

## **Farmacoterapia actual de la amibiasis, avances en nuevas drogas y diseño de una vacuna.**

*Leonor Chacín-Bonilla.*

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" y Postgrado de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

**Palabras clave:** Amibiasis, *Entamoeba histolytica*, tratamiento, vacuna, amebicidas.

**Resumen.** Aunque existe una gran cantidad de fármacos amebicidas que actúan en la luz intestinal, las drogas de acción tisular usadas para tratar la amibiasis invasiva son aún relativamente limitadas. El advenimiento del metronidazol (MTZ), que es el fármaco de elección para la amibiasis invasiva, y otros nitroimidazoles en el tratamiento de la amibiasis, ha simplificado enormemente la quimioterapia de la infección. No obstante, la erradicación de ésta después de la administración del MTZ requiere terapia adicional con un amebicida de acción luminal como la paramomicina. Después de décadas desde la introducción de estas drogas en la terapia de la infección, se han hecho pocas innovaciones. Mientras tanto, esta parasitosis continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo contemporáneo. Debido a los efectos tóxicos y los recientes fracasos en el tratamiento de algunos protozoos intestinales con el MTZ, es necesaria la búsqueda de nuevos compuestos amebicidas. Un avance reciente es la nitazoxanida que tiene una actividad de amplio espectro contra diversos agentes infecciosos y se ha demostrado recientemente su acción contra *E. histolytica*. Este fármaco podría ser clave como amebicida por su efectividad contra el parásito en la luz intestinal y en los tejidos. Sin embargo, el diseño de una vacuna protectora contra la infección sigue siendo deseable. Los estudios experimentales recientes en animales modelo son alentadores. El objetivo de esta revisión es examinar y discutir los aspectos más importantes de la farmacoterapia actual de la amibiasis, así como de los prospectos para el desarrollo de nuevas drogas y una vacuna protectora contra la infección.

## **Current pharmacotherapy of amebiasis, advances in new drugs, and design of a vaccine.**

*Invest Clin* 2012; 53(3): 301 - 314

**Key words:** amebiasis, *Entamoeba histolytica*, treatment, vaccine, amebicides.

**Abstract.** Although many drugs destroy *Entamoeba histolytica* within the colonic lumen, the number of tissue amebicides used to treat invasive amebiasis is still relatively limited. Metronidazole (MTZ), which is the drug of choice for invasive amebiasis, and other nitroimidazoles have greatly simplified the chemotherapy of this disease. However, eradication of *E. histolytica* infection after completion of MTZ therapy requires additional treatment with luminal amebicides, such as paramomycin. After decades of the introduction of MTZ and other nitroimidazoles in the therapy of amebiasis, there have been few innovations in treating amebic infections. Meanwhile, amebiasis remains among the leading causes of morbidity and mortality in the contemporary world. The toxic effects of MTZ and recent failures in the treatment of several intestinal protozoan parasites, has led to a search for other amebicidal drugs. A recent advance is the demonstration of the effect of nitazoxanide, which has broad spectrum of antiparasitic activity, against *E. histolytica*. This compound could be the key in the therapy of amebiasis by its action against both luminal and invasive parasite forms. However, the design of an effective vaccine against the infection is still being desirable. Work is underway to develop a vaccine and recent experimental studies are promising. The aim of this review is to examine and discuss the most important aspects of current antiamebic pharmacotherapy and the prospects for development of new drugs and a vaccine.

*Recibido:* 23-03-2012. *Aceptado:* 12-07-2012

### **INTRODUCCIÓN**

En la mayoría de las infecciones por *Entamoeba histolytica*, el parásito actúa como un comensal y no ocasiona síntomas. Sin embargo, en algunos casos puede invadir la pared intestinal y producir ulceración y, en ocasiones, puede ocurrir la diseminación secundaria al hígado u otros órganos (1, 2). Aun cuando la amibiasis produce enfermedad en una minoría de los casos, es una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en el tercer mundo (3). Entre las afecciones parasitarias es la tercera causa de muerte, después de la ma-

laria y la esquistosomiosis (4). Alrededor de 50 millones de individuos al año adquieren la infección, pero solo 5 millones padecen la enfermedad ocurriendo 100.000 decesos anuales (4, 5). En estudios seroepidemiológicos realizados en México (6), Venezuela (7-10), Brasil (11), Bangladesh (12) y África (13), se observaron tasas de seropositividad de 4,4% a 70% lo que demuestra que la amibiasis invasiva es un problema de salud pública en estas áreas. Debido a la morbilidad ocasionada por esta parasitosis, es de suma importancia su diagnóstico y tratamiento correctos.

A lo largo del tiempo, una gran cantidad de fármacos amebicidas han estado disponibles. Sin embargo, algunos de ellos actúan solo en la luz intestinal, otros en los tejidos y otros se concentran en ciertos órganos, siendo activos solo en estos sitios. Por estas razones, la amibiasis invasiva se trataba con una combinación de drogas. Además, había el problema de los efectos tóxicos de las drogas (14).

