



¿Es la **amibiasis** un problema de salud pública?

Cecilia Ximénez G., Patricia Morán y Manuel Ramiro H.



Pese a que actualmente se conocen mejor los factores de riesgo y las formas de tratar la amibiasis, y aunque hoy se sabe que son 13 los estados de la República que muestran las tasas más altas de morbilidad para amibiasis intestinal y hepática, se sigue sin información precisa sobre la prevalencia de esta enfermedad a nivel nacional.

Cómo se adquiere la amibiasis

El mecanismo de transmisión de este parásito de persona a persona ocurre del ano a la mano y de ahí a la boca. Los portadores asintomáticos que manejan alimentos fácilmente los contaminan al no lavarse las manos después de ir al baño. Otro factor de riesgo es un deficiente estado de la red de agua potable, donde las aguas negras contaminan la red para uso humano. Las hortalizas regadas con aguas negras son otro más de los factores de riesgo de infección, y desde luego la falta de higiene en los individuos tanto en las zonas urbanas como en las rurales.

Los quistes de la amiba resisten la desecación durante algunas horas, pero en condiciones de humedad pueden preservarse viables alrededor de dos semanas. Una vez ingeridos por el hospedero, los quistes viajan por el tubo digestivo, donde son sujetos a la acción de ácidos gástricos, enzimas intestinales y ácidos biliares que reblandecen las estructuras de la pared del quiste, permitiendo la salida de los trofozoítos que colonizan la mucosa intestinal. Una colonización de tipo comensal no produce sintomatología, y los trofozoítos se transforman en quistes que se excretan con las heces. Sin embargo, los trofozoítos pueden invadir la mucosa intestinal y diseminarse a otros tejidos. Este ciclo se cierra por mecanismos que aún desconocemos. La Figura 1 muestra un esquema del ciclo de transmisión del parásito.



Epidemiología de la amibiasis en México

Uno de los objetivos de la epidemiología como parte fundamental de la salud pública es relacionar la presencia de un evento (enfermedad, infección o condición particular) con la población donde éste se presenta.

En el caso de la infección por los parásitos intestinales *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar*, los estudios epidemiológicos permitirán evaluar la frecuencia de la infección en una población. Esta última puede ser tan pequeña como un asentamiento rural o tan grande como todo el país. En México, la información estadística nacional acerca de las diferentes enfermedades que se presentan en la población mexicana está disponible en la página web de la Secretaría de Salud (www.dgepi.salud.gob.mx); a partir de las cifras obtenidas se definen prioridades en la toma de decisiones en salud pública.

La estadística nacional de morbilidad por amibiasis intestinal por intervalos de edad en los últimos cinco años se observa en la Figura 2. En este caso, los valores corresponden a la tasa de incidencia anual por 100 000 habitantes de 2005 a 2010. Los intervalos de edad en los cuales se encuentran las tasas de incidencia más altas son los individuos menores de 14 años y los ma-

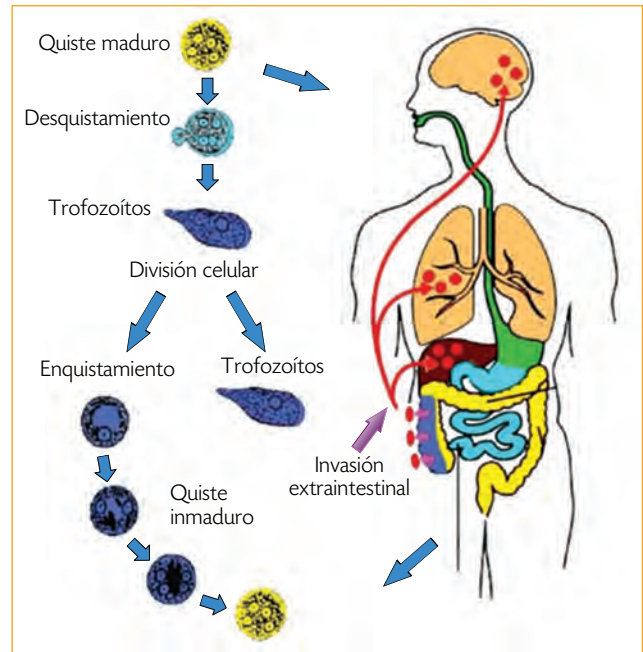


Figura 1. Ciclo infeccioso de *Entamoeba*.

yores de 50. Por otro lado, en la Figura 3A se pueden ver los estados de la República mayormente afectados por esta enfermedad.

