



REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO
www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Amebiasis cutánea: Conceptos actuales

Cutaneous amebiasis: Current concepts

José Manuel Ríos-Yuil,¹ Patricia Mercadillo-Pérez,² Emma Yuil-de Ríos,³ Manuel Ríos-Castro.⁴

Resumen

La amebiasis cutánea es una enfermedad que raras veces es diagnosticada y tratada en etapas tempranas. Esto se debe a que, al ser una enfermedad poco frecuente, muchas veces el médico no la incluye en su diagnóstico diferencial. Es causada por la invasión de la piel por los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, y se presenta usualmente como úlceras dolorosas, de forma irregular, con bordes serpiginosos y fondo con tejido de granulación y tejido necrótico. Hay dos tipos principales según la forma de inoculación: primaria y secundaria. La amebiasis cutánea primaria es extremadamente rara, ocurre cuando la *E. histolytica* es directamente inoculada en zonas donde la barrera cutánea ha sido comprometida. La forma secundaria, que es la más frecuente, ocurre por la extensión de los trofozoítos a partir de un foco intestinal o extraintestinal adyacente. El diagnóstico se puede hacer mediante examen microscópico, cultivo, pruebas serológicas y por métodos moleculares o a través de la observación del trofozoito en las biopsias de la úlcera. El tratamiento debe incluir un amebicida tisular como el metronidazol, seguido por un amebicida luminal cuando el cuadro cutáneo esté asociado a infección intestinal.

Palabras clave: Amebiasis, piel, úlcera, *Entamoeba histolytica*, metronidazol, Panamá.

Abstract

Cutaneous amebiasis is a disease that is rarely diagnosed and treated at early stages because, since it's an uncommon illness, physicians usually don't include it among their differential diagnoses. It is caused when trophozoites of Entamoeba histolytica invade the skin and it usually presents as painful, irregular shaped ulcers with serpiginous borders and with granulation and necrotic tissue at the bottom. There are two types

- 1 Dermatólogo, Inmunólogo, Parasitólogo, Micólogo y Jefe de Residentes de Dermatopatología, Hospital General de México O.D., Caja de Seguro Social de Panamá.
- 2 Dermatóloga y Dermatopatóloga. Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México O.D., México D.F., México.
- 3 Dermatóloga. Policlínica San Fernando Norte y Caja de Seguro Social de Panamá. Delegada de Panamá ante el Colegio Iberolatinoamericano de Dermatología. Ciudad de Panamá, Panamá.
- 4 Dermatólogo. Policlínica San Fernando Norte y Caja de Seguro Social de Panamá. Ciudad de Panamá, Panamá.

Correspondencia: Dr. José Manuel Ríos Yúil. Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. C.P 06720. México D.F. México. *Correo electrónico:* dermpathgm@yahoo.com.mx

according to the route of inoculation: primary and secondary. Primary cutaneous amebiasis is extremely rare and occurs when *E. histolytica* is directly inoculated in areas where the skin barrier has been compromised. The secondary form, which is the most common, occurs when trophozoites extend directly from an adjacent intestinal or extraintestinal focus. Diagnosis can be made with microscopic examination, culture, serologic tests and molecular methods and through the observation of trophozoites in ulcer biopsies. Treatment most include a tissue amebicide like metronidazole followed by a luminal amebicide when skin disease is associated with intestinal infection.

Keywords: Amebiasis, skin, ulcer, *Entamoeba histolytica*, metronidazole, Panama.

Introducción

La amebiasis es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como la infección por *Entamoeba histolytica* independientemente de si hay o no sintomatología.^{1,2} La amebiasis afecta a alrededor de 50 millones de personas, causando entre 40 000 y 100 000 muertes cada año a nivel mundial. Es la tercera causa de muerte por enfermedades parasitarias, siendo sólo superada por la malaria y la schistosomiasis.³⁻⁶ Esta parasitosis tiene una distribución global, pero su prevalencia es mayor en los países con pobres condiciones sanitarias y socioeconómicas.¹ En estos países puede alcanzar prevalencias de hasta el 10% de la población, por lo que la disentería amebiana ha sido relacionada con un impacto negativo en el crecimiento de los niños.⁵ En los países desarrollados, la amebiasis es más común en inmigrantes, en pacientes que han viajado a zonas endémicas y en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).^{1,4}

La amebiasis cutánea también es causada por *E. histolytica* y más comúnmente, se produce cuando el parásito se propaga por contigüidad a la región perianal y genital. Se caracteriza clínicamente por úlceras destructivas, dolorosas, de evolución rápida, que pueden producir mutilación de las zonas afectadas.⁷ A pesar de que la amebiasis cutánea es una manifestación poco frecuente de la infección por *E. histolytica*, es factible que encontremos casos de amebiasis cutánea en la práctica clínica, si consideramos que la prevalencia de la infección por este parásito es alta en México y en los países latinoamericanos. Si el médico no es capaz de reconocer y tratar oportunamente

estos casos, ocurrirán graves consecuencias para el paciente. Para evitar esto, el objetivo de esta revisión es hacer una actualización en amebiasis con énfasis en la amebiasis cutánea.