Un gran avance en la terapia de la amibiasis fue el descubrimiento de la efectividad del metronidazol (MTZ) sobre *E. histolytica* por el Dr. Powell y cols. (15), de la Unidad de Amibiasis asociada a los Departamentos de Medicina y Pediatría de la Universidad de Natal, Durban, Sudáfrica, quienes publicaron una gran cantidad de trabajos en relación a la terapia y manejo clínico de la amibiasis invasiva, dejando así un gran legado a la humanidad. El MTZ y otros 5-nitroimidazoles simplificaron enormemente el tratamiento de la enfermedad amibiana. No obstante, luego aparecieron algunos reportes que no siempre facilitaron la terapia, tales como algunos fracasos en el tratamiento del absceso hepático amibiano (AHA), el poco efecto del MTZ sobre el parásito en la luz intestinal a menos que se administre a altas dosis (14), y el efecto oncogénico y mutagénico de la droga (16-18). En el mundo contemporáneo, después de varias décadas del descubrimiento de la efectividad del MTZ contra la infección, el fármaco continúa siendo el de elección para la amibiasis invasiva. Sin embargo, es necesaria la búsqueda de otras drogas amebicidas por la toxicidad y los fracasos recientes del fármaco en el tratamiento de algunos protozoos intestinales (19, 20).

La persistencia de la infección y la morbilidad y mortalidad ocasionadas reflejan la ineficiencia de las estrategias usadas para controlar la amibiasis. En consecuencia, es deseable la búsqueda de una vacuna para proteger contra la infección. El objeti-

vo de esta revisión es examinar y discutir los aspectos más importantes de la farmacoterapia actual de la amibiasis, así como de los prospectos para el desarrollo de nuevas drogas y de una vacuna.

### DROGAS USADAS ACTUALMENTE

Los fármacos amebicidas se pueden agrupar de acuerdo al sitio donde actúan. Los de acción tisular, que atacan a los trofozoítos que han invadido a los tejidos, y los de acción luminal que destruyen los trofozoítos no invasivos que están en el lumen intestinal. Algunas drogas, como los nitroimidazoles, actúan contra las amibas en la luz intestinal y en los tejidos pero su acción contra los primeros es muy baja por lo que en casos de amibiasis invasiva estos fármacos deben ser seguidos con la administración de drogas de acción luminal para evitar recidivas (21).

#### Amebicidas de acción tisular

Son los derivados del 5-nitroimidazol, los cuales son efectivos casi exclusivamente en los tejidos ya que se absorben rápidamente en el intestino delgado. Se prescriben en los casos de amibiasis intestinal sintomática en la cual las amibas han invadido la pared intestinal. Existen diversos 5-nitroimidazólicos pero los más usados son el MTZ, tinidazol, ornidazol y secnidazol, de los cuales el primero ha dado los mejores resultados clínicos en la mayoría de los casos. Sin embargo, el tinidazol también ha sido muy efectivo en la amibiasis invasiva. Tienen gran poder de difusión en los tejidos. Es necesario evitar ingerir alcohol durante la terapia por la acción inhibidora de las enzimas que lo metabolizan, lo cual potencializa los efectos del licor. Estos fármacos producen efectos colaterales, pero en general no son graves. Deben evitarse en pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas y trastornos neurológicos (14, 21).

El MTZ es la droga de elección y la más comúnmente usada (22, 23). Los efectos secundarios pueden ser moderados o severos e incluyen sabor metálico, dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, anorexia, vértigo, confusión, parestesia, ataxia y raramente convulsiones y encefalopatías; también puede haber leucopenia (22-24). Se ha demostrado que el MTZ a altas dosis durante tiempo prolongado es mutagénico en bacterias y carcinogénico en animales y en cultivos de sangre periférica de humanos, es decir, es genotóxico y citotóxico; también ocasiona daño a los espermatozoides (16-18). A pesar de estos hallazgos, no existen evidencias de un mayor riesgo de cáncer u otras lesiones serias en los humanos que toman la droga a dosis terapéuticas (21).

Los otros tres derivados del 5-nitroimidazol se pueden utilizar como alternativa en casos donde el MTZ haya fracasado. El tinidazol es mejor tolerado que el MTZ, pero se han reportado sabor amargo, náuseas y erupción cutánea (21). Se ha demostrado que es mutagénico en bacterias y genotóxico y citotóxico en cultivos de sangre periférica de humanos (17). En ratones y ratas embarazadas, al parecer no produce malformaciones ni es un riesgo para el desarrollo de las crías (19). Con el ornidazol los efectos colaterales no son frecuentes. No obstante, se han reportado tres casos de hepatitis con colangitis que mejoraron después de la suspensión de la droga (19) y un estudio *in vitro* del fármaco demostró un efecto genotóxico y citotóxico en cultivos de sangre humana (17). El secnidazol tiene una larga vida tisular lo que permite su administración a dosis única y es bien tolerado, aunque se han reportado sabor amargo, náuseas, vómitos y dolor abdominal (21).

#### **Amebicidas de acción luminal**

Son dicloroacetamidas o amidas que se absorben poco del intestino y actúan por contacto directo contra las formas tróficas

del parásito en la luz intestinal evitando una potencial infección tisular y la transmisión de la infección (21, 23). En animales, la toxicidad es muy baja y en humanos no se presentan efectos tóxicos. Estas drogas son bien toleradas, sólo se presenta flatulencia como efecto secundario frecuente (21). Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de la amibiasis intestinal asintomática como drogas únicas y como complemento de los amebicidas de acción tisular en los casos de amibiasis intestinal sintomática, ya que en el 40% a 60% de ellos persisten las amibas en la luz intestinal después del tratamiento con los 5-nitroimidazólicos (22). Existen varios amebicidas de acción luminal, pero los más usados son la paramomicina, el furoato de diloxanida y el teclozan (dicloroacetamida). De éstos, el más ampliamente usado es el primero seguido por la diloxanida que es el agente de segunda línea en el tratamiento de la amibiasis no invasiva (22). La paramomicina es un antibiótico aminoglicósido de amplio espectro y alcanza una alta concentración en el intestino porque se absorbe muy poco. Los efectos secundarios no son frecuentes y consisten en náuseas, dolor abdominal y diarrea (14). En pacientes con trastornos renales la droga se puede acumular y acentuar la toxicidad renal (14, 19, 21). El furoato de diloxanida es un derivado de la dicloroacetanilida. Se absorbe muy poco del intestino y los efectos colaterales son mínimos, siendo la flatulencia el más común (25). El teclozan es un derivado de la benzilamina con buenos resultados clínicos (21).

