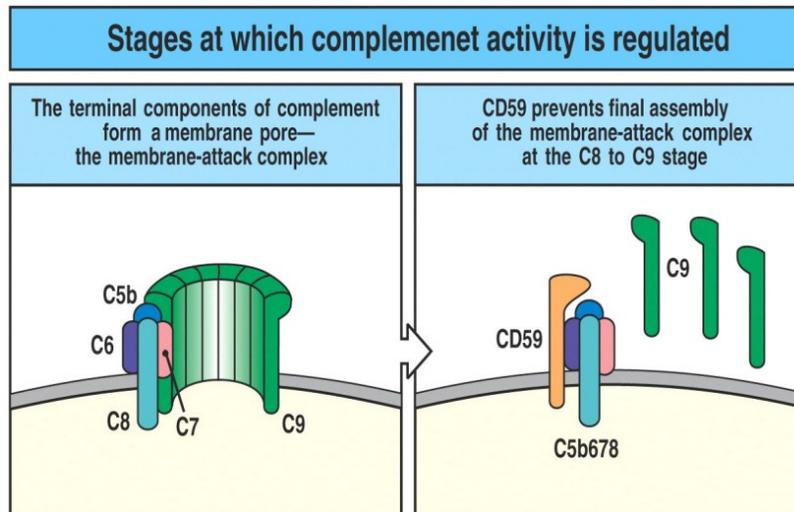


Fig. 31. Etapa en que la actividad del complemento es regulada.⁵⁸

El trofozoíto de *Naegleria fowleri* internaliza, degrada anticuerpos, y después evade las defensas inmunes del huésped. Sin embargo, fue documentada una respuesta de anticuerpos específicos a *Naegleria fowleri* en un paciente que se recuperó de esta enfermedad en California. Estos anticuerpos fueron descritos en las muestras de suero tomadas 7, 10 y 42 días después de que el paciente llegó al hospital, y los títulos elevados de anticuerpos persistieron incluso 4 años después. Con base en estudios realizados en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Inmunoglobulina M (IgM) era la clase principal de anticuerpos generados por este paciente, así como por otras tres personas que contrajeron meningoencefalitis amebiana primaria. Además, otros estudios de la CDC indicaron que los sueros de varias personas, con un historial de natación en lagos de agua dulce en el sudeste de Estados Unidos, así como en California también presentan anticuerpos IgM a *N. fowleri*.²⁴



7.8 Tratamiento

Son pocos los pacientes que han sobrevivido a la meningoencefalitis amebiana primaria. El tratamiento de elección para las infecciones por *Naegleria fowleri* es anfotericina B en combinación con miconazol y rifampicina.⁴

Se ha demostrado sinergismo *in vitro* entre anfotericina B y miconazol. La anfotericina B es capaz de proteger al ratón de desarrollar una meningoencefalitis amebiana primaria, si se administra antes de inocular *Naegleria fowleri*. Se ha logrado un tratamiento exitoso con sobrevivida a la meningoencefalitis amebiana primaria con la administración endovenosa e intraventricular de anfotericina B y miconazol.

La anfotericina B es la droga más activa contra *Naegleria fowleri*, su administración intraventricular debe de ser cuidadosa por el efecto tóxico celular que presenta.³

Los estudios *In vitro* de los compuestos de la Fenotiazina como la Clorpromazina y la Trifluoperazina, que pueden acumularse en el sistema nervioso central, han demostrado tener efectos inhibitorios sobre *N. fowleri*. La Azitromicina, un antimicrobiano macrólido, ha demostrado ser efectivo contra la *Naegleria* tanto *in vitro* como *in vivo* (en un ratón con la enfermedad). Otros macrólidos como la Eritromicina y la Claritromicina son menos eficaces. La *Naegleria fowleri* fue sensible a el Voriconazol, compuestos triazol; demostrando que a bajas concentraciones son amebostáticos, mientras que a altas concentraciones es amebicida.²⁴



7.9 Prevención y control

Debido a la amplia distribución en la naturaleza de esta especie de amebas, la prevención es muy difícil.³

El calentamiento global juega un papel muy importante en la reproducción de *Naegleria fowleri* ya que es una ameba termófila, es posible que en un futuro no muy lejano se den casos de Meningoencefalitis amebiana primaria en lugares en donde, hasta el momento, no se ha reportado caso alguno.²⁴