El género *Entamoeba* y la *Entamoeba histolytica*

El género *Entamoeba* contiene muchas especies, seis de las cuales pueden residir en el lumen intestinal del ser humano: *E. histolytica*, *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. polecki*, *E. coli* y *E. hartmanni*. De estas, la *E. histolytica* es la única especie que ha sido asociada definitivamente con secuelas patológicas en el ser humano.^{5,8}

La *E. histolytica* y el cuadro clínico de amebiasis intestinal fueron descritos en 1875 por primera vez por Fedor Lösch en San Petersburgo, Rusia. Sin embargo, Fritz Schaudinn en 1903 fue el primero en acuñar la denominación actual de la especie. La *E. histolytica* es la especie definitivamente patógena para el ser humano, es la responsable de la disentería amebiana y de una amplia variedad de enfermedades invasivas como el absceso hepático amebiano (AHA), las infecciones del tracto respiratorio, la amebiasis cerebral, la genitourinaria y la cutánea.^{5,9}

La existencia de una especie no patógena de *E. histolytica*, la *E. dispar*, fue propuesta por primera vez por Emile Brumpt en 1925.^{1,2,5} Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se empezó a acumular evidencia de la existencia de dos especies distintas, gracias a la aparición de nuevas tecnologías como el análisis de isoenzimas.¹ Esto fue confirmado posteriormente con el desarrollo de las técnicas moleculares.⁴ En 1993 la *E. dispar* fue reconocida formalmente como

una especie distinta pero cercanamente relacionada a la *E. histolytica* debido a que, a pesar de ser morfológicamente idénticas, son distintas bioquímica y genéticamente.^{5,8} A pesar de que la *E. dispar* ha sido tradicionalmente considerada una especie comensal, ha habido reportes de síntomas intestinales en pacientes infectados por esta especie. Además, la *E. dispar* puede producir lesiones intestinales focales variables en animales y tiene la capacidad de destruir monocapas de células epiteliales *in vitro*. También hay alguna evidencia de que posterior a la infección por *E. dispar*, se producen cambios patológicos en algunos seres humanos.⁵

E. moshkovskii es otra especie del género *Entamoeba* que también es morfológicamente indistinguible de la *E. histolytica*. Esta ameba fue descrita en 1941 por primera vez por Tshalaia en un drenaje de Moscú, por lo que originalmente se le consideró una ameba de vida libre.^{1,2,5,8} Sin embargo, en la actualidad ha sido aislada de seres humanos en Norteamérica, Italia, Sudamérica, Bangladesh, India, Irán, Turquía y Australia.^{4,5} En 1961, se aisló una cepa similar a *E. histolytica* en un residente de Laredo, Texas que presentaba diarrea, pérdida de peso y dolor epigástrico. A este aislamiento se le denominó cepa Laredo de *E. histolytica*. Esta cepa se caracterizaba por crecer a temperatura ambiente, ser osmotolerante y resistente a emetina. Estas características las compartía con *E. moshkovskii* y eran distintas a las de *E. histolytica* y *E. dispar*. Los estudios moleculares posteriores confirmaron que la cepa Laredo de *E. histolytica* era realmente una cepa de *E. moshkovskii*. A esto se suman reportes provenientes de India y Bangladesh, en los cuales se ha demostrado el aislamiento en solitario de la *E. moshkovskii* en pacientes con síntomas gastrointestinales y diarrea.^{5,8} Estos hallazgos ponen en duda el papel de la *E. moshkovskii* como comensal, por lo que se necesitan más estudios para determinar su verdadero potencial patogénico en el ser humano.^{4,5}

Hasta hace unos años se consideraba que el 10% de la población mundial estaba infectada por *E. histolytica*. Sin embargo, con la aparición de los métodos de diagnóstico molecular, se ha confirmado que la mayor parte de estas infecciones son causadas por *E. dispar*.¹ De hecho, el 90% de los individuos asintomáticos se encuentran infectados por *E. dispar* y sólo el 10% por *E. histolytica*.⁸ De esto portadores asintomáticos de *E. histolytica*, sólo el 10% desarrolla enfermedad invasiva.^{4,8}

El ciclo de vida de *E. histolytica* comienza cuando los quistes infecciosos son ingeridos en alimentos

o agua contaminados con heces. Luego de la ingestión y pasaje a través del estómago, se produce la apertura del quiste en el intestino delgado con la liberación de ocho trofozoítos, y posterior migración de los mismos hacia el intestino grueso.^{1,4,6,10} Los trofozoítos colonizan la pared del colon al adherirse a la capa de moco a través de la lectina específica de galactosa/N-acetil-galactosamina (Gal/GalNAc), que se une a las mucinas colónicas.^{6,8} Los trofozoítos se multiplican por fisión binaria, algunos de ellos se enquistan a medida que avanzan a través del intestino grueso. Estos quistes son luego expulsados en las heces, permaneciendo viables en ambientes húmedos por semanas a meses hasta ingresar a un nuevo hospedero.^{1,2}