#### **PAUTAS DE TRATAMIENTO**

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud recomiendan tratar todos los casos de infección por *E. histolytica*, incluyendo a los portadores de quistes. Cuando no es posible diferenciar esta amiba de otras morfológi-

camente iguales, se recomienda no tratar a los casos asintomáticos, para evitar tratamientos innecesarios (26).

La selección de la droga y su vía de administración se basan en la localización de los trofozoítos en la luz o pared intestinal o en tejidos extraintestinales y en otros factores como la edad, severidad del cuadro clínico, presencia de otros parásitos intestinales o condiciones mórbidas, disponibilidad de los fármacos, eficacia clínica y parasitológica de las drogas, efectos colaterales de éstas y la existencia de embarazo (21).

#### **Amibiasis intestinal asintomática**

Se trata con amebicidas luminales. La paramomicina es la más usada y la dosis usual para adultos y niños es de 30 mg/kg por día, divididos en tres dosis, durante 10 días (23). Sin embargo, cursos de terapia más cortos e incluso dosis única pueden lograr hasta 92% de curación (14). El furoato de diloxanida se prescribe a dosis de 500 mg t.i.d. durante 10 días y el teclozan se administra, durante 5 días, a dosis de 500 mg b.i.d., para un total de 1.500 mg en un día, para adultos y niños mayores de 8 años; de 50 mg t.i.d. para niños de 3 a 8 años y de 25 mg t.i.d. para niños de 1 a 3 años (21, 25).

#### **Amibiasis intestinal invasiva**

Los 5-nitroimidazoles, particularmente el MTZ, son la piedra angular para el tratamiento de la infección tisular; alrededor del 90% de los pacientes con disentería leve o moderada responde a estos fármacos (22). El MTZ es la droga más comúnmente usada, a dosis de 750 mg t.i.d. durante 5 a 10 días, dependiendo de la severidad de la sintomatología (23). Este tratamiento debe ser seguido con la administración de un agente de acción en la luz intestinal. En los casos de colitis fulminante, se puede administrar la droga por vía parenteral y se recomienda dar antibióticos de amplio espectro para atacar

las bacterias intestinales que pueden invadir el peritoneo. Estos pacientes pueden necesitar cirugía por abdomen agudo, hemorragia intestinal o megacolon tóxico (22).

#### **Amibiasis extraintestinal**

En el AHA, el MTZ es la droga de elección, a dosis de 750 mg t.i.d. durante 5 a 10 días seguida de la administración de un amebicida luminal (23). El drenaje percutáneo o quirúrgico del absceso no se recomienda, por el peligro potencial de infección bacteriana o ruptura. Sin embargo, la aspiración terapéutica a veces es necesaria como terapia adyuvante al tratamiento específico como en los casos de falta de respuesta a la droga antiparasitaria a los 4 ó 5 días, ruptura inminente e infección bacteriana. Actualmente, el tratamiento percutáneo es el procedimiento de elección para la reducción terapéutica del tamaño del absceso (22). La ultrasonografía puede ser usada para monitorear la regresión del absceso después del tratamiento, la cual ocurre entre 3 y 12 meses (24).

En relación a la terapia de la amibiasis en otros órganos, no existen pautas definidas ya que estos casos son muy raros. La amibiasis cutánea y genital responden bien al MTZ probablemente porque estas lesiones a menudo tienen infección secundaria con bacterias anaeróbicas; el absceso pulmonar amibiano sin implicación del hígado es muy raro y la terapia es similar al del AHA; el absceso cerebral amibiano es casi siempre fatal y en estos casos de tal gravedad se han usado el MTZ y la emetina, que cruzan la barrera hemato-encefálica, combinados (revisado en 14).

### **TRATAMIENTO EN GRUPOS ESPECIALES**

#### **Mujeres embarazadas**

La terapia de la amibiasis durante el embarazo es un asunto particularmente di-

fácil. Ninguno de los 5-nitroimidazoles ha demostrado ser inocuo para usarlo en esta condición. La pauta a seguir en todo tratamiento en estas pacientes debe basarse en la presencia o no de sintomatología y el tiempo de gestación.

En caso de amibiasis intestinal, si es asintomática o los síntomas son leves en el primer trimestre del embarazo, es prudente posponer la terapia. Si los síntomas son más acentuados y se considera que la paciente amerita tratamiento se deben tomar en cuenta algunas consideraciones. El uso de los derivados del 5-nitroimidazol no es recomendable por el efecto mutagénico en bacterias y carcinogénico en animales cuando se administran a altas dosis y por períodos prolongados (16-19), pero a dosis terapéuticas en humanos no se ha demostrado este efecto. En un estudio prospectivo reciente en Israel, 228 mujeres embarazadas, de las cuales el 86% estaba en el primer trimestre, fueron tratadas con MTZ y no se observaron diferencias en el porcentaje de malformaciones fetales entre ellas y los controles que no recibieron el fármaco (27). El uso de esta droga durante el embarazo continúa siendo controversial. Sin embargo, aunque al parecer no es teratogénica, es recomendable no usarla en el primer trimestre por su fácil difusión a través de la placenta.