Debido a que *Naegleria fowleri* es susceptible al cloro en el agua, la proliferación de la ameba puede ser controlada con la adecuada cloración de las piscinas (la cloración debe de ser con concentraciones de cloro libre residual de 1.0 a 2.0 mg por litro de agua y a 26° C.), especialmente durante los meses de verano. Sin embargo, no es posible clorar todos los cuerpos naturales de agua tales como lagos, estanques y arroyos, donde *N. fowleri* puede proliferar. La luz del sol y la presencia de materia orgánica en las piscinas puede reducir la eficacia del cloro.^{3,24}

En áreas de alto riesgo, el control de las aguas de recreo debe ser considerado por las autoridades locales de salud pública, así como la publicación de advertencias apropiadas, especialmente durante el calor de los meses de verano. Es de vital importancia advertir a los niños de no sumergir la cabeza en el agua sospechosa. Por último, se aconseja difundir el conocimiento entre la comunidad biomédica.^{1, 15,24, 29}

Como un tratamiento alternativo o como un medio de prevención, recientemente se han hecho estudios sobre la inmunización intranasal con trofozoítos de *Naegleria fowleri* lisados y la protoxina Cry1Ac, en ratones. Estos estudios sugieren que la inmunización intranasal provoca cambios celulares en el epitelio del olfato, lo que lleva a una mayor protección contra *Naegleria fowleri*. Se observó que las vacunas intranasales provocaron



metaplasia del epitelio olfatorio, cambiándolo a epitelio con características de epitelio respiratorio, lo que permitió la secreción de Inmunoglobulina A. La protección contra *Naegleria fowleri* es dada por la inmunoglobulina A, la cual impide la adherencia del trofozoíto al colágeno tipo I, que es una proteína de la matriz extracelular del epitelio olfatorio. La administración de Cry1Ac, junto con los trofozoítos lisados, aumentó significativamente la supervivencia hasta un 100%, en ratones infectados con una dosis letal de la ameba. Aunque no se sabe el mecanismo de acción exacto de Cry1Ac, se ha demostrado que se activan los linfocitos T, principalmente los productores de las citocinas Th2, frente a las citocinas inflamatorias, lo que resulta en la inhibición de las respuestas inflamatorias. La protoxina Cry1Ac puede ser un candidato atractivo para mejorar la eficacia de las vacunas contra las infecciones de la mucosa, puesto que no es tóxico para los vertebrados y su producción es de bajo costo. ^{31,38}



8. SECUELAS DE LA MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA SOBRE EL SENTIDO DEL OLFATO Y DEL GUSTO

Los sentidos del gusto y el olfato permiten separar los alimentos indeseables e incluso los mortales de los que son nutritivos. El sentido del olfato permite a los animales reconocer la proximidad de otros individuos, así como de otras especies. Ambos sentidos están firmemente ligados a las funciones emotiva y conductal primitivas de nuestro sistema nervioso.⁶¹

Quienes pierden el sentido del olfato, se quejan de alteración del gusto. Gran parte del deleite del gusto es, de hecho, la apreciación de aromas a través del sistema olfatorio. Las respuestas olfatorias, gustativas y sensitivas generales a estímulos químicos en la nariz pueden integrarse en la ínsula, donde las áreas corticales primarias de los tres sistemas están en proximidad.²¹

Los pacientes que padecen meningoencefalitis amebiana primaria presentan, entre otros síntomas, la pérdida de los sentidos del gusto y del olfato. Esto como consecuencia de los daños provocados por *Naegleria fowleri*. Se sabe que los trofozoítos actúan entrando por la cavidad nasal, se adhieren y atacan epitelio olfatorio, atraviesan la lámina cribosa del etmoides, migran a lo largo el nervio olfatorio, invaden los bulbos olfatorios, penetra al espacio subaracnoideo y se diseminan al resto del encéfalo.^{25, 15, 24, 28.}

Como consecuencia de este proceso, es lesionado, mediante la producción de enzimas líticas, el nervio olfatorio y, dada la cercanía de estructuras, también el nervio terminal y el sentido del gusto. Sentidos de importancia para los procesos de alimentación, registros de información, reproducción, así como funciones emotivas.

En el área odontológica, es gran importancia la realización de una buena y detallada historia clínica, en la cual no se explore solamente la cavidad oral.