Una de las principales complicaciones de la amibiasis intestinal es la invasión del hígado que causa el llamado absceso hepático amibiano. Hasta hace unos

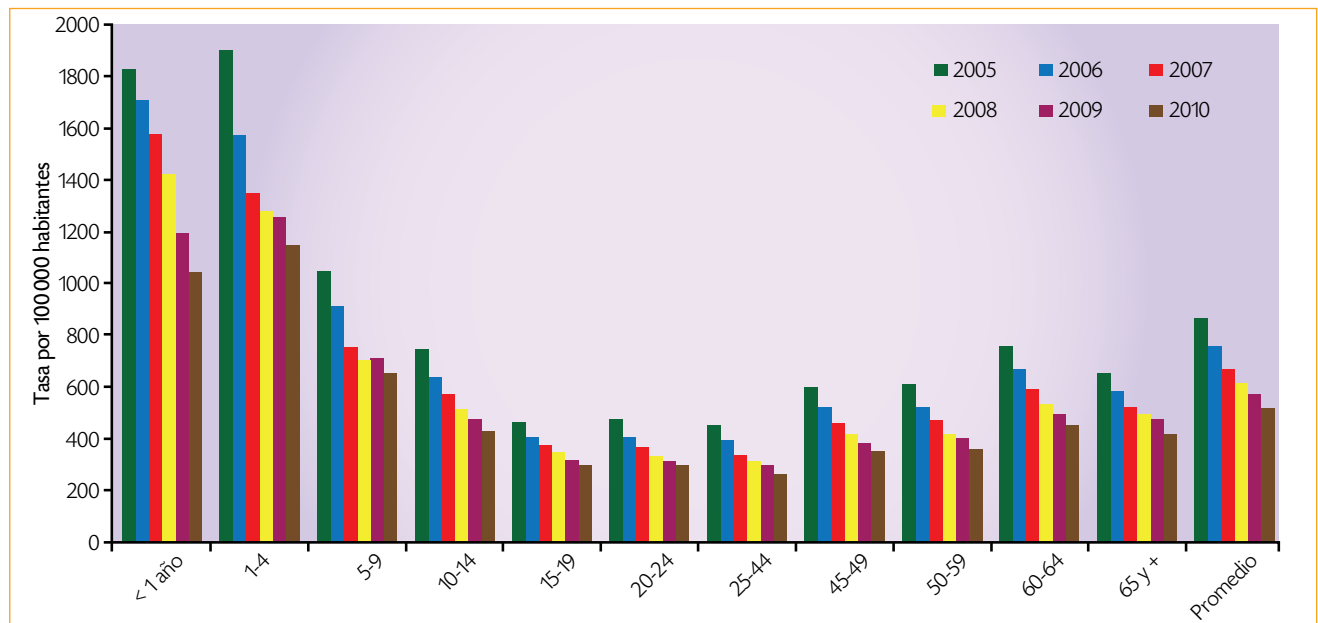


Figura 2. Incidencia de amibiasis intestinal por años e intervalos de edad. Periodo 2005-2010.

40 años era una enfermedad muy frecuente, y aunque ha disminuido mucho, sigue estando presente en nuestro país (Figura 3B). Hasta el año 2002, en que esta forma de amibiasis dejó de ser una enfermedad de comunicación obligatoria a la Secretaría de Salud, las tasas de incidencia se han mantenido relativamente estables. Sin embargo, como se muestra en la Figura 3,

existen diferencias muy claras en la distribución de esta enfermedad en las entidades federativas.

Los estados del noroeste del país comparten las tasas más altas de incidencia, junto con Chiapas, Guerrero y Oaxaca. Si consideramos que la amibiasis intestinal y la hepática son enfermedades asociadas a la pobreza, es difícil correlacionar las altas tasas de inci-