En caso de que sea una necesidad administrar tratamiento en el primer trimestre, se pudiera utilizar la paramomicina que actúa contra el parásito en el lumen y pared intestinal (28). Quizás una buena alternativa sea la nitazoxanida que es bien tolerada y no se han demostrado efectos mutagénicos o en la fertilidad *in vitro* o en animales (19). Durante la lactancia, la madre puede ser tratada si lo requiere. No obstante, como el MTZ se excreta en la leche (19), la alimentación materna debe ser suspendida temporalmente.

### **Individuos infectados con el VIH**

De acuerdo a algunos estudios, los pacientes con VIH son un grupo de riesgo para la amibiasis (3) y en algunas áreas del mundo como Japón y Taiwán, tanto la infección como la enfermedad se han reportado con relativa frecuencia en estos pacientes (29). No obstante, no se han observado síntomas atribuibles al parásito en pacientes VIH positivos con amibiasis en otros lugares como México (30). Estos pacientes generalmente responden bien a las dosis estándar de las drogas antiamebianas (19). En casos de fracasos terapéuticos, se pueden usar tratamientos más prolongados, cambiar la droga o usar una combinación de fármacos como se ha reportado con otros protozoos (19). Lo mismo es aplicable a pacientes con otras causas de inmunosupresión.

### **Individuos en institutos de rehabilitación**

Estas personas constituyen un grupo de riesgo para la amibiasis. En pacientes con discapacidad intelectual, la infección tiende a ser recurrente debido al hábito de la coprofagia y pueden ocurrir epidemias (31). En Japón, la mayoría de los casos de amibiasis son causados por transmisión sexual entre hombres homosexuales y por epidemias en estas instituciones donde se ha recomendado el tratamiento con MTZ a altas dosis y por períodos prolongados por la frecuencia de las reinfecciones (20).

La Tabla I presenta un esquema del tratamiento de los tipos de amibiasis más frecuentes en diferentes grupos de pacientes.

### **CRITERIOS DE CURACIÓN**

La curación de un paciente con amibiasis está dada por la desaparición de los síntomas y la erradicación del parásito. En el caso de disentería, por ejemplo, el criterio de curación debe incluir la desaparición



**TABLA I**  
**ESQUEMA DEL TRATAMIENTO DE LA AMIBIASIS**

Amibiasis (tipos)	Droga de elección	Dosis			
		Adultos	Niños	Embarazadas	PacientesVIII+
		Trimestre 1		Trimestres 2-3	
		Adultos	Niños	Adultos	Niños
<b>Intestinal</b>					
Asintomática	Paramomicina	30mg/Kg/d/ 10d	30mg/Kg/d/ 10d	No tratar	30mg/Kg/d/ 10d
	o Diloxanida	500mg/tid/ 10d	20mg/Kg/d/ 10d	No tratar	500mg/tid/ 10d
Sintomática	Metronidazol	750mg tid/5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d	750mg tid/5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d
	seguido por: Paramomicina	30mg/Kg/d/ 10d	30mg/Kg/d/ 10d	30mg/Kg/d/ 10d	30mg/Kg/d/ 10d
	o Diloxanida	500mg tid/10d	20mg/Kg/d/ 10d		
<b>Extraintestinal</b>					
Absceso hepático	Metronidazol	750mg tid/5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d	750mg tid/5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d
	seguido por: Paramomicina	30mg/Kg/d/ 10d	30mg/Kg/d/ 5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d	30mg/Kg/d/ 5-10d
	o Diloxanida	500mg tid/10d	20mg/Kg/d/ 10d	500mg tid/10d	20mg/Kg/d/ 10d

de los trofozoítos hematófagos, normalización de la apariencia endoscópica y curación parasitológica, evidenciada por la ausencia de quistes en repetidos exámenes de concentrados de heces (14). Se deben realizar exámenes coprológicos a los 7-10 días y al mes después de finalizado el tratamiento para confirmar la desaparición del parásito. Las técnicas usadas para el diagnóstico deben ser confiables. Si no hay la posibilidad de realizar PCR o ELISA para la detección de antígenos de *E. histolytica*, se deben estudiar por lo menos tres especímenes de heces en cada examen de control mediante frotis húmedos directos y concentrados y frotis coloreados con hematoxilina férrica, que es el método de diagnóstico microscópico más confiable para la identificación de *Eh/Ed* (31, 32). En el caso del AHA, la ultrasonografía se puede usar para monitorear la regresión de la lesión después del tratamiento (24).

### FÁRMACOS EN EVALUACIÓN

Los 5-nitroimidazoles continúan siendo instrumentos importantes en la terapia de la amibiasis y el MTZ, que es altamente efectivo, sigue siendo la droga de elección. Sin embargo, este fármaco tiene efectos tóxicos y se han reportado fracasos en el tratamiento de otros protozoos intestinales (19, 20), los cuales pueden deberse al desarrollo de resistencia a la droga por estos agentes. Por otro lado, es deseable tener una droga que sea efectiva a la vez contra las amibas en la luz intestinal y en los tejidos. Por estas razones, se hace necesaria la búsqueda de nuevos fármacos amebicidas.