El trofozoito de *E. histolytica* mide 10–60 µm y se desplaza por medio de un pseudópodo largo. El núcleo ocupa aproximadamente una quinta parte de la célula, tiene un cariosoma central, lleva finos y uniformes gránulos de cromatina adosados sobre la porción interna de la membrana nuclear.⁷ Su genoma tiene alrededor de 24 millones de pares de bases distribuidos en 14 cromosomas, es funcionalmente tetraploide y tiene 38 000 genes activos.^{7,11} Los genes ribosómicos son cerca de 200 moléculas circulares extracromosómicas con 25 000 pares de bases de longitud. Los trofozoítos tienen la capacidad de fagocitar eritrocitos, leucocitos y bacterias.⁷ El quiste, que es la forma responsable de la transmisión, mide 10–25 µm, tiene cuatro núcleos y una pared gruesa de quitina que les permite resistir al ambiente ácido del estómago.^{6,7,10}

» Fisiopatología

Para que la *E. histolytica* cause enfermedad invasiva, debe realizar ciertas actividades celulares que se asocian a patogenicidad. Entre estas actividades podemos señalar: adhesión, efectos citopáticos, actividad citotóxica, inducción de apoptosis, fagocitosis de eritrocitos, actividad hemolítica, lisis de células, muerte de células dependiente de contacto, digestión intracelular de células, resistencia al complemento, entre otras.¹²

La enfermedad invasiva comienza con la adhesión del trofozoito a las células epiteliales, a través de moléculas de adhesión como la lectina Gal/GalNAc.^{7,13} Otras adhesinas importantes son la proteína de 200 kDa de la superficie celular, la adhesina de 112 kDa y el lipofosfoglicano de la superficie. La fagocitosis de las células del hospedero es regulada por adhesinas y por vías de señalización, que controlan la estructura del citoesqueleto y el tráfico de vesículas. Una cinaasa

transmembrana asociada al fagosoma se une a la fosfatidilserina de las células del hospedero, e inicia la fagocitosis de las mismas por parte de los trofozoítos.¹³ La ameba también causa daño dependiente de contacto y la lisis de las células epiteliales del hospedero. El amebaporo y la lectina Gal/GalNAc favorecen el proceso de lisis. Luego del contacto parásito-célula, el amebaporo favorece la activación de la caspasa 3 con la consecuente apoptosis de la célula.^{7,14} La ameba también secreta enzimas proteolíticas como: cisteína proteasa, collagenasa, hialuronidasa, N-acetil-glucosamina, fosfolipasa-A, proteinasas ácidas y neutras, amebapaína, cathepsina B, histolisina y hemolisina. Estas enzimas favorecen la lisis de las células y de la matriz extracelular facilitando la invasión de los tejidos por parte de la ameba.^{8,10,12,13} La llegada de los neutrófilos y otras células inflamatorias a la lesión contribuye aún más al daño tisular, debido a que la ameba por los mecanismos antes mencionados, es capaz de provocar la lisis de las células inflamatorias con la consecuente liberación de las enzimas lisosómicas de las mismas y la necrosis del tejido afectado.^{8,13}

► Respuesta inmune y los mecanismos de evasión del parásito

El cuadro clínico de la amebiasis depende de la interacción del parásito con factores del hospedero y factores ambientales.¹⁵ El hospedero se defiende del parásito a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

Entre los mecanismos no inmunológicos destaca la producción de mucina para generar una capa de moco protectora en el intestino, la motilidad intestinal y la presencia de la flora bacteriana del hospedero. Los mecanismos inmunológicos involucran tanto al sistema inmune innato como al adaptativo.¹⁶

Respuesta inmune innata

El sistema inmune innato es el primero en hacer frente a la invasión por los trofozoítos de *E. histolytica*. Luego de la penetración del epitelio, los trofozoítos entran en contacto con componentes plasmáticos del hospedero. Las vías clásica y alterna del complemento defienden al hospedero de la invasión por el parásito. La vía alterna del complemento es activada, al menos en parte, por el clivaje de C3 y C5 por la cisteína proteasa neutra de 56 kDa de la ameba. C3a y C5a son potentes agentes quimiotácticos, que favorecen el reclutamiento y activación de las células inflamatorias.¹⁶

La ameba cuenta con diversas estrategias para interferir con la actividad del sistema del complemento. La cisteína proteasa es capaz de degradar las anafilatoxinas C3a y C5a, mientras que la subunidad pesada de la lectina Gal/GalNAc impide el ensamblaje de C8 y C9 para la formación del complejo de ataque a la membrana, previniendo así la lisis del parásito mediada por complemento.^{7,16}