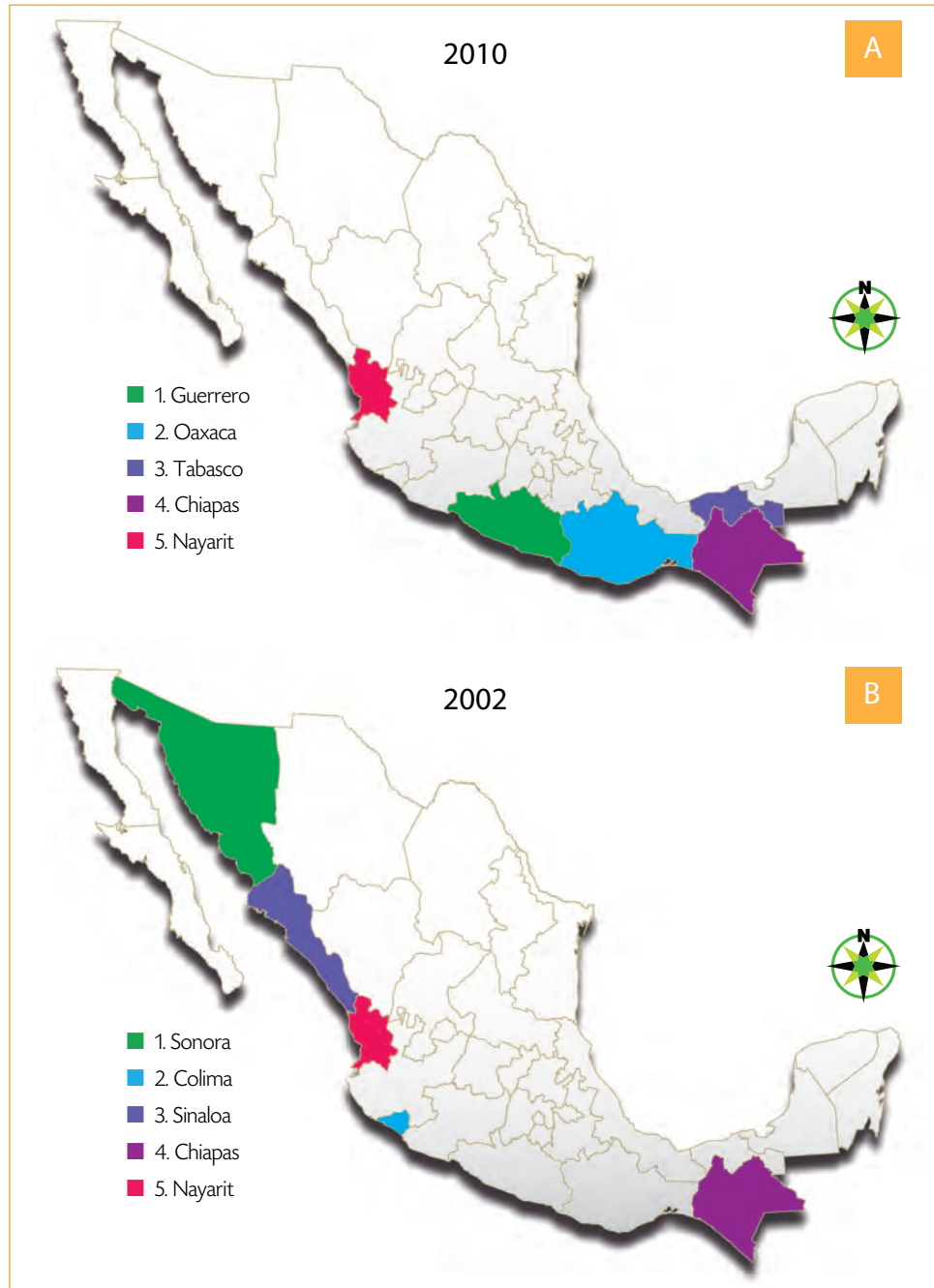
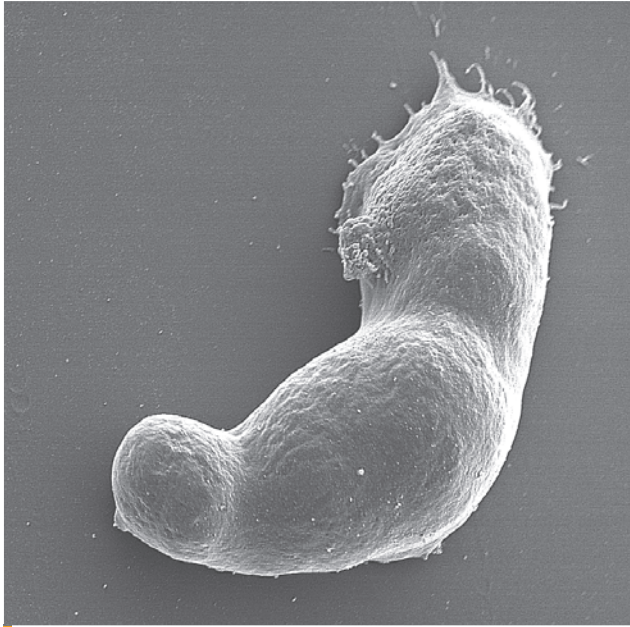


Figura 3. Estados de la República Mexicana con mayor incidencia de amibiasis intestinal (A) y absceso hepático amibiano (B).