La nitazoxanida (NTZ) (Fig. 1) es una nueva droga que tiene una actividad de amplio espectro incluyendo algunas bacterias y diversos protozoos y helmintos. El fármaco es un derivado de la nitrotiazol-salicilamida y se ha postulado que actúa a través de la inhibición de la oxidorreductasa de la piru-

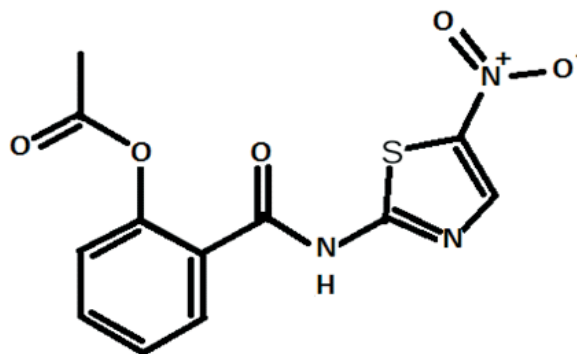


Fig. 1. Estructura química de la nitazoxanida.

vato-ferredoxina que es la enzima clave en el metabolismo energético de los anaeróbicos (33). La droga es muy prometedora para el tratamiento de la infección. Se ha demostrado su actividad contra *E. histolytica in vitro*, siendo más tóxica contra el parásito que el MTZ (34, 35). La NTZ produce cambios ultraestructurales en el protozoo que consisten en la distorsión de la forma, edema, redistribución de las vacuolas, daño en la membrana plasmática y aparición de extensas áreas vacías en el citoplasma (35). Estudios clínicos han demostrado la actividad de la NTZ en pacientes con la infección y sintomatología. Dos estudios conducidos en México (36) y Egipto (37), demostraron cura clínica y parasitológica en 81% de los pacientes con amibiasis. De 89 adultos y adolescentes con diarrea e infectados con *Eh/Ed* o *Giardia intestinalis*, en 38 (81%) de 47 pacientes que recibieron NTZ desapareció la diarrea en comparación a 17 (40%) de 42 que recibieron un placebo ( $p=0.0002$ ) (38). En un estudio prospectivo y doble ciego se evaluó la droga en el tratamiento de la amibiasis intestinal y hepática en Egipto. En 34 pacientes con la infección intestinal, la NTZ se administró durante 5 días a dosis de 500 mg b.i.d. en pacientes  $\geq 12$  años, 200 mg en niños 4-11 años y 100 mg en niños 1-3 años de edad. En 17 pacientes hospitalizados con AHA, se utilizaron 500 mg de la droga b.i.d. durante 10



días. Después de la terapia, en 32 (94%) de 34 pacientes con la enfermedad intestinal desaparecieron los síntomas en comparación a 15 (50%) de 30 pacientes que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). Todos los pacientes con AHA respondieron al tratamiento (39). De acuerdo a estos hallazgos, la NTZ es efectiva contra la amibiasis invasiva pero es necesario realizar más estudios. Este fármaco podría ser clave como amebicida por su efectividad contra los parásitos en los tejidos y en la luz intestinal (23). La NTZ es usualmente bien tolerada; los efectos adversos son poco significativos y primariamente gastrointestinales como vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea y orina amarillenta (40). No se han demostrado efectos mutagénicos o en la fertilidad en estudios *in vitro* o en animales (revisado en 19). Se recomienda un curso de tratamiento durante tres días a dosis de 500 mg b.i.d. en adultos y adolescentes, 200 mg b.i.d. en niños de 4-11 años y 100 mg b.i.d. en niños de 1-3 años (33).

### FÁRMACOS EN EXPERIMENTACIÓN

Se ha estudiado la actividad antiamebiana de diferentes compuestos heterocíclicos tales como tiozemicarbasonas, pirazolininas y dioxazoles, con resultados prometedores (41).

En un estudio se sintetizó una serie de derivados del 1,2,3-tiadiazol y del 1,2,3 selenadiazol mediante la ciclización de las 2-quinolin-8-yloxy-acetohidrazonas (Fig. 2). Estudios *in vitro* demostraron que todas las 2-(quinolin-8-yloxy) acetohidrazonas fueron más activas que sus productos cíclicos y que los compuestos que tenían el anillo quinolina y la unión hidrazona con los grupos libres N-H eran responsables por la mayor actividad antiamebiana. Estos compuestos resultaron no ser tóxicos a la concentración de 1,50-50  $\mu\text{M}$  sobre la línea celular MCF-7 del cáncer de mama en humanos (42).

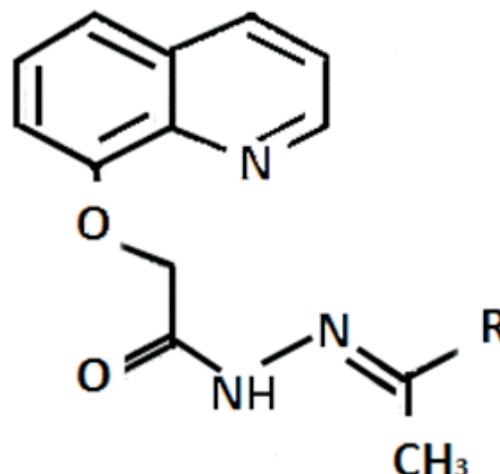


Fig. 2. Estructura química de las 2-quinolin-8-yloxy-acetohidrazonas.