Una gama de células inflamatorias también participan en la respuesta inmune innata tales como neutrófilos, macrófagos, células NK y células NKT. Los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio que ha sido invadido por la ameba y probablemente son reclutados por la actividad quimiotáctica de un péptido de la membrana del parásito, por quimiocinas secretadas por las células epiteliales que han sido expuestas a *E. histolytica*, y por los fragmentos C5a y C3a que se han generado por la activación de la cascada del complemento. Los neutrófilos aumentan su actividad amebicida cuando son estimulados por interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lipopolisacárido (LPS) o antígenos amebianos. Estos neutrófilos activados liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) y péptidos antimicrobianos. A pesar de esto, los neutrófilos no logran eliminar la infección amebiana porque el parásito provoca la apoptosis y la lisis de los mismos. Además, al interferir con la actividad de la NADPH oxidasa, inhibe el estallido respiratorio de los neutrófilos reduciendo su exposición al estrés oxidativo.¹⁶ La peroxiredoxina, una proteína de 29 kDa de la superficie de la ameba, también le confiere resistencia a la acción de las ROS. De hecho, esta proteína se encuentra expresada en mayores concentraciones en las cepas patógenas de *E. histolytica*.^{12,15,16}

Los macrófagos reconocen diversos componentes de la superficie de los trofozoítos a través de los receptores tipo Toll (TLR) -2 y TLR-4.¹⁶ El lipopeptidofosfoglicano (LPPG) de la ameba es reconocido por los macrófagos a través de estos receptores. Esta interacción favorece la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la liberación de interleucina (IL)-8, IL-10, IL-12p40 y TNF- α .¹³ Los macrófagos también reconocen el ácido desoxirribonucleico (ADN) de *E. histolytica*, a través del TLR-9, esto favorece la producción de TNF- α . La lectina Gal/GalNAc también activa el NF- κ B y las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) en los macrófagos. Esto favorece el aumento de la expresión de varios genes, entre ellos el del TLR-2.^{13,16} Los macrófagos también producen óxido nítrico (NO), el cual ha demostrado

ser capaz de inhibir a las cisteína proteasas y a la alcohol deshidrogenasa 2 del parásito.¹⁶ A pesar de esto, la ameba también ha desarrollado mecanismos para combatir el ataque de los macrófagos. De hecho, *E. histolytica* es capaz de suprimir el estallido respiratorio de los macrófagos y de reducir su producción de NO.^{7,16} Esto último, lo logra al transformar la L-arginina, el sustrato para la síntesis del NO, en lornitina.¹⁶ También reduce la secreción de TNF- α y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, por los macrófagos.^{7,16} Adicionalmente, la *E. histolytica* produce directamente o induce a los macrófagos a producir prostaglandina E2 (PGE2). La PGE2 provoca un aumento en las concentraciones de AMP cíclico (cAMP) en los macrófagos lo que lleva a la activación de la vía de la proteína quinasa (PK)-A. Esto provoca la inhibición de la liberación de citocinas, del estallido respiratorio mediado por NADPH oxidasa y de la síntesis de NO por la vía de la PKC. La *E. histolytica* produce también el factor inhibitorio de la locomoción de los monocitos, un péptido soluble capaz de inhibir la producción de NO y de quimiocinas proinflamatorias por los leucocitos humanos.¹⁶

Las células NK y NKT activadas juegan un papel importante en la defensa del hospedero, mediante la producción de IFN- γ y de péptidos citolíticos. Un nivel mayor de citotoxicidad ha sido observado en las células NK de ratones infectados con cepas patógenas de amebas, con respecto a aquellos ratones infectados con cepas no patógenas.¹⁶ Las células NKT reconocen antígenos glicolipídicos a través del receptor no polimórfico CD1d. De hecho, en modelos murinos, cuando las células NKT son activadas por LPPG o alfa-galactosil-ceramida son capaces de inducir protección significativa contra la formación de AHA. El dominio de fosfatidilinositol del LPPG, a través de la activación simultánea de CD1d, de TLR-2 y de TLR-4, estimula la secreción de IFN- γ por las células NKT. Este IFN- γ refuerza la activación de los macrófagos y de las células del sistema inmune adaptativo, como los linfocitos T citotóxicos.¹³

En contraste con lo que antes se creía, las células epiteliales no actúan sólo como una barrera mecánica. Estas células parecen tener un rol activo en la defensa innata contra la invasión por *E. histolytica*. De hecho, el cocultivo de líneas de células epiteliales con trofozoítos de esta ameba, resulta en un aumento en la producción de TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por parte de las células epiteliales.¹⁶