Entamoeba dispar. Trofozoíto visto en microscopía electrónica de barrido.

dencia de absceso hepático amibiano observadas en los estados del Noroeste, cuyo grado de desarrollo socio-económico es alto y no es comparable con los estados del sureste de la República. Además, por alguna razón

hasta el momento poco clara, en otros países también endémicos para la amibiasis en donde no se encuentran abscesos en niños, así como en México, las cifras de morbilidad en menores de cinco años son igual de altas que las encontradas en individuos entre 18 y 45 años, considerados como grupo de riesgo (Figura 4). Habría entonces que considerar otros factores, que se discutirán más adelante.

● Dos amibas que infectan al humano

Estudios previos indicaban que las amibas que causaban diarrea y las que infectaban a individuos sin producir enfermedad eran dos especies diferentes, aunque desde el punto de vista microscópico no fuera posible distinguirlas. A las primeras se les mantuvo el nombre de *Entamoeba histolytica*, y al segundo tipo de amibas se les llamó *Entamoeba dispar*. A la luz de hallazgos más recientes, en 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un importante documento originado en México durante una reunión de expertos en amibiasis. En él se definió la enfermedad y la existencia de dos especies diferentes de *Entamoeba* que parasitan al humano.

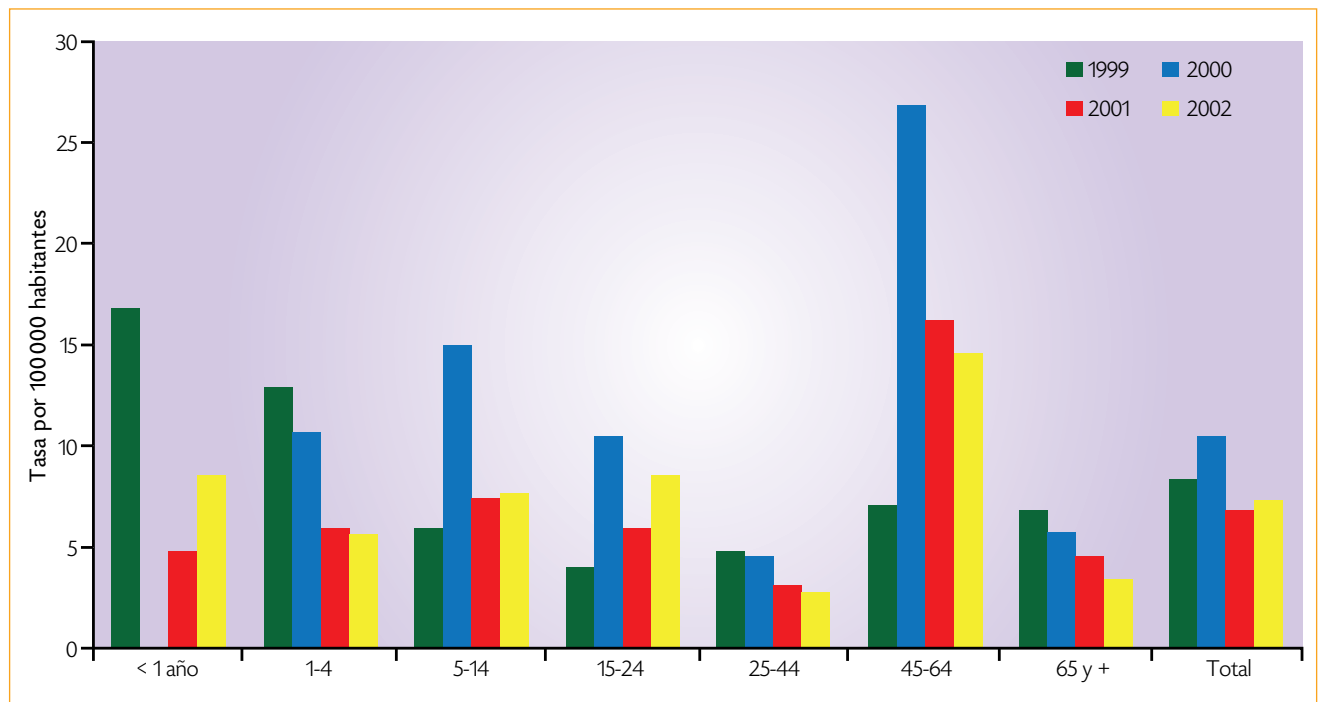


Figura 4. Incidencia de absceso hepático amibiano por años e intervalos de edad. Periodo 1999-2002.

Se han identificado en México y en varios países otras amibas que viven en el intestino humano y que tienen ciclos de vida muy parecidos al de *E. histolytica*/*E. dispar*, pero la mayoría de ellas son comensales (no causan daño) y sólo accidentalmente producen enfermedad en el humano.