En un análisis detallado del sistema cíclico (obtenido después de la eliminación reiterada de las cadenas laterales de una molécula) de compuestos antiamebianos contenidos en una base de datos pública se observó que el sistema cíclico benzimidazol tuvo una mayor actividad antiamebiana. También se notó que nuevos compuestos derivados del benzimidazol, indazol y benzotriazol tienen actividad contra *E. histolytica*, la cual es mayor que la del MTZ (43). Estos hallazgos son prometedores para el tratamiento de la amibiasis.

En un estudio reciente de México se aplicó una estrategia alternativa no convencional contra el parásito: la biorresonancia. Se demostró que el agua que contiene la información vibracional del MTZ, transmitida electrónicamente por un amplificador electrónico, inhibe significativamente el crecimiento de *E. histolytica* y *Trichomonas vaginalis* en cultivos axénicos en comparación al agua que no contiene la información electrónica de la droga (44). Aunque estos procedimientos de resonancia son denigrados por algunos autores, investigaciones realizadas en Alemania, Rusia y Europa Oriental indican que las ondas electromagnéticas, en realidad, afectan la biología en modelos unicelulares, incluyendo a los mi-

croorganismos. De confirmarse la efectividad de esta técnica, tendría la ventaja de eliminar los efectos adversos del MTZ y otras drogas antiamebianas.

Recientemente se sintetizó un derivado de la NTZ que mostró una amplia actividad contra varios protozoos, incluyendo *E. histolytica* (45).

### VACUNACIÓN

Aun cuando un programa de control adecuado pudiera eventualmente erradicar la amebiasis, su implementación es difícil porque implicaría mejorar las condiciones de vida de un gran segmento de la población del mundo en desarrollo, lo que parece poco factible en un futuro cercano. Por lo tanto, el diseño de una vacuna efectiva para la prevención de la infección es deseable, a pesar de la existencia de drogas amebicidas eficaces.

Diversos componentes de *E. histolytica* son inmunogénicos y pueden servir de blanco para una potencial vacuna, incluyendo la galactosa (Gal), la N-acetil-D-galactosamina (GalNAc), la proteína rica en serina, las proteinasas de la cisteína, los lipofosfoglicanos, los amebaporos y la proteína 29-kDa (46). El logro de un modelo animal ideal de amebiasis intestinal ha sido difícil; pero en los últimos años, el hallazgo de nuevos modelos animales y la utilización de tecnología recombinante en el diseño de vacunas, ha facilitado el progreso en el desarrollo de una vacuna contra la infección (47).

Se han hecho diversos estudios y propuestas para el logro de una vacuna (46, 47) pero los estudios experimentales se han enfocado en una lectina del parásito que media la unión con la Gal y la GalNAc y desempeña un papel importante en la adhesión a la mucosa intestinal y la virulencia del parásito (48, 49).

Recientemente se han logrado vacunas que proveen altos porcentajes de protec-

ción contra la enfermedad en animales de experimentación. Se ha demostrado que vacunas derivadas de la Gal/GalNAc lectina de la ameba o de una subunidad de ésta absorbida en alumbre (LecA) proveen un 68% de protección contra la colitis amebiana en ratones, a través de un mecanismo dependiente de las células T (50). Posteriormente se hizo evidente que la protección contra la infección suministrada por estas vacunas se debía a la transferencia de células T CD4 y CD8 y que el IFN- $\gamma$  y la IL-17 eran esenciales para la protección; ambos tipos de células fueron capaces de producir IFN- $\gamma$  e IL-17 pero las CD8 produjeron un nivel más alto de IL-17 que las CD4 mientras que éstas produjeron principalmente IFN- $\gamma$  (51). Estos hallazgos sugieren que los regímenes de protección que estimulan las células CD4 o las células CD8 productoras de IL-17 podrían ser el blanco en el diseño de una vacuna contra la amebiasis.

En otro estudio en ratones, se investigó el efecto de la administración oral de un antígeno de 29-kDa de *E. histolytica*, que es reconocido por la IgA salival de pacientes, unido a la subunidad B de la toxina del cólera. Se observaron niveles altos de anticuerpos IgA intestinales e IgG sérico anti-29-kDa que inhibieron la adherencia de los trofozoítos a la pared intestinal. Después de la inoculación intracecal de trofozoítos virulentos del parásito, el 80% de los ratones inmunizados no mostró evidencias de infección en los cortes tisulares (52).

La mayoría de los adyuvantes usados en los estudios de inmunización como la toxina del cólera y bacterias o levaduras atenuadas no son aceptables para su uso en humanos (53). De tal manera que la búsqueda de adyuvantes y antígeno óptimo que induzcan respuestas inmunes locales protectoras y efectivas contra la infección es de suma importancia. Recientemente se usó el insecto *Autographa californica* como

vector de un recombinante de baculovirus llevando la expresión del fragmento LC3 de la Gal-lectina para conferir protección contra el AHA en conejillos de Indias inmunizados por la vía oral o nasal. Se logró protección completa o parcial en 78,9% de los animales usando la primera vía y apenas 21% con la segunda (54). Esta estrategia de vacunación es interesante por la baja toxicidad y la inhabilidad del virus para replicarse en células de mamíferos (55). Estos hallazgos garantizan la continuación de estas investigaciones y eventualmente el logro de una vacuna efectiva contra la amibiasis.

