

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Cabello-Vilchez AM. Naegleria fowleri en Centro y Sudamérica: ¿La ameba come-cerebro está en el Perú?. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 21 de agosto de 2023 [citado 21 de agosto de 2023];16(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1888](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1888)

Recibido / 27/02/2023

Aceptado / 25/03/2023

Publicación en Línea / 21/08/2023



## ***Naegleria fowleri* en Centro y Sudamérica: ¿La ameba come-cerebro está en el Perú?**

### ***Naegleria fowleri* in Central and South America: The brain-eating amoeba is it in Peru?**

Alfonso Martín Cabello-Vílchez\*. <sup>1,2,a</sup>

1 Laboratorio de Protozoarios y Endosimbiontes Patógenos. Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt” IMT-AvH, Universidad Peruana Cayetano Heredia., Lima, Perú.  
2 Laboratorio de Genómica de Protistas Patógenos, Centro de Investigación en Biodiversidad para la Salud, Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú

a. Tecnólogo Médico, Master en Biomedicina, Doctor en Ciencias Bio-farmacéuticas

#### **Correspondencia:**

**Dr. A. Martín Cabello-Vílchez TM, MSc, PharmD, PhD**

T. +51-1 917206988 cell.

E-mail: [amcabello\\_v@yahoo.com](mailto:amcabello_v@yahoo.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2284-6042>

#### **Contribución de autoría**

**AMCV:** conceptualización del estudio, diseño de la metodología y conducción la investigación, analizo los datos, redacto el borrador inicial, y redacto y reviso la versión final. Gestionó y suministró los recursos para la investigación. Gestionó las actividades de la investigación. Asumen la responsabilidad por el artículo.

#### **Declaración de transparencia.**

Yo, Alfonso Martín Cabello-Vílchez único autor del presente artículo titulado: *Naegleria fowleri* en Centro y Sudamérica: ¿La ameba come-cerebro está en el Perú? Garantizo la precisión, transparencia y honestidad de los datos y la información contenida en mi estudio; que ninguna información relevante ha sido omitida.

#### **Financiamiento**

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

#### **Agradecimientos**

Yo, AMCV expreso mi más profundo agradecimiento a la **Lic. Sheril. I. Ramos-Alcatara** por el apoyo con el manuscrito. Deseo agradecer a los clínicos y científicos que gentilmente proporcionaron sus resúmenes y presentaciones en los congresos, especialmente al **Dr. Rubén Santiago Nicholls**. Mi agradecimiento al **Dr. Ferry Siemensma** por la cortesía de la figura N°1. Yo, AMCV agradezco a mi hija amada **Paula Belén Illary** por estar mi lado siempre. Finalmente deseo dedicar este trabajo de revisión a la memoria de mi gran amigo **Lic. Ronald G. Núñez Ato** y a todos los niños fallecidos por este patógeno.

### **Conflicto de intereses**

El Autor declaran no tener ningún conflicto de interés

### **RESUMEN:**

Las amebas de vida libre (AVL) son entidades microbianas que son capaces de producir enfermedad en humanos y animales. *Naegleria fowleri* es una de las tres amebas patógenas a humanos, ésta se ha identificado en el continente sudamericano. Perú ha reportado solo un caso el 2015, este caso no ha sido publicado, solo notificado al ministerio de salud. Es el caso de una niña menor de 11 años y se infectó en Piura, costa norte del Perú. Los pacientes fallecen al cabo de 5-7 días, es decir, es un curso agudo. Los países latinos como: Argentina, Brasil, Venezuela y Colombia describen 1, 5, 7 y 6 casos respectivamente. En esta revisión describiremos varios aspectos de esta ameba. La morfología, ecología, patología, epidemiología, clásico, los medios de cultivo adecuados y diagnósticos microbiológicos y moleculares. Además, de la relación con el fenómeno “El niño” y la aparición de casos de meningitis.

**Palabra clave:** *Naegleria fowleri*, Líquido Cefalorraquídeo, Meningitis, meningoencefalitis amebiana primaria

## **ABSTRACT:**

Free-living amoebae (FLA) are microbial entities that are capable of causing disease in humans and animals. *Naegleria fowleri* is one of the three free-living amoebae that are pathogenic to humans; it has been identified in the South American continent. Peru has reported only one case in 2015. This case has not been published, only notified to the Ministry of Health. The girl under 11 years old and was infected in Piura, north coast of Peru. Patients die after 5-7 days, that is, it is an acute course. Latin countries such as Argentina, Brazil, Venezuela and Colombia describe 1, 5, 7 and 6 cases respectively. In this review, we will describe various aspects of this amoeba. Morphology, ecology, pathology, epidemiology, adequate culture media, and microbiological and molecular diagnoses. In addition, the relationship with the phenomenon “El Niño” and the appearance of cases of meningitis.

**Keywords:** *Naegleria fowleri*, *Cerebrospinal fluid*, *Meningitis*, *primary amebic meningoencephalitis*.

## **INTRODUCTION**

*Naegleria fowleri* es conocida coloquialmente como la "ameba come cerebros". La ameba tiene acceso al humano por las fosas nasales, llega al neuroepitelio olfatorio, atraviesa la placa cribosa o hueso etmoides hasta llegar al Sistema Nervio Central (SNC), específicamente a los bulbos olfatorios (ubicados en la cara inferior de los lóbulos anteriores del cerebro). Los pacientes presentan signos y síntomas como: fiebre elevada, dolor de cabeza intenso, vómitos en proyectil, fotofobia, convulsiones, finalmente el paciente entra en coma y fallece. Una vez invadido el tejido cerebral se secretan fuertes cantidades de proteasas y estas inflaman las meninges y destruyen con múltiples hemorragias el tejido cerebral. El tratamiento para estos casos ha sido casi siempre infructuosos debido al cuadro clínico, el cual es agudo y suele confundirse con infecciones virales o bacterianas y cuando se revela la verdadera etiología parasitaria en paciente ya entra en coma y muere. Además, los esquemas de tratamiento no están aún estandarizados debido al bajo número de estudios y al bajo número de casos a nivel mundial. A pesar que muchas veces se trata a tiempo al paciente, los pacientes fallecen irremediamente. Recientemente se ha incluido la miltefosina como tratamiento anti-amebiano y existen algunos casos que han sobrevivido.

El género *Naegleria*, perteneciente al *phylum Percolozoa*, que técnicamente no está clasificada como verdadera ameba, sino como un amebo-flagelado que cambia de forma <sup>(1)</sup>. Esta es una ameba de vida libre y es un eucarionte, el cual fue nombrado después de que Malcolm Fowler quien fuera el que describió el primer caso en Australia de Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP) producido por *N. fowleri* <sup>(2)</sup>. Estas amebas pertenecen al

Phylum: Percolozoa; Class: Heterolobosea; Order: Schizopyrenida; Family: Vahlkampfiidae; Genus: *Naegleria*; Species: *N. fowleri*.

Estos protistas son aerobios, mitocondriales, bi-flagelados o múlti-flagelados, mononuclear y son alrededor de medio centenar de especies <sup>(1,3,4)</sup>.

Existen cuatro síndromes clínicos causados por las AVL que afectan al hombre: 1) *Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP)*; 2) *Encefalitis Granulomatosa Amebiana (EGA)*; 3) *Enfermedad Granulomatosa Amebiana Diseminada (EGAD)*, y 4) *Queratitis Amebiana (QA)*. MAP es causada por *Naegleria fowleri*. Esta ameba se desplaza muy rápido y crece impresionantemente rápido en número, lo que le permite invadir el tejido cerebral y destruirlo siendo una entidad microbiana extremadamente asesina.

Las otras tres entidades clínicas son causadas por *Acanthamoeba T-4* principalmente y otros genotipos de menor frecuencia. EGA también puede ser causada por *Balamuthia mandrillaris* y finalmente la queratitis por *Acanthamoeba sp* (algunos genotipos).

Los seres humanos se infectan con estas amebas de vida libre en eventos fortuitos. Los humanos invaden ciertos cuerpos de agua, donde habitan estas amebas. *Naegleria fowleri* parasita a individuos aparentemente saludables como los niños o jóvenes y es la causante de *meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)*, que se caracteriza por su rápida evolución y súbita muerte. Las personas inmunocompetentes y/o inmunodeficientes infectadas suelen sucumbir a esta infección en más del 90% <sup>(5)</sup>.