Respuesta inmune adaptativa

Tanto la respuesta inmune humoral como la celular participan en la defensa del hospedero contra la invasión por *E. histolytica*. La producción de IgA secretora contra el dominio de reconocimiento de carbohidratos de la lectina Gal/GalNAc, se ha relacionado con protección contra la infección y el desarrollo de enfermedad. Los niños que forman estos anticuerpos tienen 85% menos reinfecciones, que aquellos niños que no poseen la IgA específica.^{7,16} En contraste, los anticuerpos IgA e IgG séricos contra la lectina no parecen conferir protección.¹⁶ También se ha detectado la producción de anticuerpos anti-LPPG, confirmando la teoría de que esta molécula es capaz de activar tanto al sistema inmune innato como al adaptativo.¹³ A pesar de esto, la *E. histolytica* ha desarrollado mecanismos para evadir la respuesta inmune mediada por anticuerpos. Entre estos podemos mencionar el *capping*, un mecanismo de evasión inmunológica a través del cual los receptores de la superficie del parásito, que han sido reconocidos por anticuerpos del hospedero son polarizados hacia el extremo posterior del mismo y eliminados de la superficie. Esto es logrado a través de la actividad de la proteasa romboidal 1, una enzima amebiana que es capaz de cortar proteínas integrales en su dominio transmembrana. Se ha demostrado que la proteasa romboidal 1 es capaz de cortar la subunidad pesada de la lectina Gal/GalNAc, y que esta se moviliza hacia la zona de la membrana celular en la que se han agrupado los receptores durante el proceso de *capping*.^{10,11}

Una respuesta inmune efectiva contra *E. histolytica* requiere de la activación de células T específicas, lo que conduce a la producción de las citocinas apropiadas y a citotoxicidad directa sobre la ameba.¹⁶ Para esto, las células T deben interactuar con las células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas son activadas por la lectina Gal/GalNAc, lo que provoca un aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80, CD86 y CD40 y de moléculas del CMH-II. También la lectina favorece la producción de citocinas de tipo Th1 como la IL-12 y el TNF- α . Esto le permite a las células dendríticas estimular con mayor facilidad a las células T colaboradoras de tipo 1 (Th1). 11 Además, los macrófagos y las células dendríticas internalizan el LPPG, lo que favorece su activación, el aumento en la expresión de las moléculas coestimuladoras antes mencionadas y la producción de TNF α , IL-8 e IL-12.¹³ El LPPG internalizado podría ser también cargado en moléculas

del CMH y presentado a las células T, para inducir una respuesta inmune específica contra este antígeno amebiano.¹¹ Por el contrario, la respuesta Th2 ha sido relacionada con la infiltración y activación de los mastocitos en la lesión y la progresión de la enfermedad. La *E. histolytica* también combate la respuesta inmune mediada por células. Esto lo hace al inducir un cambio en la respuesta inmune desde un fenotipo Th1 hacia un fenotipo Th2, mediante la estimulación de la producción de citocinas Th2 y la supresión de citocinas Th1 por un mecanismo no muy bien conocido.¹⁶ Además la *E. histolytica*, a través de una proteína de superficie rica en serina, es capaz de fagocitar a las células apoptóticas con el fin de evitar que el hospedero genere una respuesta inflamatoria ante la acumulación de células muertas.¹¹

La amebiasis cutánea

La mayoría de los infectados por *E. histolytica* son portadores asintomáticos. Sin embargo, en algunos pacientes se produce enfermedad invasiva. El órgano principalmente afectado por la amebiasis invasiva es el intestino grueso, siendo la disentería o colitis amebiana la manifestación más común. Esta se caracteriza por una historia de varias semanas de dolor abdominal asociado a diarrea con moco y sangre. La fiebre ocurre en menos del 40% de los pacientes. Entre las complicaciones de esta forma clínica destacan el megacolon tóxico, la colitis fulminante necrotizante, el ameboma y las fístulas rectovaginales. En otros pacientes el cuadro se hace crónico y se denomina colitis crónica no disintérica.^{1,2,4,8,14} A partir del foco intestinal, la enfermedad se puede diseminar por contigüidad o por vía hematógena a otros órganos o tejidos. A esta forma se le denomina amebiasis extra-intestinal y los órganos más afectados son el hígado (AHA), la pleura, el pericardio, el cerebro, el tracto genitourinario y la piel.^{2,4,5,8,14}

La amebiasis cutánea se define como el daño causado a la piel y al tejido blando subyacente por los trofozoítos de *E. histolytica*.^{10,17} Es poco frecuente y su prevalencia se estima entre el 0.03% y el 0.07%.¹⁷ En México, era más frecuente entre 1960 y 1980, cuando su incidencia estimada era de un enfermo entre cada 300 pacientes dermatológicos (niños y adultos), que acudían al Hospital General de México.¹⁰ La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y es más común en adultos.¹⁷ Existen dos tipos de amebiasis cutánea según la ruta que siguieron los trofozoítos para llegar a la piel: la primaria y la secundaria. La amebiasis