Epidemiología molecular de la amibiasis en México

La epidemiología molecular tiene los mismos objetivos que la epidemiología tradicional (por ejemplo, estudiar la distribución y frecuencia de las enfermedades en la población) y el resultado de los estudios se expresa mediante las mismas razones, proporciones y tasas. La diferencia estriba en el tipo de herramientas diagnósticas que se utilizan: en este caso son de tipo molecular; es decir, se analizan diferentes blancos moleculares en los ácidos nucleicos de los organismos estudiados.

En el caso de la infección por *E. histolytica*/*E. dispar* se utilizan estas herramientas para definir especies diferentes y variantes genéticas dentro de una misma especie, para luego relacionarlas con la infección asintomática o la enfermedad de los individuos de una población. Estos resultados permiten analizar la distribución geográfica y las relaciones filogenéticas y evolutivas entre las diferentes variantes de una misma especie o entre diferentes especies. En el caso de la amibiasis, solamente se ha iniciado el estudio de las etapas más tempranas. Como las estadísticas basadas en el reporte de casos nuevos de amibiasis diagnosticados clínicamente tienen un sesgo común en todas las cifras estadísticas encontradas a nivel mundial, existe la necesidad de reevaluar el peso que tiene la amibiasis en la salud pública de la población mexicana. Esto puede hacerse actualmente utilizando nuevas estrategias diagnósticas más confiables, sensibles y específicas, como las metodologías moleculares.

Aunque la aplicación de la tecnología de análisis del ADN a gran escala –por ejemplo, estudios epidemiológicos con poblaciones numerosas– podría no ser costeable, la epidemiología actual cuenta con modelos matemáticos que permiten analizar grupos selectos de poblaciones representativas y extrapolar los resultados



obtenidos a la población total. Además, utilizando sistemas de información geográfica será posible analizar regiones y poblaciones que comparten similitudes geográficas, demográficas, sociales y económicas, y extrapolar el análisis de factores de riesgo.

Con esta metodología nos hemos enfocado al estudio de la epidemiología de la amibiasis en dos estados de la República, específicamente en Sonora y Morelos. Ambos tienen características particulares en cuanto a la morbilidad (incidencia) de la amibiasis.

En Sonora la población general tiene una frecuencia de infección intestinal por *E. histolytica*/*E. dispar*, determinada por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), relativamente baja (7.5%), mientras que en Morelos la frecuencia tiene valores mayores al 20%. La especie de amiba más frecuentemente encontrada en los portadores asintomáticos en Sonora es *E. dispar*; en cambio, en el estado de Morelos la especie patógena es *E. histolytica*.

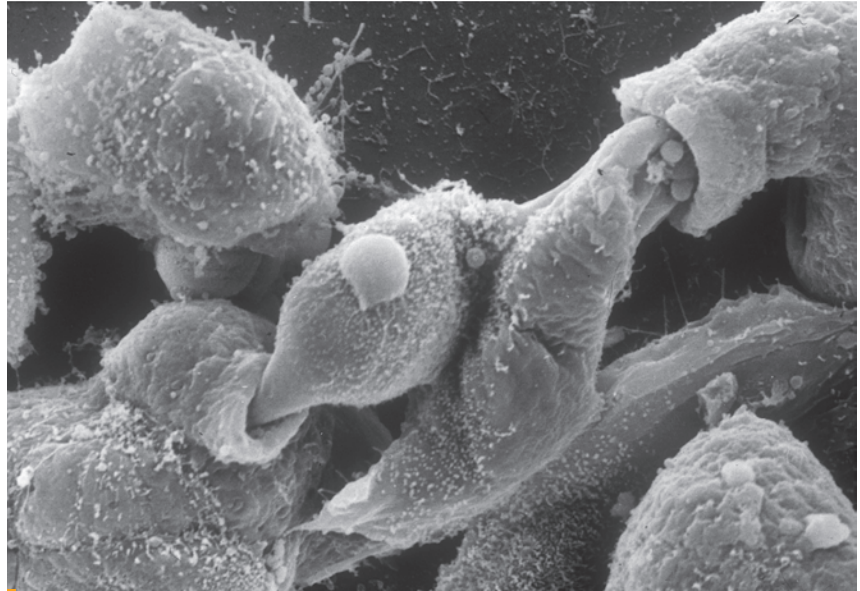
En Sonora encontramos altas tasas de morbilidad por absceso hepático amibiano, a diferencia de lo que sucede en Morelos, donde el absceso hepático amibiano ha disminuido notablemente en los últimos 20 años, y sus tasas de incidencia no rebasan la media nacional.