La casuística de *meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)* por *Naegleria fowleri* es de alrededor de 440 casos a nivel mundial <sup>(31)</sup>. A pesar de ello sigue siendo una enfermedad rara, pero con una mortandad de 95-99%. Se han documentado 143 casos de EE. UU, 19 en Australia, 17 casos en Pakistán, 16 casos en República Checa, 16 de India, 9 en México, 9 en New Zelandia,

7 en Venezuela, 5 casos en Tailandia y Bélgica, 4 en Nigeria, 3 casos en Costa Rica, 2 en Reino Unido, y 1 caso en Namibia, Irán, New Guinea, Argentina y South África and Madagascar. A nivel latinoamericano el número es muchísimo menor, alrededor de 26 casos en centro y Sudamérica. En Perú hay un único caso en el 2015 sin tipificación molecular. En todos los casos latinoamericanos han sido fatales.

En Centro y Sudamérica la enfermedad está infravalorada y esta pobremente descrita, algunos países han reportado casos de **MAP**. Sin embargo, en ciertos casos se describe la supervivencia de los pacientes y en otras la muerte fue súbita. Yo creo que algunos de estos pacientes han sido infectados por estructuras compatibles con *Naeglerias sp*, es decir infectados por otras *Naeglerias sp*. y no necesariamente por *N. fowleri*. Revisaremos en entre otras cosas la hipótesis: *Meningoencefalitis amebiana primaria por Naeglerias no fowleri MAPnF*.

Existen varios elementos a considerar: 1.-La descripción morfológica del trofozoíto no se ajusta al morfotipo de *Naegleria sp*. 2.- El tiempo de enfermedad es muy amplio para *Naegleria fowleri*, alrededor de 14-23 días. 3.- Existe la posibilidad que el cuadro clínico que mato al paciente haya sido otra especie de ameba catalogada como: tipo de ameba, No -*Acanthamoeba*, no-*Naegleria fowleri*. Sin embargo, esto plantea otra pregunta ¿habrá sido *Naegleria itálica* y/o *N. australiensis* el causante de estas muertes?

Este trabajo de revisión se realizó con el objetivo de proveer una visión general de los aspectos morfológicos, clínico-patológicos-epidemiológicos y las posibilidades diagnósticas empleando técnicas moleculares más eficaces frente al meningoencefalitis amebiana primaria, además de plantear la posibilidad de que otras *Naeglerias sp* podrían causar muerte en humanos.

## **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

Se realizó una búsqueda de información en artículos científicos en la base de datos de Scielo, *Google Scholar*®, *PubMed* y las citas relacionadas por el programa en *PubMed Central*, además de literatura antigua y tesis en la base de datos de varios países centroamericanos, caribeños, libros, capítulo de libro y reportes en congresos. Entre los últimos años de búsqueda del año 2015 al 2021 que comprendió datos recientes al desarrollo de la presente investigación.

Se recompilo casos clínicos de todos los países latinoamericanos. Además, se ha empleado los datos del *Oceanic Niño Index* (ONI) y *Multivariate ENSO Index* (MEI) de la NOAA de EEUU y Australia para realizar el análisis de datos y cruzar con la serie de casos de *Naegleria* en EEUU

(6,7). Se consultó a la Oficina General de Tecnologías de la Información del ministerio de Salud de Perú (MINSA) y múltiples artículos en base de datos de Scielo. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda bibliográfica ('meningitis'/exp OR 'meningoencefalitis' OR 'encefalitis') AND ('Naegleria'/exp OR '*Naegleria fowleri*' OR 'amebas de vida libre' OR 'free living amoeba') AND ('ameba come cerebro'/exp OR 'brain-eating amoeba' OR 'brain-eating amoeba Peru' OR 'brain-eating amoeba sudamerica' OR 'PAM' OR 'PAM sudamerica' OR 'ENSO' OR 'El Niño' OR 'La Niña' OR "tratamiento" OR therapy). Se incluyeron artículos publicados en idiomas inglés y castellano, y en un caso en alemán que se refirieran a los informes clínicos en la región latinoamericana, pruebas de diagnóstico microbiológico y molecular y finalmente artículos sobre los posibles tratamientos que se conocen actualmente. Los criterios de exclusión fueron: *website* de clínicas, *website* sin referencias, guías de práctica clínica, cartas al editor, tesis, periódicos, conferencias, noticias, comentarios y editoriales. Los criterios de inclusión considerados para los artículos fue que guardaran relación directa con el objetivo de la investigación, es decir, data morfológica, fisiología celular, casos clínicos estudios ambientales

Puesto que hay muchas páginas web que no dan información real, no se fijó una fecha límite para inicio de la búsqueda y se decidió incluir todos los estudios disponibles. La búsqueda arrojó cerca de 200 resultados, pero solo utilizamos 129. Se encontraron el 50 % en Pubmed y el otro 48 % en Scielo, el 2 % corresponde a los trabajos de F. Page.

### **MORFOLOGÍA DE LAS HETEROLOBOSEAS: *Naegleria* y *Vahlkampfia***

Las Heteroloboseas son un pequeño grupo de amebas, amebo-flagelados y flagelados (140 especies descritas). Dado que las amebas heteroloboseas recuerdan mucho a las lobosas amebas desnudas de Amoebozoa, estas fueron tratados durante mucho tiempo como miembros de Rhizopoda (8). La clase Heterolobosea fue establecida en 1985 por Page y Blanton (9) al unirlas a Schizopyrenida unicelular con Acrasida que forman Cuerpos multicelulares. Más tarde, se sugirió que las Heteroloboseas podría estar relacionado con Euglenozoa (p. Ej., Trypanosoma, Euglena) en lugar de otras amebas (10,11).

Actualmente, las Heteroloboseas están agrupadas junto con las Euglenozoa, Jakobida, Parabasalia, Fornicata, Preaxostyla, Malawimonas y Tsukubamonas dentro del supergrupo eucariota Excavata (12-16). Los organismos "excavate" se definieron originalmente sobre la base

de la estructura del sistema flagelar y el surco de alimentación ventral (14,17). Sin embargo, las Heteroloboseas han perdido algunas de estas estructuras (14).

El más importante taxón de las heteroloboseas es el género *Naegleria*, dentro del género esta *N. fowleri* es cual es un parásito que afecta a los humanos (18) y *N. gruberi* es un organismo modelo en la investigación del ensamblaje del aparato flagelar (19).

Class 1. Heterolobosea Page & Blanton, 1985 (20)

- Order 1. Schizopyrenida Singh, 1952
  - Family 1. Vahlkampfiidae Jollos, 1917; Zulueta, 1917
    - *Adelphamoeba*, *Heteramoeba*, *Naegleria*, *Paratetramitus*, *Pseudovahlkampfi*, *Tetramastigamoeba*, *Tetramitus*, *Vahlkampfi*, *Willaertia*

Por lo general, estas amebas poseen pseudópodos eruptivos, pero con fase ciliada alterna, que a menudo no se alimenta; muchas de estas especies carecen de la fase ciliada, mientras que otras carecen de la fase ameboide; las células ciliadas generalmente con dos o cuatro cilios; si son capaces de alimentarse, utilizan normalmente un citostoma en forma de surco; mitosis cerrada con huso interno; crestas mitocondriales aplanadas, a menudo discoideas; no se observaron dictiosomas discretos. Apomorfia: pseudópodos eruptivos, no son homólogos a los pseudópodos eruptivos en amebozoos.

Características de las amoebae heteroloboseas:

- \*Comúnmente cilíndrico y monopodial, rara vez aplanado
- \*Generalmente marcadamente eruptivo
- \*Con una longitud de hasta 65  $\mu\text{m}$  (rara vez más), pero generalmente más pequeña
- \*Algunos sub-pseudópodos finos y cortos
- \*Generalmente uninucleado
- \*Etapas flageladas en muchos taxones
- \*Formadores de quistes, algunos formadores de esporas;
- \*Crestas mitocondriales discoideas





Figura N° 1: (A) *Naegleria* sp; (B) *Vahlkampfia* sp; (C) *Stachyamoeba lipophora*, Cortesía del **Dr. Ferry Siemensma** (4).

En general, cualquier ameba limax eruptiva sin una forma aplanada alternativamente debe considerarse una probable vahlkampfia. Las amebas del genero vahlkampfia generalmente se mueven más rápidamente y son en promedio más gruesas (media  $L / B < 3$ ) que otras amebas limax pequeñas. Las formas ameboides de los diferentes géneros son muy similares, algunas especies pueden ser más irregulares que otras, por ejemplo, las naegleria a veces se ramifican temporalmente cuando no son muy activas. Las vahlkampfias pueden arrastrar varios filamentos uroidales formados por adhesión. Las especies de varios géneros tienen una fuerte tendencia a los núcleos muy numerosos. Todos los vahlkampfiidas conocidos de agua dulce y suelo forman quistes, aunque la capacidad de enquistarse a veces se reduce después de años en cultivo, especialmente en el género *Vahlkampfia*. Todas las especies sin estadios flagelados conocidos se clasifican en el género *Vahlkampfia*. Los estadios flagelados siempre se forman por transformación de los estadios ameboides; los quistes siempre dan lugar a trofozoítos, hasta donde se conoce, aunque estas pueden luego transformarse en flagelados. (4,20)

La mayoría de los heteroloboseas son unicelulares y uninucleados, aunque varias especies son multinucleadas al menos en parte de su ciclo de vida, por ejemplo, *Stephanopogon spp.*, *Gruberella flavescens*.