Se debe inspeccionar al paciente (Fig. 32), para así detectar diversas anomalías que tal vez no han sido diagnosticadas o que el paciente desconoce tener.

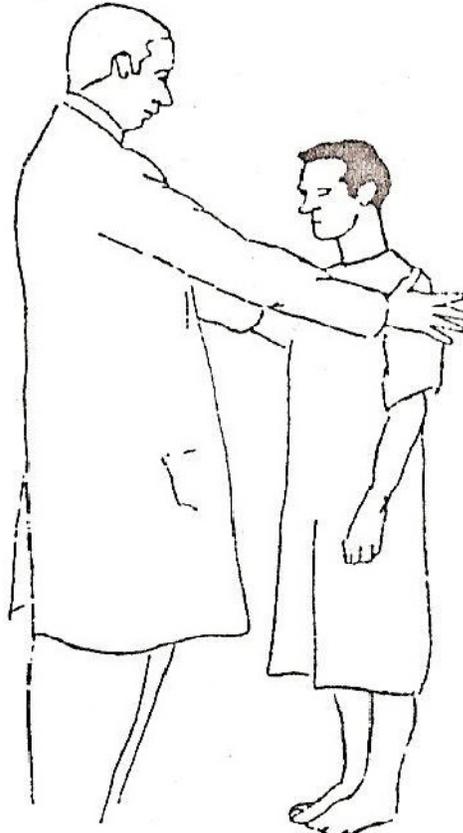


Fig. 32. Exploración física del paciente.⁷⁷

8.1 La exploración del sentido del olfato

El examinador puede evaluar fácilmente el nervio olfatorio en el contexto clínico pidiendo al paciente que cierre los ojos mientras le presenta una serie de estímulos olfatorios familiares no irritantes, como café o chocolate. El estímulo aromático debe colocarse debajo de una fosa nasal, mientras se ocluye la otra (Fig. 33). Se pide al paciente que huelga la sustancia y después la identifique. El procedimiento se repite en la otra fosa nasal. Si el paciente puede nombrar o describir la sustancia, se presume que el tracto olfatorio está intacto. Los estímulos como el amoníaco no son apropiados porque tienen un efecto irritante sobre las terminaciones nerviosas libres de la mucosa nasal.

Existen pruebas más elaboradas, como los potenciales evocados olfatorios, que pueden utilizarse para evaluar la vía olfatoria; sin embargo, son fundamentalmente herramientas de investigación y no se utilizan en la práctica clínica.²⁰



Fig.33. Identificación de estímulos olfatorios.⁷⁷

8.2 La exploración del sentido del gusto

El sentido del gusto se evalúa utilizando una torunda de algodón humedecida en una solución azucarada o salina. Se le solicita al paciente que protruya la lengua y el examinador la toca de un lado con la solución (Fig. 34). Antes de que el paciente vuelva a introducir la lengua en la boca, se le solicita que comunique qué sabor ha percibido, entonces el examinador aplica la solución en otro lado de la lengua y le pregunta al paciente si hay alguna diferencia entre los dos lados (Fig. 35). El paciente debe enjuagarse la boca con agua antes de repetir la prueba con la solución siguiente. Se evalúan las cuatro modalidades básicas (dulce, salado, ácido y amargo) a cada lado de la lengua.²⁰



Fig.34. Evaluación de las cuatro modalidades básicas a cada lado de la lengua.²⁰



Fig.35. El paciente señala el gusto que percibe. ²⁰

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

La meningoencefalitis amebiana primaria es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al sistema nervioso central, cuyo agente etiológico es la ameba de vida libre *Naegleria fowleri*. Su importancia radica en que es una enfermedad de rápida evolución y, en un 95% de los casos, fatal. La muerte es debida a un diagnóstico y tratamiento erróneos, o a la detección tardía de la enfermedad. La meningoencefalitis amebiana primaria afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, previamente sanos, con antecedentes de haber nadado en albercas, lagos, ríos o manantiales de agua dulce.