Diversidad genética de *Entamoeba* en México

Para diferenciar entre las dos o tres especies de *Entamoeba* que parasitan al humano y que pueden tener potencial patogénico se utilizan blancos moleculares específicos de la especie, como los genes que codifican para la subunidad pequeña del ARN ribosomal (componente del ribosoma, un organelo fundamental para toda célula). Estos genes son altamente polimórficos (variables) en las diferentes especies, y tienen la ventaja de que existen en múltiples copias en el ADN de estas amibas.

Sin embargo, es importante también encontrar otros blancos moleculares cuya característica de polimorfismo nos pudiera definir genotipos específicos asociados al tipo de relación huésped-parásito; por ejemplo, variantes genéticas de *E. histolytica* o de *E. dispar* que se asocien a cuadros de colitis amibiana, disentería amibiana o absceso hepático amibiano, o a individuos infectados pero no enfermos, como los portadores asintomáticos de *E. histolytica*, de *E. dispar* o de ambas especies.

Lo que hemos encontrado en nuestro país y otros colegas en otras áreas endémicas de amibiasis en el mundo utilizando blancos polimórficos de genes (como los que codifican a la proteína rica en serina y el gen que codifica a la enzima quitinasa, así como regiones del ADN no codificantes, que se encuentran entre los genes que codifican para el ARN de transferencia) es que son altamente variables entre las diferentes muestras de amibas obtenidas, tanto de portadores como de enfermos por amibiasis intestinal o hepática. Además, hemos visto que existen variantes genéticas que podríamos llamar “cepas” de *E. histolytica* y de *E. dispar* que al parecer no tienen una gran movilidad geográfica, lo que sugiere que son autóctonas de una región y no se encuentran en otras áreas geográficas, a pesar de su cercanía. En cambio, existen otras cepas amibianas que parecen tener una distribución mundial. Lo anterior podría ser de gran utilidad en la predicción de la



Amibas (*Entamoeba histolytica*) en contacto o fagocitando células epiteliales. Microscopía electrónica de barrido.

morbilidad esperada en regiones geográficas expuestas a amibas con mayor virulencia, y en la decisión de tomar medidas de control en las poblaciones en riesgo.

Por otro lado, la epidemiología molecular de la amibiasis nos ha permitido estudiar y analizar un considerable número de pacientes con abscesos hepáticos de diferentes orígenes. Esto nos ha permitido ofrecer un apoyo importante para el diagnóstico diferencial entre los abscesos hepáticos amibianos y los abscesos debidos a bacterias piógenas (absceso hepático piógeno), que son los más frecuentes en nuestro país. En la práctica médica podemos encontrarnos con los denominados abscesos mixtos, que pueden ser secundariamente mixtos debidos a un proceso de contaminación por bacterias en su mayoría piógenas.

En muchos de estos casos, y debido al riesgo que representan los abscesos múltiples o los de grandes dimensiones acompañados de datos clínicos que indican una ruptura inminente, el médico tratante indica la punción evacuadora dirigida por ultrasonografía. El material así obtenido nos permite, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), definir la especie de amiba infectante y la variante genética o cepa de *E. histolytica* o *E. dispar* de que se trate.

Hasta hace muy poco tiempo se pensó que los abscesos hepáticos amibianos eran causados por cepas in-

vasoras de *E. histolytica*, ya que *E. dispar* corresponde a la especie no patógena. Datos recientes de los abscesos hepáticos de estos pacientes obtenidos por PCR han mostrado que pueden coexistir diferentes genotipos de amibas de la especie *E. histolytica*, y además pueden coexistir *E. histolytica* y *E. dispar* en un mismo hígado.

Más interesante aún es que también hemos encontrado *E. dispar* en abscesos hepáticos cuando hay contaminación por bacterias piógenas, por lo que hubo ocasiones en que el diagnóstico clínico en estos casos fue de absceso hepático piógeno.

En la zona de la Amazonia brasileña se han encontrado casos de pacientes con colitis amibiana no disenterica en donde las amibas aisladas pertenecen a la especie *E. dispar*. Estas amibas crecen en cultivo solamente en presencia de la flora bacteriana del paciente del cual fueron aisladas, y mantenidas en cultivo en estas condiciones pueden producir absceso hepático amibiano experimental en la misma forma en que lo hace *E. histolytica*. Sin embargo, cuando se cultiva sin la flora bacteriana original, la cepa pierde su capacidad de producir absceso hepático experimental, lo que sugiere que la asociación con bacterias de la flora intestinal tiene algún efecto sobre la virulencia de las amibas.