El género *Vahlkampfia*: son heteroloboseas ameboides sin etapa flagelada descrita en el ciclo de vida. Los quistes con o sin capa gelatinosa. Solo se ha informado de una especie que tiene poros. Para determinar las especies es necesario cultivar estas amebas. Pero debido a que Heteroloboseas puede tener una etapa ameboides y / o flagelada y / o enquistada en su ciclo de vida, la determinación de estas amebas es muy difícil. Dependiendo de las condiciones de cultivo

utilizadas, los aislados pueden no mostrar todas las etapas. Los cultivos más antiguos con frecuencia pierden su capacidad para formar flagelados o quiste.

Ciclo de vida de *N. fowleri*. El ciclo de vida típico de las Heteroloboseas presenta tres formas según su etapa y esta consiste en ameboide, flagelado y etapa de reposo (un quiste). Sin embargo, se desconocen una o dos etapas y presumiblemente se han reducido en muchos taxones.

El género **Naegleria** presenta trofozoítos que miden aproximadamente 13  $\mu\text{m}$  y seudópodos redondeados. El protista puede desarrollar flagelos que han sido denominado lobopodios, y presenta un citoplasma con gránulos, vacuolas, mitocondrias y lisosomas, así como un núcleo con gránulos de cromatina y nucléolo esférico (21)

*N. fowleri* tiene tres estadios en su ciclo biológico: trofozoíto, quiste y temporalmente flagelado, a diferencia de los otros géneros *Acanthamoeba* y *Balamuthia*. Los trofozoítos corresponden a estructuras ameboideas que en preparaciones frescas miden 10 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro mayor, tienen un abundante citoplasma vacuolado o granular, y un gran núcleo central, claro y redondo con un nucléolo esférico y refringente; el movimiento, se realiza a través de seudópodos redondeados o lobopodios, de tamaño variable. Los quistes aproximadamente de 10  $\mu\text{m}$  son redondos o estrellados con pared delgada. La única especie aislada en humanos hasta el momento es *Naegleria fowleri*, que tiene como característica principal su habilidad para transformarse en forma bi-flagelar.

La infectividad se produce primero a través de la unión a la mucosa nasal, se desplaza por el nervio olfatorio y a través de la lámina cribosa (más porosa en niños y adultos jóvenes), llega a los bulbos olfativos en el SNC (5)

## **ECOLOGÍA Y FUENTES AMBIENTALES**

La ecología de las amebas es en realidad el estudio de dos hábitat, el suelo y el agua. Los dos hábitat no son mutuamente exclusivos y no existe barreras entre ellos.

El agua es esencial para los amebo-flagelados, puesto que necesitan un ambiente fluido para desplazarse. La suficiente agua en el suelo, permite la desflagelación y desplazamiento de los protistas. Sin embargo, se ha descrito *Naeglerias* en múltiples ambientes en todo el mundo, inclusive en aguas frías de la Antártida y el Ártico.

Naeglerias en el ecosistema. Los miembros del género *Naegleria* se distribuyen por todo el mundo, se han aislado del suelo húmedo y el agua (22) y también se han aislado de lagos, arroyos, balnearios de agua dulce y caliente, piscinas climatizadas, pero no cloradas, aguas termales, piscinas de hidroterapia y remediación, acuarios, alcantarillado e incluso las fosas nasales y la garganta de personas sanas (23). Esta ameba también se ha aislado de varios animales, incluyendo reptiles, anfibios y peces (24,25).

La distribución vertical de *N. fowleri* en los lagos se ha correlacionado con la presencia de cianobacterias y eubacterias; por lo tanto, es posible que la función natural del género *Naegleria* es regular ciertos grupos de poblaciones bacterianas. La distribución de *Naegleria* se ha asociado con las concentraciones de manganeso y hierro en la columna de agua. *N. fowleri* es termófilo y puede sobrevivir a temperaturas muy altas de hasta 45 °C (26-28).

Se ha demostrado que las *Naeglerias* proliferan en aguas cálidas, como las de recreación por lo que en los meses de verano se incrementa su aislamiento, pero también se incrementan los casos de meningitis por *Naegleria fowleri* (29). Los informes anuales del CDC demuestran la frecuencia de casos letales en EE. UU (30). Los casos son probablemente el resultado del cambio climático (31). Por lo tanto, el medio ambiente impacta en la distribución, abundancia y el ciclo de vida de *N. fowleri*, que tiene implicaciones para la salud pública.

- *Naegleria sp.* en el Ártico/ Antártida

Las *Naeglerias* aisladas en zonas frías y muy frías del planeta no constituyen un problema de salud, muchas de estas *Naeglerias* crecen a temperaturas de 2°C y otras muy pocas a 30° después de muchos pases en medios de cultivo *in vitro*. (32, 33)

- *Naegleria sp.* en Sudamérica

No se dispone de ninguna cepa aislada de Sudamérica hasta el momento. Sin embargo, se tiene datos de aislamiento ambiental en casi toda Sudamérica. Desde Piscinas de hoteles hasta charcos y lagunas en la costa norte de Perú. (34).

## **PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA**

*Naegleria fowleri*, es un patógeno de distribución mundial, es el agente causante de meningoencefalitis amebiana primaria (MAP ó PAM en inglés). Es quizás uno de los patógenos

más desalentadores conocidos por la medicina en el mundo, aunque las infecciones siguen siendo raras 1 en 100 millones de posibilidades de contraer la enfermedad.

La tasa de mortalidad sigue siendo muy alta (>90 %) y aproximadamente el 3.6% de los pacientes han sobrevivido. Existen pocas opciones de tratamiento disponibles. MAP es considerado un problema serio en el mundo para la salud pública. (35,36).

La infección por AVL se diferencia de otras patologías por su baja frecuencia y alta mortalidad, algunas cepas son muy virulentas, existen errores de diagnóstico debido principalmente a la agudeza del cuadro clínico, falta de experiencia de los laboratorios en el reconocimiento morfológico e identificación y no existe métodos de diagnóstico rápido. La suspicacia del clínico y la experiencia previa del laboratorio podría dar un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno. Los casos se suelen ubicar en zonas cálidas y/o aguas cálidas por encima de 80°F / 26°C. Las especies patógenas son termo-tolerantes, pero no todas las especies termo tolerantes son patógenas.

Meningoencefalitis amebiana primaria (MAP). Los pacientes son generalmente jóvenes, con buena salud, de manera súbita presentan cefalea frontal bi-temporal intensa, fiebre alta de 38.2 a 40 °C asociada a rinitis, síntomas respiratorios, vómito en proyectil, rigidez de nuca, cambio en el comportamiento, somnolencia, letargia, irritabilidad, obnubilaciones y tendencia progresiva al coma. El período de incubación se calcula entre 4 y 7 días (5,21). Los signos y síntomas de las meningitis causadas por bacterias son muy semejantes a los producidos por *N. fowleri*. Se presenta paro cardiorrespiratorio y edema pulmonar.

### **PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR *NAEGLERIA FOWLERI*.**

El neuro-epitelio olfatorio es la ruta de invasión para MAP causado por *Naegleria fowleri*. Se inicia con la destrucción de la mucosa olfatoria y el bulbo olfatorio desencadenando una necrosis hemorrágica la cual se observa en la materia gris y blanca, con un infiltrado consistente y abundante en polimorfo-nucleares leucocitarios, eosinófilos y pocos macrófagos. Estas son las

características histopatológicas típicas descritas. El periodo de incubación debe ser alrededor de 2-3 días, aunque se han reportado 7 a 15 días, posiblemente esté relacionado a los genotipos.

- **Signos y Síntomas.**

MAP es una enfermedad con un inicio abrupto y de curso fulminante. Los primeros síntomas están asociados a severa irritación meníngea y consiste en dolor de cabeza muy intenso, rigidez de nuca, fiebre 39-40°C y vómitos. Faringitis o síntomas de obstrucción, descargas nasal son menos frecuentes. El dolor de cabeza, vómitos y fiebre son más persistentes los primeros días (del segundo al cuarto día), somnolencia, confusión, rigidez de nuca se van presentando al pasar las horas y días. Las convulsiones podrían o no aparecer, el deterioro continuara hasta llegar a coma profundo y muerte.