La vía de entrada del trofozoíto de *Naegleria fowleri*, es la cavidad nasal. Ataca el epitelio olfatorio, atraviesa la lámina cribosa del etmoides, migra a lo largo del nervio olfatorio, invade los bulbos olfatorios, penetra al espacio subaracnoideo y se disemina al resto del encéfalo. Una vez dentro de los tejidos *Naegleria fowleri* causa la necrosis de las células diana mediante mecanismos como la lisis enzimática y la fagocitosis, entre otros. *Naegleria fowleri* evade las defensas del organismo, por lo cual, la meningoencefalitis amebiana primaria es de rápida evolución.

Los síntomas comienzan abruptamente, iniciando con cefalalgia frontal intensa, fiebre, rinitis, pérdida del olfato y del gusto, anorexia, mareo, diplopía, náuseas, vómito y los signos característicos de irritación meníngea. Se presenta un progresivo deterioro neurológico, estado de coma y el paciente muere de siete a diez días después de su exposición al agente patógeno. La evolución de la enfermedad depende, en gran medida, de la resistencia del paciente y la virulencia de las amebas.

El diagnóstico de la meningoencefalitis amebiana primaria se establece principalmente mediante la obtención de líquido cefalorraquídeo y su posterior análisis, ya sea en fresco o en cultivos. Es posible que aún en la



actualidad, la meningoencefalitis amebiana primaria no sea diagnosticada *ante mortem*, por lo cual no es tratada adecuadamente, lo que lleva a la muerte del paciente. Es común que erróneamente, sea confundida con otros tipos de meningitis, como la bacteriana, o con la encefalitis amebiana granulomatosa.

Son pocos los pacientes que han sobrevivido a la meningoencefalitis amebiana primaria. Sin embargo, ha sido documentado que la mayor parte de estos pacientes han sido tratados, eficazmente, con anfotericina B en combinación con miconazol y rifampicina.

Prevenir la infección por *Naegleria fowleri* es muy difícil, debido a su amplia distribución en el medio ambiente. No obstante, sería de gran utilidad que las autoridades competentes, publicaran las advertencias apropiadas para evitar la infección, especialmente durante el verano, periodo en el cual la gente tiende a salir a lugares tropicales o subtropicales, en donde es más frecuente la presencia de *Naegleria fowleri*. También sería de gran ayuda, la cloración adecuada de las albercas (con una concentración de 1-2 ppm.), puesto que representan un medio propicio para la supervivencia de la ameba.

Los pacientes que padecen meningoencefalitis amebiana primaria, entre otros síntomas, presentan la pérdida de los sentidos del olfato y del gusto, debido a las lesiones provocados por *Naegleria fowleri*. Estos sentidos son de gran importancia para los procesos de alimentación, registros de información y funciones emotivas.

Los odontólogos, como profesionales de la salud, no se deben enfocar solamente a la exploración de la cavidad oral, debido a que los pacientes pueden presentar signos o síntomas que se relacionen con alguna enfermedad que pueda ser desconocida por ellos y que nos lleve a un diagnóstico oportuno. Se debe tomar en cuenta que el paciente puede presentar enfermedades sistémicas que pueden ser graves y que por lo tanto



afectan la atención odontológica. Por ello es importante la realización de una buena Historia Clínica, con ayuda de los métodos de diagnóstico adecuados.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero C.R. ***Microbiología y Parasitología Humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias.*** Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana. 2007:762- 769.
2. Robbins. ***Patología estructural y funcional.*** Tercera edición. Editorial Interamericana. México, 1987: 362-363.
3. Atlas A. ***Parasitología Clínica.*** Tercera edición. Publicaciones técnicas mediterráneo. Santiago, Chile. 1994:75-79,116-119, 287-290.
4. Murray-Rosenthal, ***Microbiología Médica.*** Quinta edición. Elsevier Mosby. España, 2006:270-271.
5. Abbas A K. ***Inmunología celular y molecular.*** 6ª edición. Elsevier. España 2008: 365-370.
6. Drake R., Volg W., Adam W., Mitchell M. ***Anatomía para estudiantes.*** Primera edición. Elsevier. España, 2005: 62-69, 782-798.
7. Kamina P. ***Anatomía General.*** Editorial Médica Panamericana. España, 2007: 42-45.
8. Frank H. Netter, MD. ***Atlas de Anatomía Humana.*** 4ª Edición. Elsevier Masson. 2007: 99-119.
9. ***Atlas del Cuerpo Humano: Anatomía, Histología, Patología.*** Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L. España, 2007: 439-441, 472-473, 486-488.
10. Markell, Voge, John. ***Parasitología Médica.*** 6ª edición. Interamericana Mc Graw Hill. España, 1990: 49- 54.
11. Harrison. ***Principios de Medicina Interna.*** 17ª Edición. Mc Graw Hill. 2008: 1279-1280.
12. Prescott, Harley, Klein. ***Microbiología.*** 7ª Edición. Mc Graw Hill. 2008: 137-139, 999-1000, 1013-1014.
13. Bailey, Scott. ***Diagnóstico Microbiológico.*** 11ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina, 2004: 630- 729, 943- 962.