### CONCLUSIONES

Todos los casos de amibiasis deben ser tratados. Pero si el diagnóstico se basa en examen microscópico, se tratan solo los casos sintomáticos. La droga de elección para tratar la amibiasis invasiva es el MTZ. Sin embargo, es indispensable la búsqueda de otras drogas amebicidas debido a la toxicidad del MTZ y la resistencia de algunos protozoos intestinales a este fármaco. La NTZ podría ser clave como amebicida por su efectividad contra el parásito tanto en la luz intestinal como en los tejidos y ser usualmente bien tolerada. No obstante, es necesario realizar más estudios clínicos para validar el uso de este fármaco en la amibiasis. En paralelo, es deseable el logro de una vacuna protectora contra la infección. Se ha logrado avanzar en esta área pero se desconoce la efectividad de las respuestas inmunes para prevenir la enfermedad en el hombre.

### REFERENCIAS

1. Ali IKM, Clark CG, Petri WA Jr. Molecular epidemiology of amebiasis. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 698-707.
2. Chacín-Bonilla L. Amibiasis: Implicaciones del reconocimiento de *Entamoeba dispar* e identificación de *Entamoeba moshkovskii* en humanos. *Inv Clin* 2010; 51: 239-256.
3. Tanyuksel M, Petri WA Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 713-729.
4. Walsh JA. Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 228-238.
5. Jackson TF. *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* are distinct species; clinical, epidemiological, and serological evidence. *Int J Parasitol* 1998; 28: 181-186.
6. Caballero-Salcedo A, Viveros-Rogel M, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Sepúlveda-Amor J, Gutiérrez G. Seroepidemiology of amebiasis in México. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 412-419.
7. Chacín-Bonilla L, Bonpart D. A seroepidemiological study of amebiasis in adults in Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30: 1201-1205.
8. Chacín-Bonilla L, Chacín-Martínez E, Espinoza E, Cárdenas B. A seroepidemiological study of amebiasis in children of low socioeconomic level in Maracaibo, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 1103-1106.
9. Chacín-Bonilla L, Mathews HM, Healy GR, Dikdan Y, Rodríguez-Zambrano N. Serologic and parasitological studies of amebiasis in two suburban communities of Maracaibo, Venezuela. *Invest Clin* 1984; 25: 69-80
10. Chacín-Bonilla L, Mathews HM, Dikdan Y, Guanipa N. Estudio seroepidemiológico de la amibiasis en una comunidad del estado Zulia, Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1990; 32: 467-473.
11. Braga LL, Lima AM, Sears CL, Newman RD, Wuhib T, Paiva CA, Guerrant RL, Mann BJ. Seroepidemiology of *Entamoeba histolytica* in a slum in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 693-697.
12. Petri WA Jr, Mondal D, Peterson KM, Duggal P, Haque R. Association of malnutrition with amebiasis. *Nutr Rev* 2009; 67(Suppl.2): S207-S215.
13. Stauffer W, Abd-Alla M, Ravdin JI. Prevalence and incidence of *Entamoeba*

- histolytica infection in South Africa and Egypt. Arch Med Res 2006; 37: 266-269.
14. **Knight R.** The chemotherapy of amoebiasis. J Antimicrobial Chemotherapy 1980; 6: 577-593.
  15. **Powel SJ, MacLeod IN, Wilmot AJ, Elsdon-Dew R.** Metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. Lancet 1966; ii: 1329-1331.
  16. **Purohit V, Basu AK.** Mutagenicity of nitroaromatic compounds. Chem Res Toxicol 2000; 13: 673-692.
  17. **López Nigro MM, Palermo AM, Mudry MD, Carballo MA.** Cytogenetic evaluation of two nitroimidazole derivatives. Toxicol In Vitro 2003; 17: 35-40.
  18. **El-Nahas FA, El-Ashmawy MI.** Reproductive and cytogenetic toxicity of metronidazole in male mice. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2004; 94: 226-231.
  19. **Escobedo AA, Cimerman S.** Giardiasis: a pharmacotherapy review. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1885-1902.
  20. **Fujishima T, Nishise S, Ichihara M, Kobayashi S, Takeuchi T.** Difficulties in the treatment of intestinal amoebiasis in mentally disabled individuals at a rehabilitation institution for the intellectually impaired in Japan. Chemotherapy 2010; 56: 348-352.
  21. **Botero DA, Restrepo M.** Parasitosis humana. 2nd Ed. Bogotá (Colombia): Editorial Presencia Ltda; 1992; p 25-54.
  22. **Petri WA Jr.** Therapy of intestinal protozoa. Trends Parasitol 2003; 19: 523-526.
  23. **Bobbi S, Pritt MD, Clark G.** Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1154-1160.
  24. **Salles JM, Moraes LA, Salles MC.** Hepatic amebiasis. Braz J Infect Dis 2003; 7: 96-110.
  25. **Blessmann J, Tannich E.** Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. N Engl J Med 2002; 347: 1384.
  26. **WHO/PAHO/UNESCO.** A consultation with experts on amoebiasis. Epidemiol Bull 1997; 18: 13-14.
  27. **Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A.** Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. Teratology 2001; 63: 186-192.
  28. **Holtan NR.** Giardiasis. A crimp in the life-style of campers, travelers, and others. Postgrad Med 1988; 83: 54-61.
  29. **Haghihi A, Kobayashi S, Takeuchi T; Thammapalerd N; Nozaki T.** Geographic diversity among genotypes of *Entamoeba histolytica* field isolates. J Clin Microbiol 2003; 4: 3748-3756.
  30. **Morán P, Gómez A, Valadez A, García G, Ramos F, González E, Limón A, Riebeling C, Valenzuela O, Rojas L, Melendro EI, Ximénez C.** Periodicity and patterns of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infection in HIV+/AIDS patients in Mexico. Ann Trop Med Parasitol 2009; 103: 307-315.
  31. **Beaver PC, Jung RC, Cupp EW.** Parasitología Clínica. 2nd Ed. Barcelona (España): Editores Salvat; 1986, p 114-139.
  32. **Chacín-Bonilla L.** Diagnóstico microscópico de amebiasis: Método obsoleto pero necesario en el mundo en desarrollo. Invest Clin 2011; 52: 291-294.
  33. **Gilles HM, Hoffman PS.** Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. Trends Parasitol 2002; 18: 95-97.
  34. **Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF.** *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 103-111.
  35. **Cedillo-Rivera R, Chávez B, González-Robles A, Tapia A, Yopez-Mulia L.** *In vitro* effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. J Eukaryot Microbiol 2002; 49: 201-208.
  36. **Romero Cabello R, Robert Guerrero L, Muñoz García M del R, Geyne Cruz A.** Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in México. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 91: 701-703.