## **EPIDEMIOLOGÍA DE MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA**

En 1957, se reportó el primer caso de encefalitis por amebas de vida libre en Perú (37). Dos años después (38) demostró el potencial patógeno de *Acanthamoeba* en modelo animal. En 1965 Fowler y Carter reportaron el primer caso de meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) en Australia, causada por amebas del género *Naegleria* (39). MAP se ha descrito en la literatura médica desde entonces. EE. UU ha reportado 154 casos de los que sólo cuatro (2.27%) pacientes han sobrevivido a la infección. (40, 41). Perú, solo ha registrado de 1 caso.

## **CASOS EN LATINOAMÉRICA**

### **Centro américa y El caribe**

#### **México**

Se ha registrado en México alrededor de 33 casos de MAP, de ellos 23 en Mexicali, los restantes en Sonora, Monterrey, Huetamo (Michuacán) y Tamaulipas (42)

#### **Cuba**

García-Tijera et al.,1978 (43) describe un caso de MAP muy particular en donde concluyen que la infección se debió a *N. fowleri* y se basa en que el enfermo se recupera con anfotericina B, pero los síntomas aparecen a los 5 días con dolores musculares, e hiperestesia en miembros inferiores y abdomen que no coinciden con ninguna de las literaturas revisadas, plantea 22 días

de curso de la enfermedad que según otros autores, el cuadro solo puede durar alrededor de 5 a 7 días, además no menciona haber realizado ningún aislamiento a partir del LCR.

Sotolongo (44) hizo una revisión sobre meningoencefalitis provocadas por amebas de vida libre, y reporta su observación al microscopio óptico (MO) de una ameba en un líquido cefalorraquídeo, la cual realizaba un movimiento rectilíneo y tenía forma de lágrima, por lo que la considera como *Naegleria* sp.

Para el 2004, Cubero-Menéndez y Cubero-Rego (45) describen el caso letal de una meningoencefalitis amebiana primaria por *Naegleria fowleri* en un niño de 8 años, con antecedentes de inmersión en un embalse de agua dulce 52hrs antes.

Finalmente, Sierra CL., 2011(46), partiendo de una muestra inicial de 1, 488 muestras de LCR procedentes de pacientes con meningoencefalitis clínicamente establecidas, 64 muestras de LCR seleccionadas al azar a partir de las 173 que presentaron las características de transparencia y negatividad a bacterias, requisitos iniciales en búsqueda de amebas de vida libre. De estos 64 LCR, 2 resultaron positivos a amebas de vida libre, compatibles con *Naegleria fowleri*. El caso N°1 es un niño de 4 años que sobrevivió a meningoencefalitis y el caso N°2 un varón de 59 años que falleció. Este número de casos significa una casuística de 3.125%

### **Puerto Rico**

Se ha descrito un único caso por Fiol et al., 1983 (47). No se dispone del artículo, al parecer está perdido.

### **Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Honduras**

No existe reportes de MAP en estos países. Únicamente existen algunos estudios ambientales (48,49)

### **Costa Rica**

Durante el 2020, se presentaron 3 casos de MAP diagnosticados en Costa Rica. Los casos fueron presentados en un joven de 15 años (caso 1), un niño de 5 años (caso 2) y de 1 año de edad (caso 3). De diferentes provincias del país. Los casos 1 y 3 fallecieron desafortunadamente (50)

### **Sudamérica**

#### **Brasil**

Ha sido uno de los primeros países latinoamericanos en reportar casos de meningoencefalitis por *Naegleria fowleri* en humanos, fueron notificados por Campos en 1977 y por Salles-Gomes en

1978 (51,52). La ameba del paciente fue aislada del LCR y de la laguna donde nado (51,53). Cinco casos de PAM se han reportado en Brasil, dos en Sao Paulo (53; 51), dos en Ceará (54) y uno en Río de Janeiro (55). Solo en este último caso *N. fowleri* fue identificado en secciones de tejido cerebral por métodos inmunológicos (56).

### **Colombia**

Se han presentado varios casos de MAP, de los cuales tres han sido bien documentados. Existen otros reportes clínicos, pero, sin embargo, se cuestiona que hayan sido causados por *Naegleria fowleri*. El Paciente de 54 meses (4.5 años) de edad, de sexo masculino procedente de Bello (Antioquia), con historia de cefalea frontal, vomito, anorexia, y adinamia, de ocho días de evolución. Observaron la presencia de una ameba de vida libre en el LCR. Su tercera hospitalización ocurre 14 días más tarde, el paciente entra en compromiso respiratorio y fallece (57)

El 23 febrero del 2002 se presentó un caso de una niña de 9 años residente en el municipio de Ricaurte, Cundinamarca, hospitalizada el 27 de febrero por un cuadro febril, cefalea, vomito en proyectil y alteración del estado de la conciencia, somnolencia e irritabilidad, de 24 horas de evolución. El 4 día realiza paro cardíaco y fallece (58)

Martínez et al., 1992 (59), Se describen un caso fatal de meningoencefalitis amebiana primaria tratado en el Hospital de San José, Santa Fe de Bogotá. La paciente presentaba un cuadro clínico impreciso sugestivo de una meningitis bacteriana, sin respuesta al tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Se observan en el LCR (SNC) amebas de vida libre. No se dispone más información de este artículo.

Vélez y col., 2013 (60) de Medellín-Colombia, reporto el caso de un paciente de 14 años proveniente de Apartadó, remitido al Hospital Pablo Tobón Uribe presentando un cuadro febril agudo asociado a deterioro rápido del estado de conciencia, con antecedentes de haber nadado en un charco de agua. El paciente falleció a los 5 días de haberse expuesto a la fuente de agua.

### **Venezuela**

El primer caso venezolano de MAP fue descrito por Brass K en 1972 (61), el caso fue publicado en alemán, con lo que la comunidad científica y médica de Sudamérica no se dio por enterada. Venezuela tiene 7 casos registrados (62-65).

Rodríguez et al., 1998 describe otro caso de Meningitis amebiana primaria en Venezuela. Varón de 16 años, previamente sano, que ingresó en el hospital por presentar cefalea frontal intensa, fiebre, náuseas, vómitos e irritabilidad durante dos días. En el tiempo que permaneció hospitalizado presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas y alteración del estado de consciencia; el estudio en fresco del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló pleocitosis, con predominio marcado de polimorfonucleares, presencia de cinco trofozoítos amebianos por campo. Estudios con técnicas de inmunofluorescencia indirecta permitieron identificar al agente etiológico como *Naegleria fowleri* (66). Para el 2006, Petit et al., reportan 2 casos, un niño de 10 años de edad procedente de zona rural, el niño falleció 72 horas después del ingreso. El otro caso fue un varón de 23 años procedente de zona rural, su deterioro fue progresivo hasta coma, taquicardia y paro respiratorio y muerte, falleció 40 horas después de su ingreso (63). Cermeño et al., 2006 reporta el caso de una niña de 8 años quien vivía en zona rural en el estado de Anzoátegui de Venezuela. Desafortunadamente la niña murió a las 24 horas de la admisión (64). Caruzo y Cardozo., 2008 describen un caso más MAP en un varón de 33 años de edad. El paciente había estado nadando 8 días antes de los síntomas en un lago. El paciente falleció 3 días después de presentar los síntomas (62). Muy recientemente Wagner et al., 2017 describe el penoso caso de un niño de 4 meses de edad que se infectó por *Naegleria fowleri* por ser bañado con el agua del tanque de agua de su casa. El diagnóstico fue desafortunadamente post mortem (65)

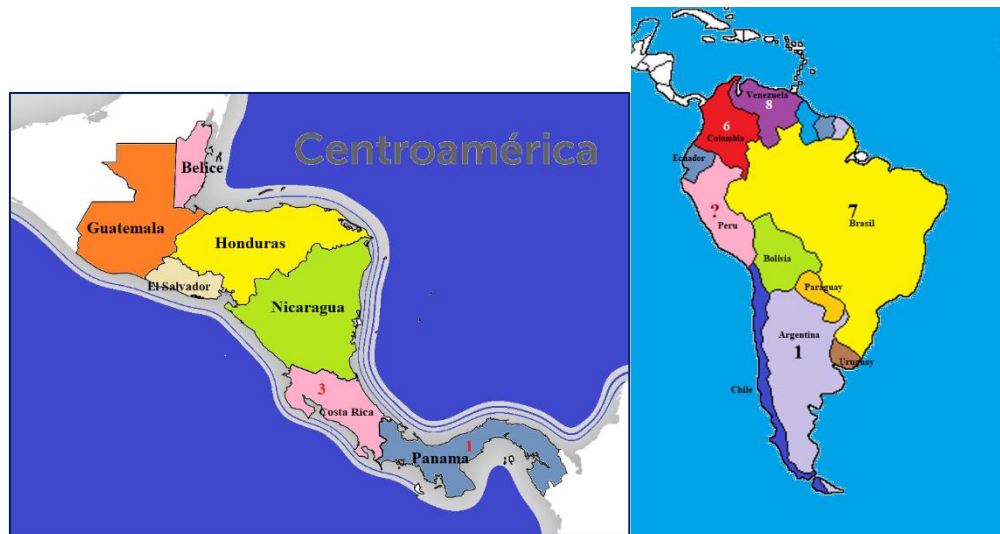
### **Argentina**

Campana et al., 2017 presento el primer caso de *Naegleria fowleri* en Argentina (Ciudad de Junín, General Arenas, Buenos Aires) en febrero del 2017: Un niño de 8 años de edad que se había bañado en la Laguna Mar Chiquita, próxima a la localidad de Vedia días antes de presentar los síntomas. Desafortunadamente el niño falleció. El estudio preliminar se presentó en el congreso latinoamericano de parasitología llevado a cabo en Chile 2017 (67)

### **Ecuador, Chile, Bolivia, Paraguay, Uruguay y las Guayanas**

No existe reportes de MAP.