secundaria es la forma más común y se produce por la extensión, por contigüidad de los trofozoítos desde el intestino a la piel perianal, o a la piel que se encuentra alrededor de fístulas, orificios de colostomía, orificios de drenaje de abscesos hepáticos o de una incisión de laparotomía, en la cual se manipuló un intestino infectado. Por este mismo mecanismo puede ocurrir afección del pene en HSH. La amebiasis primaria es una forma extremadamente rara de afección cutánea, en la cual la piel es afectada directamente sin que haya un foco intestinal o hepático. Probablemente, el parásito es inoculado en la piel a través del rascado con dedos contaminados debido a pobres condiciones sanitarias.^{18,19} La amebiasis cutánea se caracteriza por ser un proceso rápidamente destructivo, en el que se forman úlceras muy dolorosas con actividad variable en las diferentes zonas del borde. Esto provoca que el borde se torne irregular, debido a la diferente velocidad de destrucción y regeneración del tejido. Las úlceras suelen tener bordes elevados, engrosados y socavados que están rodeados por un halo eritematoso, que cambia gradualmente de color rojo oscuro al color normal de la piel. Además el fondo de la úlcera está formado por abundante tejido de granulación, cubierto de material necrótico y de exudado hemopurulento.^{17,19,20}

La piel de la región anogenital es la más frecuentemente afectada, especialmente en los niños, debido al contacto prolongado con el material fecal infectado que se encuentra en el pañal.¹⁸ Entre las condiciones que pueden favorecer la aparición de amebiasis perianal podemos mencionar: desnutrición, diabetes mellitus, mala higiene local, infecciones crónicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y colitis amebiana tratada de manera inadecuada.¹⁷ Cuando la disentería es intensa, se generan lesiones perianales ulcerosas, de forma irregular, con bordes serpiginosos, cortados a pico y eritematosos. La base de la úlcera suele tener tejido de granulación, con zonas necróticas y hemorrágicas. Es frecuente la sobreinfección bacteriana con la consecuente producción de olor fétido. Estas úlceras son muy dolorosas y en ocasiones, obligan al enfermo a estar en cuclillas.^{14,18} Las niñas suelen presentar afección vulvoperineal con úlceras de bordes infiltrados, y fondo necrótico con un exudado serosanguinolento. En las mujeres, las lesiones en orden de frecuencia son en la vagina, la vulva, el cuello uterino, los parametrios y el endometrio. Los síntomas más frecuentes son el sangrado, la leucorrea fétida, el dolor abdominal y las úlceras genitales. Como se mencionó antes, en los varones puede

haber afección del pene cuando hay antecedentes de coito anal. Esta afección se caracteriza por la aparición de una úlcera dolorosa, profunda, con exudado purulento o serosanguinolento, que afecta al glande o al prepucio. Esta lesión evoluciona rápidamente y es mutilante, si no es tratada a tiempo. Se han reportado casos de amebiasis cutánea en otras áreas de la superficie corporal.^{14,18,21}

» Métodos diagnósticos

El método tradicional para el diagnóstico de amebiasis es el examen microscópico de las heces, para buscar quistes o trofozoítos. Este examen se hace en fresco, mediante el método de concentración y a través de las técnicas de tinción permanente (hematoxilina férrica o tricómico).^{1,4,5} Como la expulsión de microorganismos es intermitente, se recomienda el examen de tres muestras tomadas en días distintos, en un lapso de 10 días. Si la muestra no puede ser examinada en fresco en los 15 minutos siguientes a su obtención, debe ser preservada con un fijador para su posterior examen.^{1,5} También se le puede hacer examen directo al microscopio en platina caliente, al exudado purulento de la úlcera cutánea con el fin de encontrar los trofozoítos móviles.¹⁷ Las técnicas microscópicas tienen la desventaja de tener sensibilidades y especificidades que no superan el 80%.⁵ De hecho, en un estudio se demostró que el examen en fresco tiene una sensibilidad que no supera el 10%. Otra de las desventajas es el no poder diferenciar entre *E. histolytica*, *E. dispar* y *E. moshkovskii*.^{1,2,4,8} Por eso la OMS recomienda que el diagnóstico microscópico se emita como complejo *E. histolytica/E. dispar/E. moshkovskii* y que sólo sea utilizado para el diagnóstico de amebiasis, en aquellos países que no cuenten con los recursos necesarios para la utilización de pruebas que permitan la diferenciación de estas especies.¹

El cultivo es una técnica engorrosa que sólo tiene una sensibilidad de alrededor del 50%, por lo que su uso está limitado a laboratorios de investigación parasitológica.^{4,14} Puede realizarse en medios xénicos (difásicos o monofásicos) y en medios axénicos. A partir del cultivo, se puede realizar el análisis de isoenzimas. Este análisis permite la diferenciación entre *E. histolytica*, *E. dispar* y *E. moshkovskii*, sin embargo, ha sido superado por las técnicas moleculares.⁵

El diagnóstico también se puede hacer por la identificación de los trofozoítos en la biopsia de la úlcera.^{1,17} La biopsia suele presentar necrosis y es caso infiltrado inflamatorio. La observación de los

trofozoítos puede ser facilitada mediante tinciones, puesto que estos se tiñen intensamente con los métodos de ácido periódico de Schiff y de Gomori-metnamina de plata.⁷ Suelen tener forma esférica u oval, con un solo núcleo y muchas veces tienen eritrocitos fagocitados en su citoplasma.¹⁹