37. **Abaza H, El-Zayadi AR, Kabil SM, Rizk H.** Nitazoxanide in the treatment of patients with intestinal protozoan and helminthic infections: a report on 546 patients in Egypt. *Curr Ther Res* 1998; 59: 116-121.
38. **Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS.** Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *Entamoeba dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184: 381-384.
39. **Rossignol JF, Kabil SM, El Gohary Y, Younis AM.** Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 1025-1031.
40. **Stockis A, Allemon AM, De Bruyn S, Gengler C.** Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man after single ascending doses. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 213-220.
41. **Irfan I, Sawangjaroen N, Bhat AR, Azam A.** New dioxazole derivatives: Synthesis and effects on the growth of *Entamoeba histolytica* and *Giardia intestinalis*. *Eur J Med Chem* 2010; 45: 1648-1653.
42. **Hayat F, Salahuddin A, Zargán J, Azam A.** Synthesis, characterization, antiamebic activity and cytotoxicity of novel 2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazones and their cyclized products (1,2,3-thiadiazole and 1,2,3-selenadiazole derivatives). *Eur J Med Chem* 2010; 45: 6127-6134.
43. **López-Vallejo F, Castillo R, Yépez-Mulia L, Medina-Franco JL.** Benzotriazoles and indazoles are scaffolds with biological activity against *Entamoeba histolytica*. *J Biomol Screen* 2011; 16: 862-868.
44. **Heredia-Rojas JA, Torres-Flores AC, Rodríguez-De la Fuente AO, Mata-Cárdenas BD, Rodríguez-Flores LE, Barrón-González MP, Torres-Pantoja AC, Alcocer-González JM.** *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*: Trophozoite growth inhibition by metronidazole electro-transferred water. *Exp Parasitol* 2011; 127: 80-83.
45. **Navarrete-Vázquez G, Chávez-Silva F, Argotte-Ramos R, Rodríguez-Gutiérrez M del C, Chan-Bacab MJ, Cedillo-Rivera R, Moo-Puc R, Hernández-Nuñez E.** Synthesis of benzologues of nitazoxanide: a comparative study of their *in vitro* broad-spectrum antiprotozoal activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 3168-3171.
46. **Chaudhry OA, Petri WA Jr.** Vaccine prospects for amebiasis. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 657-668.
47. **Stanley SL Jr.** Vaccines for amoebiasis: barriers and opportunities. *Parasitology* 2006; 133 (Suppl.): S 81-86.
48. **Ralston KS, Petri WA Jr.** Tissue destruction and invasion by *Entamoeba histolytica*. *Trends Parasitol* 2011; 27: 253-262.
49. **Bethony JM, Cole RN, Guo X, Kamhawi S, Lightowlers MW, Loukas A, Petri W, Reed S, Valenzuela JG, Hotez PJ.** Vaccines to combat the neglected tropical diseases. *Immunol Rev* 2010; 239: 237-270.
50. **Guo X, Barroso L, Becker SM, Lyerly DM, Vedvick TS, Reed SG, Petri WA Jr, Houpt ER.** Protection against intestinal amebiasis by a recombinant vaccine is transferable by T cells and mediated by gamma interferon. *Infect Immun* 2009; 77: 3909-3918.
51. **Guo X, Barroso L, Lyerly DM, Petri WA Jr, Houpt ER.** CD4+ and CD8+ T cell- and IL-17-mediated protection against *Entamoeba histolytica* induced by a recombinant vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 772-777.
52. **Carrero JC, Contreras Rojas A, Sánchez-Hernández B, Petrosyan P, Bobes RJ, Ortiz-Ortiz L, Laelette JP.** Protection against murine intestinal amoebiasis induced by oral immunization with the 29kDa antigen of *Entamoeba histolytica* and cholera toxin. *Exp Parasitol* 2010; 126: 359-365.
53. **Lotter H, Russmann H, Heesemann J, Tannich E.** Attenuated recombinant *Yersinia* as live oral vaccine carrier to protect against amoebiasis. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 79-86.
54. **Meneses-Ruiz DM, Laelette JP, Aguilar-Díaz H, Hernández-Ruiz J, Luz-Madrígal A, Sampieri A, Vaca L, Carrero JC.** Mucosal delivery of ACNPV baculovirus driving expression of the

- 
- gal-lectin LC3 fragment confers protection against amoebic liver abscess in hamster. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1345-1356.
55. **Shoji I, Aizaki H, Tani H, Ishii K, Chiba T, Saito I, Miyamura T, Matsuura Y.** Efficient gene transfer into various mammalian cells, including non-hepatic cells, by bac-ulo virus vectors. *J Gen Virol* 1997; 78: 2657-2664.