**Figura N° 2:** Distribución de casos reportados en latino américa de PAM por *Naegleria fowleri*.

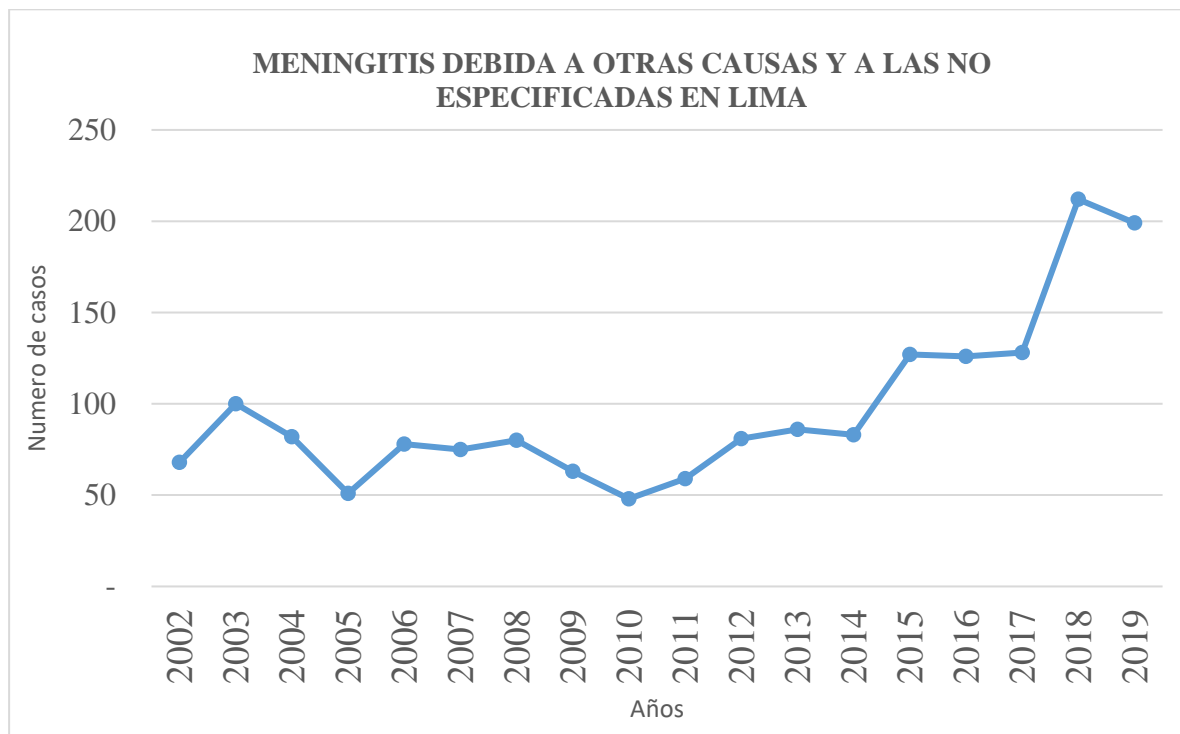
### ¿*Naegleria fowleri* en Perú?

En el 2008 Pamela Figueroa presento su tesis de licenciatura titulada: *Aislamiento, identificación y patogenicidad de amebas de vida libre (avl) en piscinas de los hoteles del distrito de Mancora-Piura diciembre 2006 - febrero 2007 (34)*. En aquel trabajo se pone de manifiesto la presencia de *Naeglerias sp* que mataron a los ratones en 3 días. Desafortunadamente no disponía de pruebas moleculares para establecer *Naegleria fowleri*, sin embargo, la evidencia morfológica y patogénica sugiere la presencia de esta ameba. Aunque aún existe la posibilidad de ser *Naegleria australiensis* o *N. Italica*, solo esta última ha sido descrita en Perú en los Pantanos de Villa aislada por AMCV pero publicada por De Jonckheere el 2005 (68).

Recientemente se ha registrado un único caso de Naegleriosis por el ministerio de salud del Perú el 2015, pero no ha sido publicado. Sin embargo, esta registrado en la lista de enfermedades de notificación. Este es el caso de una niña menor de 11 años infectada en la costa norte, Piura. El segundo caso de *Naegleria sp* se publicó el 2022, es el caso de un niño de 8 años, infectado en una piscina al sur de la ciudad de Lima, al parecer no sería *N. fowleri*, si no otra especie (72).

En Perú los casos de MAP por *Naegleria fowleri*, son muy escasos o no existen, probablemente sea porque no se está buscando activamente, los pacientes fallecen muy rápidamente. Los clínicos suelen sospechar de otros patógenos y rara vez se piensa en un diagnóstico MAP. Los pacientes fallecen por un cuadro de meningoencefalitis sin que se identifique el agente etiológico

(meningoencefalitis de origen desconocido). No hay cultura de necropsias en Perú. El primer obstáculo es que los familiares se oponen y el segundo, es que a los patólogos no se les retribuye financieramente por su acto médico. Por lo tanto, existe las condiciones idóneas para el desconocimiento sea permanente de ciertas enfermedades y su casuística (datos sin publicar por expertos).



**Figura N°3:** Tasa de casos de meningitis sin que se halla establecido el agente causal en todos estos pacientes. No necesariamente todos han fallecidos. Fuente: Ministerio de Salud del Perú 2012 y 2020

En la figura N°3, podemos observamos casos de meningitis no especificados, información proporcionado por el MINSA a nuestra solicitud. El gran número de casos registrados en Lima puede deberse a que los pacientes provienen de otras provincias y son remitidos a Lima. Una vez en Lima son tratados sin éxito y fallecen. Desafortunadamente nuestras leyes no apoyan directamente a los clínicos para ejecutar las necropsias y eso impide enormemente la obtención de información clínica y epidemiológica que es necesaria para implementar programas de vigilancia en el Perú.

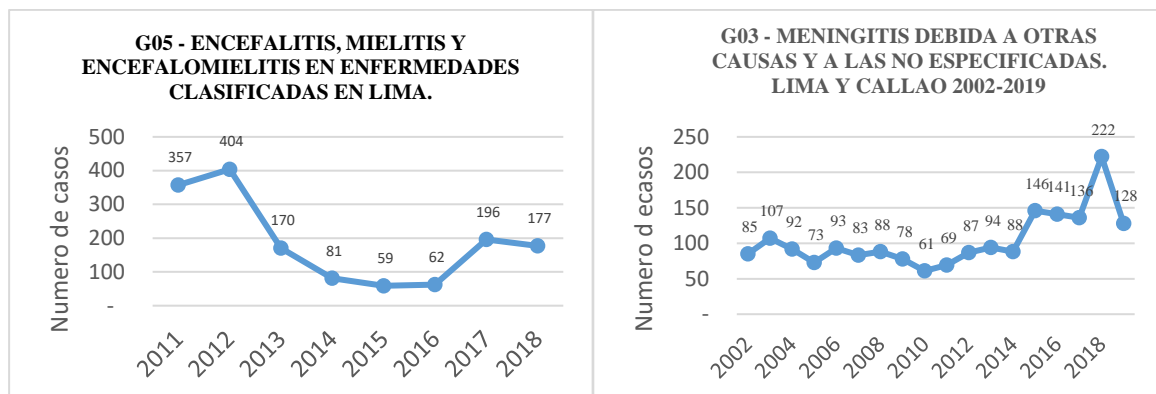


Figura N°4: **G05**, Encefalitis, mielitis y encefalomiélitis en enfermedades clasificadas en otra parte. G05.2 Encefalitis, mielitis y encefalomiélitis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otra parte. Dentro de esta clasificación está el código: **Naegleriasis (B60.2†)**. **G03**: Meningitis debida a otras causas y a las no especificadas. Se observa un incremento a partir del 2015. Fuente: Ministerio de Salud del Perú 2012 y 2020

Vemos en los cuadros generados por los datos proporcionados por el MINSA que el número de casos de meningitis se ha incrementado a partir del 2014-2015. El rango de edades es de 0 años a 60. No tenemos una idea clara de porque se presenta este incremento.