14. **Anatomía Humana**. Fascículo 2: Vascularización, Linfáticos e inervación de cabeza y cuello. UNAM. FO. 2001: 52-54.
15. Bonilla Lemus P., Ramírez Flores E., Ortíz Ortega R. y Eslava Campos C. **Ecología de las amibas patógenas de la vida libre en ambientes acuáticos**. Instituto Nacional de Ecología, Semarnat. México. 2007.
16. Ferreira Guerrero E. **Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Meningitis por Amibas de vida libre**. Secretaria de Salud. México, 1994.
17. Blanco Díaz R. **Meningoencefalitis Amebiana primaria, caracterización actual del agente causal, Naegleria fowleri**. Tesina de licenciatura (Biología) FES Iztacala, UNAM, 2008.
18. Bonilla L. P. **Heterogeneidad de las amebas de vida libre con potencial patógeno, aisladas de la atmósfera de la Ciudad de México**. Tesis Doctoral (Biología). Facultad de Ciencias, UNAM. 2000.
19. **Determinación de la riqueza específica de las amebas de vida libre, presentes en el agua subterránea del Valle del Mezquital Estado de Hidalgo México**. Tesina de licenciatura. UNAM.
20. Wilson P. **Nervios Craneales**. En la salud y en la enfermedad. Segunda edición. Editorial Panamericana. Argentina. 2003: 14-25.
21. Kiernan J. Barr. **El Sistema Nervioso Humano**. Octava edición. Mc Graw Hill. 2005:289-297, 11-126, 262
22. Marciano- Cabral F & Cabral GA. **The immune response to Naegleria fowleri amebae and pathogenesis of infection**. FEMS Immunol Med Microbiol 51(2007) 243-259.
23. Coronado-Gutiérrez, R. & López-Ochoterena, E. **Análisis protozoológico de diez piscinas localizadas en el Distrito Federal y en el Estado de Morelos, México**. Rev. Latamer. Microbiol, 1980; 22:157-160.
24. Visvesvara GS, Moura H & Schuster FL. **Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris,**



- Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea.*** FEMS Immunol Med Microbiol 50(2007): 1-26.
25. Petit F, Vilchez V, Torres G, Molina O, Dorfman S, Mora E, Cardozo J. ***Meningoencefalitis amebiana primaria. Comunicación de dos casos nuevos Venezolanos.*** Arq Neuropsiquiatr 2006; 64(4): 1043-1046.
26. Rai R, Singh DK, Srivastava AK, Bhargava A. ***Primary Amebic Meningoencephalitis.*** Indian Pediatrics 2008; 45: 1004-1005.
27. Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW and McEvoy KM. ***Use of organs for transplantation from a Donor with Primary Meningoencephalitis due to Naegleria fowleri.*** American Journal Transplantation 2008; 8: 1334-1335.
28. Da Rocha-Azevedo B., Tanowitz H. and Marciano-Cabral F. ***Diagnosis of Infections Caused by Pathogenic Free-Living amoebae.*** Hindawi Publishing Corporation. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. Volume 2009, Article ID 251406, 14 pages, doi: 10.1155/2009/251406.
29. De Jonckheere J. and Voorde V. ***Differences in Destruction of Cysts of Pathogenic and Nonpathogenic Naegleria and Acanthamoeba by Chlorine.*** American Society for microbiology. Applied and environmental Microbiology; 1976; 31: 294-297.
30. Jong-Hyun Kim, Ae-Hee Yang, Hae-Jin Sonh, Daesik Kim, Kyoung-Ju Song, Ho-Joon Shin. ***Immunodominant antigens in Naegleria fowleri excretory-secretory proteins were potential pathogenic factors.*** Parasitol Res (2009) 105: 1675-1681.
31. Rojas-Hernández S., Rodríguez-Monroy M A., López-Revilla R., Reséndiz-Albor A. and Moreno-Fierros L. ***Intranasal Coadministration of the CryAc Protoxin with Amoebal Lysates Increases Protection against Naegleria fowleri Meningoencephalitis.*** Infection and immunity, 2004; vol. 72, No. 8: 4368-4375.