De la misma forma, existen pruebas serológicas que permiten la detección de anticuerpos específicos en suero.¹ Entre estas pruebas podemos mencionar: hemaglutinación indirecta, aglutinación en látex, inmunolectroforesis, contrainmunolectroforesis, inmunodifusión, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA).⁵ Entre estas pruebas, el ELISA es la prueba más utilizada en la práctica clínica.^{1,2} Se ha demostrado que estas pruebas tienen sensibilidades y especificidades de alrededor del 95%, en pacientes con AHA.^{3,4} Diversos investigadores han diseñado pruebas de ELISA para detectar antígenos de *E. histolytica* en heces, alcanzando sensibilidades de 80% a 99% y especificidades de 86% a 98%. Algunas de estas pruebas son capaces de distinguir entre *E. histolytica*, *E. dispar* y *E. moshkovskii*.^{1,4,5}

Las pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa y sus variantes, son las que presentan la mayor sensibilidad (80-100%) y especificidad (100%) y nos permiten distinguir entre *E. histolytica*, *E. dispar* y *E. moshkovskii*. No obstante, su elevado costo y complejidad técnica todavía limitan su utilización a laboratorios de investigación.^{1,4,5,7,14}

» Tratamiento

Debido al pequeño pero sustancial riesgo de progresión a enfermedad invasiva, y al potencial que existe para transmitir la infección a otros, la OMS y la OPS recomiendan tratar a todos los pacientes en los que se haya demostrado la presencia de *E. histolytica*, sin importar los síntomas.^{1,4} Es por esto que el diagnóstico específico de la infección amebiana cobra más importancia, ya que no se recomienda el tratamiento de pacientes asintomáticos que estén eliminando quistes que sean compatibles con *E. histolytica* exclusivamente por los hallazgos morfológicos. Esto se debe a que la mayoría de estos pacientes tienen realmente infección por *E. dispar*.¹ El tratamiento indiscriminado de todos los pasadores asintomáticos de quistes ha provocado un aumento en las concentraciones inhibitorias mínimas de los agentes antiamebianos. Esto aumenta el riesgo de que surja resistencia en el futuro contra estos medicamentos, lo que provocaría un grave

problema de salud pública, debido a que no se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevo amebicidas.^{5,22} En el caso de la amebiasis cutánea, la presencia de trofozoítos en la úlcera es indicación suficiente para el inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la baja incidencia de esta patología, no se han hecho grandes estudios controlados para establecer guías específicas sobre su tratamiento.¹ No se debe olvidar que, además del tratamiento medicamentoso, el paciente debe recibir educación sobre las medidas de higiene que debe tener luego de la evacuación, y sobre el manejo correcto de los alimentos.¹⁷ En el caso de las formas que han sido transmitidas por contacto sexual, especialmente en el grupo de los HSH, la educación es de suma importancia porque se ha demostrado que la mayoría de las recaídas en este grupo poblacional, no ocurren por falla del tratamiento inicial, sino por reinfección debido a prácticas sexuales sin protección.²³

Existen varios tipos de amebicidas según el lugar donde actúan preferentemente. Los amebicidas lumbinales actúan sobre las formas del parásito que se encuentran dentro del lumen intestinal.¹ Entre ellos destacan la paromomicina, el furoato de diloxanida y la quinifamida.¹⁷ Los amebicidas tisulares actúan principalmente sobre los parásitos que están invadiendo los tejidos, pero sus concentraciones en el lumen del colon suelen ser muy bajas. Los principales representantes de este grupo son los 5-nitroimidazoles, siendo el metronidazol el más frecuentemente utilizado.¹ Como el metronidazol tiene pobre actividad amebicida luminal, el tratamiento de los pacientes con enfermedad invasiva con este medicamento debe ser seguido por un curso de tratamiento con un amebicida luminal, para eliminar completamente la infección del lumen intestinal y evitar la recaída.^{2,4,13,19} Generalmente, el esquema utilizado es metronidazol 750-800 mg (30 mg/Kg/día sin exceder los 2 g/día) tres veces al día por seis a 10 días, seguido de paromomicina 500 mg (30 mg/Kg/día) tres veces al día por siete días.^{1,4,7,14,20,23,24} A pesar de esto, es importante destacar que el esquema debe ser ajustado a cada caso particular y que en ocasiones, la afección es tan severa que requiere tratamiento endovenoso.⁷ Se ha reportado una rápida resolución de las úlceras cutáneas luego del tratamiento amebicida.¹⁹ Otro medicamento que ha demostrado tener muy buena acción tanto tisular como luminal, es la nitazoxanida.^{1,13} Se han reportado tasas de curación superiores al 90%, por lo que este parece ser un tratamiento muy promisorio.²⁴ No se debe olvidar que la sobreinfección bacteriana es

frecuente, por lo que ésta debe ser tratada con el régimen antibiótico apropiado.²⁰