Debo comentar que no hay pruebas de laboratorio clínicos para el diagnóstico de *Naeglerias fowleri* excepto el examen directo del LCR. Sin embargo, si se sospecha de *Naegleria fowleri* este protista se puede cultivar en agar no nutritivo y realizar la prueba de desflagelación evidenciando *Naegleria fowleri* a partir de LCR. No se suele sospechar de este protista, por ende, no podría ser registrado rápidamente y podría fácilmente estar dentro de G03 o G05 (G05.2 específicamente). En ambos casos el número de casos de meningitis se han incrementado peligrosamente en Perú. Por lo tanto, es muy probable que algunos casos estén relacionados a infecciones por este parásito y otros desconocidos.

### Asociación entre El Niño y meningitis por amebas de vida libre

#### Geografía y clima de la costa de Perú.

- **Desierto costero**

Desde la frontera sur entre Ecuador y Perú hasta el norte de Chile, la costa oeste de América del Sur tiene uno de los climas más secos del planeta. Esta región es seca por tres razones: (1) los

Andes bloquean los vientos lluviosos de la cuenca del Amazonas; (2) las masas de aire que se mueven hacia la costa suelen estar fuera del sistema de alta presión del Pacífico Sur y producen poca lluvia; y (3) el agua fría que fluye hacia el norte frente a la costa (la Corriente del Perú, también conocida como la Corriente de Humboldt) aporta poca humedad a las masas de aire de la superficie. Sin embargo, este no es un desierto caluroso; Las temperaturas medias de la Costa oscilan entre 66 °F (19 °C) en invierno y 72 °F (22 °C) en verano. A pesar de su sequedad, algunas partes de la Costa reciben suficiente humedad de las nieblas invernales (localmente conocidas como garúa) para mantener algo de vegetación.

- **El Niño.** *El Niño-Oscilación del Sur (ENOS)*

La variación más severa en los patrones climáticos peruanos ocurre de manera irregular, a intervalos de aproximadamente una década. Este cambio, generalmente es llamado **El Niño** (“*El Niño Jesús*”), porque generalmente comienza alrededor de la época navideña, es solo una pequeña parte de lo que se conoce como; La Oscilación del Sur, una inversión pan-Pacífico de las condiciones atmosféricas y marinas. Aunque las causas de este fenómeno no se comprenden completamente, los efectos en el Perú son bastante claros: (1) el agua caliente reemplaza al agua fría de la corriente del Perú; (2) fuertes lluvias caen en el desierto de la costa norte principalmente; y (3) la sequía ocurre en las tierras altas del sur. Las ocurrencias son y serán graves de “El Niño”, como las que ocurrieron en 1925, 1982–83 y 1997–98, causan desastres ecológicos, incluida la pérdida generalizada de aves y peces y daños tremendos a la infraestructura moderna, como carreteras, canales y agricultura (69)

“El Niño” en términos de oceanografía y climatología es la aparición anómala, cada pocos años, de condiciones oceánicas inusualmente cálidas a lo largo de la costa tropical occidental de América del Sur.

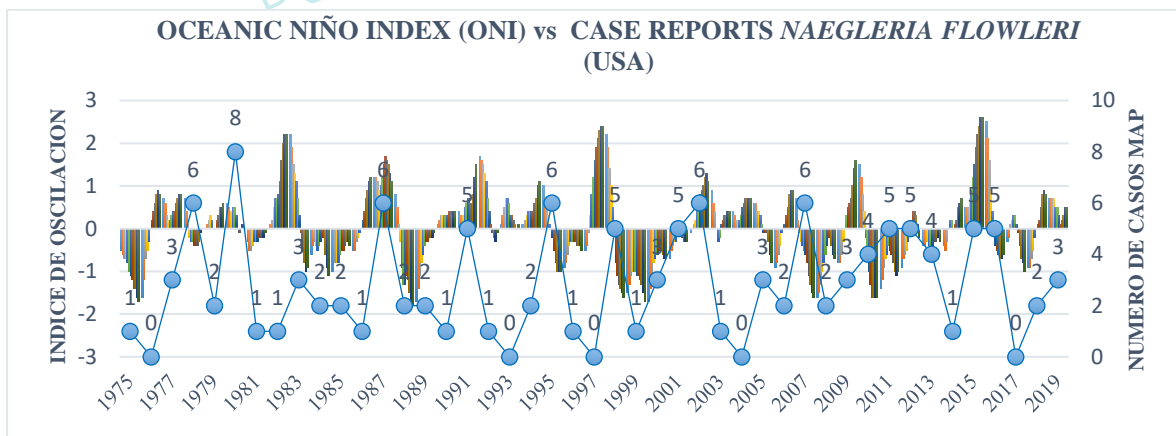
El **Índice del Niño Oceánico (ONI)**. Es una medida de la desviación de la temperatura normal de la superficie del mar en el Océano Pacífico centro-este, es el medio estándar por el cual se determina, mide y pronostica cada episodio de “El Niño”. Es el promedio móvil de tres meses de las anomalías de la temperatura superficial del mar estimadas a partir del producto ERSST.v5 SST en la región Niño 3.4 (5°N-5°S, 120°-170°W), basado en periodos base de 30 años y que se actualizan cada 5 años. Los episodios de “El Niño” están indicados por aumentos de la

temperatura de la superficie del mar de más de 0,5 °C (0,9 °F) durante al menos cinco temporadas sucesivas de tres meses superpuestas.

El **Índice de Oscilación Sur (SOI)**. Es una medida de las fluctuaciones a gran escala en la presión del aire que ocurren entre el Pacífico tropical occidental y oriental (es decir, el estado de Oscilación Sur) durante los episodios de El Niño y La Niña. Tradicionalmente, este índice se ha calculado en función de las diferencias en la anomalía de la presión del aire entre Tahití y Darwin, Australia. En general, las series de tiempo suavizadas del SOI se corresponden muy bien con los cambios en las temperaturas del océano en el Pacífico tropical oriental. La fase negativa del SOI representa una presión de aire por debajo de lo normal en Tahití y una presión de aire por encima de lo normal en Darwin. Los períodos prolongados de valores de SOI negativos coinciden con aguas oceánicas anormalmente cálidas en todo el Pacífico tropical oriental típico de los episodios de El Niño. Los períodos prolongados de valores positivos de SOI coinciden con aguas oceánicas anormalmente frías en el Pacífico tropical oriental típico de los episodios de La Niña.

La serie de tiempo del SOI y las temperaturas de la superficie del mar en el Pacífico ecuatorial oriental indica que el ciclo *El Niño-Oscilación del Sur* (ENOS) tiene un período promedio de aproximadamente cuatro años, aunque en el registro histórico el período ha variado entre dos y siete años.

Yo he llevado a cabo el cruce de datos del ONI vs casos de *Naegleria fowleri* en EE. UU, puesto que posee una serie completa y disponible en su *website* del CDC.



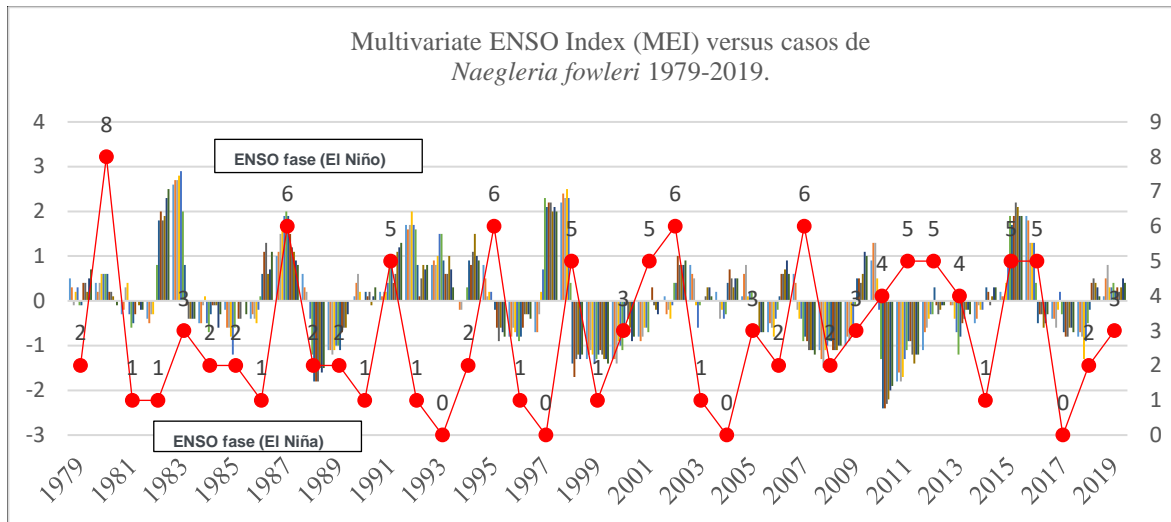


Figura N °5: Oceanic Niño index (ONI) versus la serie de casos *Naegleria fowleri*, publicada por el CDC. La grafica muestra una aparente coincidencia con el periodo de “El Niño” y siempre por encima de 4 casos (41,70). Multivariate ENSO Index (MEI) versus el número de casos de *Naegleria fowleri*. Fuente de datos (41,71).