32. Serrano-Luna J., Cervantes-Sandoval I., Tsutsumi V., Shibayama M. **A Biochemical Comparison of proteases from Pathogenic *Naegleria fowleri* and Non-pathogenic *Naegleria gruberi*.** J. Eukaryot Microbiol; 2007; 54(5): 411-417.
33. Lares-Villa F., De Jonckheere J., De Moura H., Rechi-Iruretagoyena A., Ferreira-Guerrero E., Fernández- Quintanilla G., Ruíz-Matus C. and Visvesvara G S. **Five cases of Amebic Meningoencephalitis in Mexicali, México: Study of the Isolates.** Journal of Clinical Microbiology. 1993; 31(3): 685-688.
34. Leyva B., Clasdatter E., Linder E., Winiecka-Krusnell J. **Free-Living *Acanthamoeba* and *Naegleria spp. amebae* in water sources of León, Nicaragua.** Rev. Biol. Trop. 2008; 56(2): 439-446.
35. Jong-Hyun Kim, Daesik Kim and Ho-Joon Shin. **Contac-independent Cell Death of Human Microglial Cells due to Pathogenic *Naegleria fowleri* Trophozoites.** Korean J. Parasitol. 2008; 46(4): 217-221.
36. Blair B., Sarkar P., Bright K., Marciano-Cabral F. and Gerba C. ***Naegleria fowleri* in Well Water.** Emerging Infectious Diseases. 2008; 14(9): 1499-1501.
37. Sarica F B., Tufan K., Cekinmez M., Erdogan B., Altinörs M N. **A rare but fatal case of granulomatous amebic encephalitis with brain abscess: The first Case reported from Turkey.** Turkish neurosurgery 2009; 19(3): 256-259.
38. Jarillo-Luna A., Moreno- Fierros L., Campos-Rodríguez R., Rodríguez-Monroy M A., Lara-Padilla E. & Rojas-Hernández S. **Intranasal immunization with *Naegleria fowleri* lysates and Cry1Ac induces metaplasia in the olfactory epithelium and increases IgA secretion.** Parasite Immunology. 2008; 30: 31-38.
39. Fritzing A., Toney D., MacLean R. and Marciano-Cabral F. **Identification of a *Naegleria fowleri* Membrane Protein Reactive with**



- Anti-Human CD59 Antibody.** Infection and Immunity, 2006; 74(2): 1189-1195.
40. Guarner J., Bartlett J., Shieh W., D. Paddock C., Visvesvara G S. and Zaki S R. **Histopathologic spectrum and immunohistochemical diagnosis of amebic meningoencephalitis.** Modern Pathology, 2007; 20: 1230-1237.
41. Visvesvara G S., De Jonckheere J., Sriram R. and Daft B. **Isolation and Molecular Typing of Naegleria fowleri from the Brain of a Cow That Died of Primary Amebic Meningoencephalitis.** Journal of Clinical Microbiology. 2005; 43(8): 4203-4204.
42. Fischbach F. T. **Manual de pruebas diagnósticas III.** Tercera Edición. Editorial Mc Graw Hill. México 1991.
43. <http://felipeescobar29.blogspot.com/> . Consultado el 04/03/2010 a las 5:45 pm.
44. <http://grupo2cuartobimestre.blogspot.com/2008/10/sistema-nervioso.html>. Consultado el 04/03/2010 a las 3:37 pm.
45. <http://auladiver.wikispaces.com/practicab9t3>. Consultado el 04/03/2010 a las 10:57 pm
46. <http://elincisivo.blogspot.com/2008/04/la-fisiologa-del-beso.html>. Consultado el 04/03/2010 a las 3:07 pm.
47. <http://www.monografias.com/trabajos10/orse/orse2.shtml>. Consultado el 28/03/2010 a las 6:41 pm.
48. <http://submundamental.es/la-sexualidad-y-el-nervio-secreto-fields-r-douglas/>. Consultado el 21/02/2010 a las 6:41 pm.
49. Duque P J., Duque P C. **Nervio terminal: El par craneal cero.** Med. UNAB. 2006; 9(3): 246-249.
50. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aguas_termales_Potosí_Bolivia.jg. Consultado el 17/04/2010 a las 10:50 pm.