En la actualidad se están haciendo esfuerzos para desarrollar una vacuna contra la infección por *E. histolytica*. Para lograr una vacuna efectiva, esta debe ser capaz de estimular tanto al sistema inmune innato como al sistema inmune adaptativo.¹¹ Esto se ha logrado con una vacuna que combina el ADN del trofozoíto con la lectina Gal/GalNAc, y también con otra en la que se utiliza el LPPG.^{11,13} Estas vacunas están siendo estudiadas en animales y los resultados son esperanzadores.¹¹

Conclusión

La amebiasis cutánea se presenta usualmente como úlceras dolorosas que pueden llegar a ser mutilantes, si el diagnóstico y el tratamiento no se hacen de manera oportuna. El diagnóstico se logra primordialmente mediante la observación del trofozoíto en las biopsias de la úlcera. También se puede hacer a través de pruebas para detectar antígenos o anticuerpos o mediante pruebas moleculares. Es importante señalar que las úlceras cutáneas responden rápidamente al tratamiento con un amebicida tisular. Por estas razones, sobre todo cuando el paciente vive o ha viajado a una zona endémica, los médicos deben tener un alto grado de sospecha que les permita hacer un diagnóstico precoz y establecer un tratamiento temprano, para evitar que el paciente sufra graves secuelas físicas y emocionales.

Referencias

1. Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008;83:154-159.
2. Ximénez C, Morán P, Rojas L, et al. Novelities on amoebiasis: a neglected tropical disease. J Glob Infect Dis 2011;3:166-174.
3. James R, Barratt J, Marriott D, et al. Seroprevalence of *Entamoeba histolytica* infection among men who have sex with men in Sydney, Australia. Am J Trop Med Hyg 2010;83:914-916.
4. van Hal SJ, Stark DJ, Fotedar R, et al. Amoebiasis: current status in Australia. Med J Aust 2007;186:412-416.
5. Fotedar R, Stark D, Beebe N, et al. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. Clin Microbiol Rev 2007;20:511-532.
6. Singh U, Ehrenkaufer GM. Recent insights into *Entamoeba* development: identification of transcriptional networks associated with stage conversion. Int J Parasitol 2009;39:41-47.
7. Carrada T. Amebiasis cutánea: parasitosis emergente y letal. Piel 2005;20:28-34.
8. Tengku SA, Norhayati M. Public health and clinical importance of amoebiasis in Malaysia: A review. Trop Biomed 2011;28:194-222.
9. Ximénez C, Cerritos R, Rojas L, et al. Human amoebiasis: breaking the paradigm? Int J Environ Res Public Health 2010;7:1105-1120.
10. Magaña ML, Fernández-Díez J, Magaña M. Cutaneous amoebiasis in pediatrics. Arch Dermatol 2008;144:1369-1372.
11. Baxt LA, Singh U. New insights into *Entamoeba histolytica* pathogenesis. Curr Opin Infect Dis 2008;21:489-494.
12. Anaya-Velázquez F, Padilla-Vaca F. Virulence of *Entamoeba histolytica*: a challenge for human health research. Future Microbiol 2011;6:255-258.
13. Wong-Baeza I, Alcántara-Hernández M, Mancilla-Herrera I, et al. The role of lipopeptidophosphoglycan in the immune response to *Entamoeba histolytica*. J Biomed Biotechnol 2010;254521.
14. Munive M, Rojas M. Amebiasis intestinal y cutánea. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica 2008;LXV:153-157.

15. Gilchrist CA, Petri WA Jr. Using differential gene expression to study *Entamoeba histolytica* pathogenesis. Trends Parasitol 2009;25:124-131.
16. Guo X, Houpt E, Petri WA Jr. Crosstalk at the initial encounter: interplay between host defense and ameba survival strategies. Curr Opin Immunol 2007;19:376-384.
17. Medina-Murillo GR, Rodríguez-Wong U. Amibiasis cutánea perianal. Informe de dos casos. Rev Gastroenterol Mex 2011;76:60-63.
18. Al-Daraji WI, Husain EA, Robson A. Primary cutaneous amebiasis with a fatal outcome. Am J Dermatopathol 2008;30:398-400.
19. Lin M, Giusto D, Jakate S, et al. A man with a chronic painful perianal ulcer. Clin Infect Dis 2008;46:637-639.
20. Bumb RA, Mehta RD. Amoebiasis cutis in HIV positive patient. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006;72:224-226.
21. Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. Sex Transm Infect 2004;80:12-17.
22. Bansal D, Malla N, Mahajan RC. Drug resistance in amoebiasis. Indian J Med Res 2006;123:115-118.
23. Watanabe K, Gatanaga H, Escueta-de Cadiz A, et al. Amebiasis in HIV-1 infected Japanese men: clinical features and response to therapy. PLoS Negl Trop Dis 2011;5:e1318.
24. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561-83.