Estos hallazgos nos llevaron a estudiar 100 de nuestros casos de absceso hepático utilizando el material

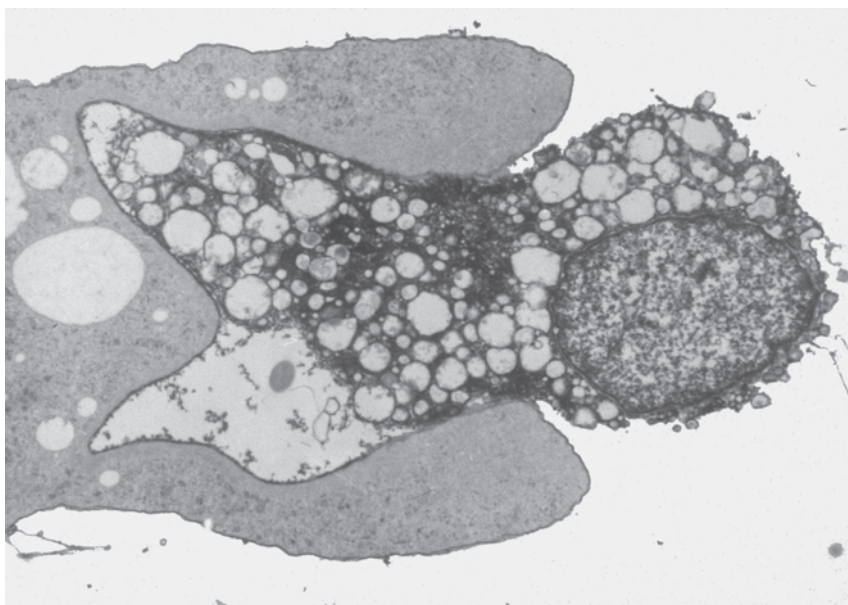
obtenido de abscesos hepáticos drenados por ultrasonografía. Para hacer los PCR utilizamos regiones intergénicas asociadas a los genes de ARNs de transferencia específicos para cada una de las dos especies de amibas. Encontramos que algunos de los pacientes no sólo tenían ADN proveniente de la especie *E. histolytica*, sino también de la especie *E. dispar*. Además, algunos de los abscesos hepáticos diagnosticados clínicamente como piógenos mostraban la presencia de ADN de la especie *E. dispar*, supuestamente no patógena.

Analizamos también abscesos hepáticos clasificados clínicamente como de origen amibiano para probar si los abscesos hepáticos amibianos sólo contenían ADN de *E. histolytica* o de *E. dispar*, o si durante la invasión intestinal podrían arrastrar enterobacterias. Pruebas de PCR utilizando un blanco molecular específico para el ARN ribosomal de bacterias indicaron que más del 80% del material obtenido de los abscesos contenía diferentes concentraciones del ADN de origen bacteriano.

Lo anterior podría explicarse si consideramos que las amibas llegan al hígado a través de la invasión de la mucosa intestinal, la capa epitelial y los tejidos más profundos del intestino, durante la formación de las úlceras características de la amibiasis intestinal invasora. Si las amibas pueden ser arrastradas por la circulación mesentérica y portal desde el colon hasta el hígado, a

pesar de ser organismos tan grandes (15-20 micrómetros), ¿por qué no habrían de ir acompañadas por enterobacterias, que son más pequeñas?

Enseguida nos preguntamos: ¿es la diferencia en la densidad poblacional de ambos organismos que llegan al hígado, sobreviven y se multiplican en el tejido hepático lo que determina la característica clínica de absceso hepático amibiano o mixto? Existen reportes sobre la capacidad que tienen las bacterias de potenciar la virulencia de la *E. histolytica* en experimentos *in vitro*, en particular si aquellas son enteropatógenas, así como lo mencionado sobre muestras de *E. dispar* que en condiciones de cultivo, en asociación con bacterias



Amibas (*Entamoeba histolytica*) en contacto o fagocitando células epiteliales. Microscopía electrónica de transmisión.

de la flora intestinal del propio paciente, tienen capacidad para producir el desarrollo de un absceso hepático experimental. Este aspecto de la amibiasis apenas empieza a estudiarse, y seguramente será de gran interés para entender los factores que participan en la virulencia de las amibas.

● **Diversidad genética del huésped**

Si tomamos en cuenta las diferencias en las tasas de morbilidad de la amibiasis intestinal y la hepática en diferentes regiones geográficas en nuestro país, podríamos asumir dos diferentes explicaciones. La primera supondría que la distribución geográfica de cepas más virulentas en aquellos estados donde la incidencia de amibiasis intestinal y el absceso hepático amibiano son más altas, y que en aquellos estados en donde a pesar de existir factores de riesgo sociodemográficos y una alta exposición al parásito (infección asintomática) los individuos infectados no se enferman, las cepas existentes serían de baja virulencia.