51. <http://yoreme.wordpress.com/2009/08/14/amibas-de-la-vida-libre/>. Consultado el 04/03/2010 a las 4:20 pm.
52. <http://skepticonwonder.blogspot.com/2009/11/heterolobosea-ii-change-of-heart-amoebo.html>. Consultado el 27/02/2010 a las 6:31 pm.
53. <http://www.sobriquetmagazine.com/weblog/>. Consultado el 27/02/2010 a las 6:59 pm.
54. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/hTML/Frames/A-F/FreeLivingAmebic/body FreeLivingAmebic naegleria.htm>. Consultado el 27/02/2010 a las 3:47 pm.
55. <http://georgiahealthinfo.gov/cms/node/130513>. Consultado el 28/02/2010 a las 6:18 pm.
56. <http://www.facmed.unam.mx/>. Consultado el 27/02/2010 a las 9:53 pm.
57. Nolte J D. **El cerebro humano**. Introducción a la anatomía funcional. 3ª Edición. Mosby. 1994: 1-27.
58. <http://www.bio.davison.edu/>. Consultado el 27/02/2010 a las 11:10 pm.
59. <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Articulos/Infectologia/Amebas/ArchivosHTML/ManifestClinic.htm>. Consultado el 27/02/2010 a las 8:30 pm.
60. http://www.energiacraneosacral.com/anatomia/anatomia_sistema_nervios_o/cerebro/anatomia-sistema-nervioso.html. Consultado el 28/02/2010 a las 3:37 pm.
61. Guyton A C. **Anatomía y Fisiología del sistema nervioso**. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. España. 1994: 15-30.
62. Meza G R. **Neurobiología de los sistemas sensoriales**. UNAM. 1995:83-235.
63. Noback C R. **El sistema nervioso**. 4ª Edición. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. México. 1993:220-226.
64. López L A. **Anatomía funcional del sistema nervioso**. Primera edición. Editorial Limusa. México. 1979: 563-587.



65. Sánchez-Juan P., Combarros O. **Síndromes lesionales de las vías nerviosas gustativas**. Neurología 2001;16: 262 a 271.
66. [http://www.lalupa3.webcindario.com/biologia/Los sentidos.htm](http://www.lalupa3.webcindario.com/biologia/Los%20sentidos.htm). Consultado el 28/02/2010 a las 6:45 pm.
67. www.mayoclinic.com/health/medical/IM03177. Consultado el 28/02/2010 a las 7:12 pm.
68. www.aema3.org/blog/?p=606. Consultado el 28/02/2010 a las 9:15 pm.
69. Oddó D. B. **Infecciones por amebas de vida libre**. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anatómo-clínicos. Rev Chil Infect 2006; 23 (3): 200-214
70. Peralta M. R., Ayala J. O. **Free-living amoebae in humans**. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2009; 25 (2): 280-292
71. Alvarado A. G., Castillo L. S. **Meningitis Bacteriana (revisión bibliográfica)** Revista Medicina legal de Costa Rica. 2006; 23 (1): 129-142.
72. Biagi F. **Enfermedades Parasitarias**. Tercera Edición. Editorial Manual Moderno. México, 2004: 115-116.
73. Bear M. F., Paradiso M. A. **Neurociencia**. Explorando el cerebro. Masson. España, 2002: 189-207.
74. Papadakis M. A., McPhee S. J. **Medicina Clínica**. Mc Graw-Hill. 2006: 718-719.
75. Bogitsh B. J., Cheng T. C. **Human Parasitology**. Segunda edición. Academic Press. USA. 1998: 74-76.
76. Netter F. H. **El sistema nervioso**. Trastornos neurológicos y neuromusculares. Salvat. Barcelona. 1991:158-161.
77. <http://www.neurocirugia.com/residencia/exploracionneurologica/index.htm>. Consultado el 22/03/2010, a las 5:46 pm.
78. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica. Secretaría de salud. Dirección General de Epidemiología: **Amebas de vida libre. Naegleria fowleri**. 2002; 24:19.