En la figura 5 intentamos mostrar la relación entre el ENSO y los casos de encefalitis /meningitis por *Naegleria fowleri* registrado por EE.UU. Es sabido que estos microorganismos responden al cambio de temperatura. La proliferación de la microbiota está condicionada por la distribución y disponibilidad de materia orgánica. Esta materia orgánica la cual permite la proliferación de bacterias entre otros microorganismos. Esta materia orgánica, proporciona una carga microbiana que constituye el alimento de los protistas, además, aumento de la temperatura es otro factor abiótico que favorece en el crecimiento microbiano. Este incremento de microorganismos proporciona una mayor probabilidad en la interacción entre el humano y los protistas.

Sin embargo, el número de casos reportados permanecen sub-diagnosticados. He realizado el análisis de los datos del ONI y los casos en EE. UU dando una correlación de *Pearson* de  $r=0.07666$ . Puesto que este valor es muy pequeño interpretamos  $r_s$  como indicativo de una muy pequeña correlación positiva entre el número de casos y el ONI. Esto estaría condicionado por el bajo número de casos registrados solo en EE. UU y no en el resto del mundo.

- **El Niño y Encefalitis por Amebas de Vida Libre en el Perú.**

“El Niño” es un fenómeno climático que ocurre de forma cíclica pero muy irregular, con un intervalo de entre dos y siete años. El Océano Pacífico Tropical sufre un brusco incremento en la temperatura de sus aguas y desencadena lluvias intensas en América del Sur. No hay estudios en Perú relacionando al incremento de casos de meningitis de cualquier agente biológico versus el ENSO. Existen algunas publicaciones relacionado desordenes dermatológicos con el ENSO, pero no con meningitis, al parecer habría una débil relación entre casos de meningitis por amebas y el ENSO. El único estudio hallado que relacione el ENSO con meningitis en *pubmed* ha sido el de Oluwole OS., 2015. (73), este estudio concluye que ENSO es un determinante de los cambios estacionales, interanuales e interdecenales en caso de meningitis meningocócica. Yo demuestro la débil, pero positiva interacción entre *N. fowleri* y meningitis en EE. UU. (figura N° 4,5). No es posible establecer al día de hoy si el ENSO afecta a Sudamérica con el incremento de casos de meningitis por *Naegleria fowleri*, debido a que no existe ningún registro en nuestra región latinoamericana. Sin embargo, si observamos la tabla N°1, sería altamente probable el aumento de los casos.

Tabla N °1: Resultados del análisis del gráfico. El patrón de casos es compatible con el ENSO

<b>El Niño South Oscilación Multivariado (MEI) y la frecuencia de casos de Meningitis por <i>Naegleria fowleri</i> en EEUU (1979 – 2019)</b>		
	Número de Casos de meningitis por <i>Naegleria fowleri</i> en EE. UU	Observaciones
Valores del <b>MEI</b>		
0, -2 (La Niña)	0-2 casos	Podemos visualizar en la gráfica los casos de MAP en el espacio temporal de 40 años, que coinciden con un número de casos cuando existe El Niño o La Niña. Desafortunadamente, los valores estadísticos no apoyan esta tesis, pero si vemos los valores de ONI vs el número de casos, podremos observar una frecuencia.
➤ - 0.5; 0 (Neutro)	3-4 casos	
+0.5; +3 (El Niño)	<b>5-8 casos</b>	

En base a estos débiles hallazgos, aun no podríamos predecir que los casos de meningitis amebianas en Latinoamérica están relacionados a “El Niño”. Sin embargo, hay una sospecha de esta relación, en base a la gráfica mostrada Tabla N°1, figura N° 4,5. Existen algunas condiciones que favorecen la baja tasa de identificación de *Naegleria fowleri*. *N. fowleri* es una ameba muy poco conocida en Perú y en general en América del Sur. Se cree que no habita en nuestro país, además, no hay laboratorios de referencia donde se pueda diagnosticar. Por estas razones no se detectan en los laboratorios clínicos de las regiones costeras. En general, el número de publicaciones sobre *Naegleria fowleri* en Sudamérica sigue muy bajo, los clínicos no realizan necropsias en los casos de meningitis de origen desconocida, lo que ayudaría a revelar el agente biológico causante de la muerte.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO.

- **Métodos de Aislamiento y Cultivo de *N. fowleri***

El cultivo para las amebas se debe realizar en medio agar no nutritivo (ANN) con 1.5% de agar en solución Page 1 L, es llamado agar monoxénico. Se agrega una suspensión de *E. coli*, como fuente de alimento para las amebas, la muestra se colocará preferentemente en el centro de la placa petri y se incubará a 30 - 37°C por 48h, observándose 2 veces al día. (**Figura N° 1**).

Existen otros medios de cultivo como los llamados axénicos, son medios líquidos químicamente definidos libre de bacterias, las amebas pueden ser cultivadas en algunos medios como: Medio Nelson, Medio de Červa, Medio Page, Medio Chang y Willard.

**Medio Nelson:** Panmede (hígado digerido de buey) (1.0g), glucosa (1.0g), solución salina de page 1L, preparar el medio Page y mezclar los componentes y auto-clavar, luego agregar 500µg /mL penicilina y estreptomycinina y finalmente el suero bovino fetal 10% y colocar 10 mL del medio en flask de 25cm<sup>2</sup> (**74**)

**Medio Červa:** La primera cepa patógena fue aislada por Dr. Lubor Červa en junio 1968, Červa empleo placas petri para el cultivo con 1% de Bacto agar, pero también diseñó el medio axénico: Bacto Casitona (20g), Suero bovino fetal (100mL ó al 10%), 0.5% NaCl, Penicilina 500U y Estreptomycinina 50 µg/mL y 900 mL de agua destilada. Se colocará en flask 25cm<sup>2</sup> y se incubará a 37°C por 48hras (**75**).



## CONCLUSIONES

*Naegleria fowleri* es un patógeno altamente letal (> 95%) causante de MAP. Es necesario una mayor difusión de esta enfermedad al haberse identificado el microorganismo en nuestro país y continente.

El cuadro clínico suele confundir al médico ya que simula ser una meningitis bacteriana, esto genera un tratamiento erróneo, una demora en el diagnóstico, así el paciente entra en un estado de coma y finalmente muerte.

Es importante mencionar que existen pocos grupos de investigación en Latinoamérica y que no se dispone de suficientes especialistas en nuestro país para los análisis microbiológicos y moleculares que permitan la identificación de AVL, sobre todo en las provincias del Perú.

Existe un caso de MAP en Perú, es vital emplear técnicas de cultivo y de biología molecular incluyendo la PCR y el secuenciamiento para el diagnóstico de este microorganismo, así como para otras AVL.

Los laboratorios clínicos deben estar alertas cuando los pacientes desarrollan meningitis sin hallar el agente etiológico.

Es necesario que los clínicos informen de estos casos a nivel regional. Los Neurólogos, Infectólogos y Patólogos deben estar familiarizados con el cuadro destructivo causado por las amebas de vida libre en especial por *Naegleria fowleri*, altamente letal e identificar el cuadro clínico-histopatológico.

En Perú no ha investigado absolutamente nada sobre estas amebas.

Es posible que otras amebas relacionadas al género sean capaces de causar inflamación y lesión cerebral, por esta razón es importante la biología molecular, así probablemente nos permita dilucidar la identidad de otras especies de *Naegleria sp* que podrían causar meningitis letal y no letal.

El cambio climático que se genera en las costas de Perú debe ser un indicador para establecer alertas en la costa norte de nuestro país principalmente, pero también a nivel latinoamericano.

Finalmente, es urgente la necesidad de búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos para el tratamiento de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Adl SM, Simpson AG, Farmer MA, Andersen RA, Anderson OR, Barta JR, et al. The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *J Eukaryot Microbiol.* 2005;52(5):399-451.