La segunda posible explicación es que la diversidad étnica de nuestra población y nuestro mestizaje repercutan en la diversidad genética de la población, en particular en los genes asociados con la respuesta inmunitaria; es decir, aquellos de los cuales se deriva nuestra resistencia o susceptibilidad a las infecciones por patógenos y a otras enfermedades no infecciosas.

● **¿La infección por amibas nos protege?**

Está probado que la infección induce una respuesta inmunitaria en términos de producción de anticuerpos y células inmunes sensibilizadas, pero no se sabe si la respuesta inmunitaria sea protectora; es decir, si los anticuerpos y las células sensibilizadas de la respuesta inmunitaria adquirida son capaces de proteger al indi-

viduo impidiendo la reinfección y el desarrollo de amibiasis invasora.

Lo que sugieren los hallazgos epidemiológicos es que el individuo que desarrolla colitis amibiana o disentería por *E. histolytica* no está exento de volver a infectarse y enfermar nuevamente. El individuo que se infecta y no se enferma, como los portadores asintomáticos, puede eliminar espontáneamente la infección, pero esto no le impide volver a infectarse. De hecho, hemos comprobado que los portadores asintomáticos son infectados y reinfectados por diferentes especies de *Entamoeba* y distintas variantes genéticas de cualquiera de las dos especies, y pueden excretar quistes del parásito de manera intermitente de acuerdo con los ciclos de infección-eliminación-reinfección de estos parásitos.

En nuestra opinión, un mecanismo de resistencia o protección sería aquel capaz de mantener el equilibrio de la relación huésped-parásito característica de los portadores asintomáticos. ¿Cuáles son estos mecanismos? Actualmente los desconocemos, pero muy probablemente se induzcan a nivel del intestino y actúen en etapas muy tempranas de la relación huésped-parásito, permitiendo la colonización de la mucosa intestinal pero impidiendo la invasión del epitelio intestinal.



● **Conclusiones**

Para un país como México, con grandes contrastes sociodemográficos, socioeconómicos y culturales, conocer el peso que tiene la amibiasis en el contexto de las enfermedades diarreicas en el país merece una atención especial. No debemos perder de vista que la gran mayoría de los 13 estados de la República que muestran las tasas de morbilidad más altas para amibiasis intestinal y hepática son también los estados donde la incidencia de otras parasitosis intestinales e infecciones gastrointestinales bacterianas y virales son las más altas.

Aunque hoy conocemos mejor la biología de las amibas, los factores de riesgo de la infección, los sín-

tomas de la enfermedad y las formas para tratarla, seguimos sin información precisa sobre la prevalencia y morbilidad de la amibiasis a nivel nacional, y por tanto sin datos para poder determinar si la amibiasis es o no un problema de salud pública.

Cecilia Ximénez García es médico y doctora en biomedicina por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Actualmente es profesora en la Facultad de Medicina de la UNAM. Inició los estudios de epidemiología molecular de la amibiasis en México. Sus investigaciones han contribuido de manera muy importante al conocimiento sobre las diferentes especies y genotipos de *Entamoeba*, y a establecer su relación con distintas formas de esta enfermedad en nuestro país. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, AMC.
cximenez@unam.mx

Patricia Morán es médico y doctora en medicina por la UNAM. Actualmente es investigadora en la Facultad de Medicina de la misma universidad. Es colaboradora y coautora en los trabajos de epidemiología molecular del Grupo de Amibiasis.
patricia_morans@yahoo.com.mx

Manuel Ramiro Hernández es médico por la UNAM, con especialidad en medicina interna. Ha sido catedrático de la Facultad de Medicina (UNAM), director general del Hospital 1º de Octubre del ISSSTE y presidente del Consejo Mexicano de Medicina Interna A. C., entre otros nombramientos relacionados con el ejercicio de la medicina. Actualmente está adscrito a la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud de la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS.
mramiro@yahoo.com

Lecturas recomendadas

Ali, I. K., C. G. Clark y W. A. Petri Jr. (2008), "Molecular Epidemiology of Amebiasis", *Infection, Genetics and Evolution*, 8, 698-707.

Ximénez, C., P. Morán, L. Rojas y colaboradores (2009), "Reassessment of the Epidemiology of Amebiasis: State of the Art", *Infection, Genetics and Evolution*, 9, 1023-1032.

____ (2011), "Novelties on Amoebiasis: a Neglected Tropical Disease", *Journal of Global Infectious Diseases* 3, 166-174.