DOI: 10.1111/j.1550-7408.2005.00053.x

2.-Fowler M, Carter RF. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp.: a preliminary report. *Br Med J.* 1965;2(5464):740-2 DOI: 10.1136/bmj.2.5464.734-a

3.- The Amoebae, <https://maciverlab.bms.ed.ac.uk/amoebae.htm>; 2021 [consultada 16 de marzo 2021]

4.-Ferry Siemensma's Lab. <https://www.arcella.nl/naked-lobose-amoebae/>; 2021 [consultada 16 de abril 2021]

5.- Yoder JS, Straif-Bourgeois S, Roy SL, Moore TA, Visvesvara GS, Ratard RC, et al. Primary amebic meningoencephalitis deaths associated with sinus irrigation using contaminated tap water. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(9):e79-85

DOI: 10.1093/cid/cis626

6.-Multivariate ENSO Index Version 2 (MEI.v2). <https://psl.noaa.gov/enso/mei/>; MEI.v2 Values [consultada 16 de marzo 2021].

7.- Cold & Warm Episodes by Season, 2021 [https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis\\_monitoring/ensostuff/ONI\\_v5.php](https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/ensostuff/ONI_v5.php) [consultada 16 de marzo 2021]

8.- Levine ND, Corliss JO, Cox FE, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, et al. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool.* 1980 Feb;27(1):37-58.

doi:10.1111/j.1550-7408.1980.tb04228.x

9.- Page F. C., Blanton R. L. The Heterolobosea (Sarcodina: Rhizopoda), a new class uniting the Schizopyrenida and the Acrasidae (Acrasida). *Protistologica.* 1985; 21, 121-132 ISSN 0033-1821

10.- Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1998;73(3):203-66. doi: 10.1017/s0006323198005167

- 11.- Patterson, D.J., Rogerson, A. & Vørs, N. Class Heterolobosea, In: The Illustrated Guide to the Protozoa, J.J. Lee, G.F. Leedale & P. Bradbury, (Eds.), 1104-1111, (2002). Society of Protozoologists, ISBN 1-891276-23-9, Lawrence, KS
- 12.- Hampl V, Hug L, Leigh JW, Dacks JB, Lang BF, et al. Phylogenomic analyses support the monophyly of Excavata and resolve relationships among eukaryotic "supergroups". Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(10):3859-64. doi: [10.1073/pnas.0807880106](https://doi.org/10.1073/pnas.0807880106)
- 13.- Rodríguez-Ezpeleta N, Brinkmann H, Burger G, Roger AJ, Gray MW, Philippe H, et al. Toward resolving the eukaryotic tree: the phylogenetic positions of jakobids and cercozoans. Curr Biol. 2007;17(16):1420-5. doi: [10.1016/j.cub.2007.07.036](https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.07.036)
- 14.- Simpson AG. Cytoskeletal organization, phylogenetic affinities and systematics in the contentious taxon Excavata (Eukaryota). Int J Syst Evol Microbiol. 2003;53(Pt 6):1759-77. doi: [10.1099/ijs.0.02578-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.02578-0)
- 15.- Yubuki N, Leander BS. Ultrastructure and molecular phylogeny of *Stephanopogon minuta*: an enigmatic microeukaryote from marine interstitial environments. Eur J Protistol. 2008;44(4):241-53. doi: [10.1016/j.ejop.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ejop.2007.12.001)
- 16.- Yabuki A, Nakayama T, Yubuki N, Hashimoto T, Ishida K, Inagaki Y. *Tsukubamonas globosa* n. gen., n. sp., a novel excavate flagellate possibly holding a key for the early evolution in "Discoba". J Eukaryot Microbiol. 2011;58(4):319-31. doi: [10.1111/j.1550-7408.2011.00552.x](https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2011.00552.x)
- 17.-Simpson, A.G.B. & Patterson, D.J. The ultrastructure of *Carpediemonas membranifera* (Eukaryota) with reference to the "Excavate hypothesis". J Eukaryot Microbiol. 1999;35(4): 353-370, doi.org/[10.1016/S0932-4739\(99\)80044-3](https://doi.org/10.1016/S0932-4739(99)80044-3)
- 18.- Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;50(1):1-26. doi: [10.1111/j.1574-695X.2007.00232.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00232.x)
- 19.- Lee J. De novo formation of basal bodies during cellular differentiation of *Naegleria gruberi*: progress and hypotheses. Semin Cell Dev Biol. 2010;21(2):156-62. doi: [10.1016/j.semcdb.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.12.009)
- 20.- Page F. C., The classification of naked amoebae (Phylum Rhizopoda). Arch. Protistenk. 1987;133:199-217 [https://doi.org/10.1016/S0003-9365\(87\)80053-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9365(87)80053-2)
- 21.-Romero R. Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias: 3ra edición. México: editorial médica Panamericana. 2007; 1333

- 22.- De Jonckheere JF. The impact of man on the occurrence of the pathogenic free-living amoeboflagellate *Naegleria fowleri*. *Future Microbiol.* 2012 Jan;7(1):5-7. doi: [10.2217/fmb.11.141](https://doi.org/10.2217/fmb.11.141).
- 23.-Rodríguez-Zaragoza, S. Ecology of free-living amoebae. *Crit Rev Microbiol* 1994;20: 225–241.  
doi: [10.3109/10408419409114556](https://doi.org/10.3109/10408419409114556)
- 24.- Dyková I, Kyselová I, Pecková H, Oborník M, Lukes J. Identity of *Naegleria* strains isolated from organs of freshwater fishes. *Dis Aquat Organ.* 2001;46(2):115-21.  
doi: [10.3354/dao046115](https://doi.org/10.3354/dao046115)
- 25.-Pantchev N, Tappe D. Pentastomiasis and other parasitic zoonoses from reptiles and amphibians. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2011;124(11-12):528-3
- 26.-Kyle, D. E. & Noblet, G. P. Vertical distribution of potentially pathogenic free-living amoebae in freshwater lakes. *J Protozool.*1985; 32, 99–105. doi: [10.1111/j.1550-7408.1985.tb03022.x](https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1985.tb03022.x).
- 27.- Kyle DE, Noblet GP. Seasonal distribution of thermotolerant free-living amoebae. I. Willard's Pond. *J Protozool.* 1986; 33(3):422-34. doi: [10.1111/j.1550-7408.1986.tb05634.x](https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1986.tb05634.x)
- 28.- Kyle DE, Noblet GP. Seasonal distribution of thermotolerant free-living amoebae. II. Lake Issaqueena. *J Protozool.* 1987;34(1):10-5. doi: [10.1111/j.1550-7408.1987.tb03122.x](https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1987.tb03122.x)
- 29.- Sifuentes LY, Choate BL, Gerba CP, Bright KR. The occurrence of *Naegleria fowleri* in recreational waters in Arizona. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2014;49(11):1322-30. doi: [10.1080/10934529.2014.910342](https://doi.org/10.1080/10934529.2014.910342).
- 30.- Matanock A, Mehal JM, Liu L, Blau DM, Cope JR. Estimation of Undiagnosed *Naegleria fowleri* Primary Amebic Meningoencephalitis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(1):162-164. doi: [10.3201/eid2401.170545](https://doi.org/10.3201/eid2401.170545)
- 31.- Maciver SK, Piñero JE, Lorenzo-Morales J. Is *Naegleria fowleri* an Emerging Parasite? *Trends Parasitol.* 2020;36(1):19-28. doi: [10.1016/j.pt.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.10.008).
- 32.- De Jonckheere JF. Isolation and molecular identification of free-living amoebae of the genus *Naegleria* from Arctic and sub-Antarctic regions. *Eur J Protistol.* 2006;42 (2):115-23. doi: [10.1016/j.ejop.2006.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejop.2006.02.001)
- 33.- Týmł T, Skulinová K, Kavan J, Ditrich O, Kostka M, Dyková I. Heterolobosean amoebae from Arctic and Antarctic extremes: 18 novel strains of *Allovahlkampfia*, *Vahlkampfia* and *Naegleria*. *Eur J Protistol.* 2016; 56:119-133. doi: [10.1016/j.ejop.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ejop.2016.08.003)
- 34.- Lama F, Pamela D. Aislamiento, identificación y patogenicidad de amebas de vida libre (AVL) en piscinas de los hoteles del distrito de Mancora - Piura. Diciembre 2006 - Febrero 2007.

- 35.- Heggie TW. Swimming with death: *Naegleria fowleri* infections in recreational waters. *Travel Med Infect Dis.* 2010;8(4):201-6. doi: [10.1016/j.tmaid.2010.06.001](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.06.001).
- 36.- De Jonckheere JF. Origin and evolution of the worldwide distributed pathogenic amoeboflagellate *Naegleria fowleri*. *Infect Genet Evol.* 2011;11(7):1520-8. doi: [10.1016/j.meegid.2011.07.023](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.023).
- 37.- Delgado, J., Aguila Pardo, E. Abscesos amebianos cerebrales y meningoencefalitis. *Arch. Per. Pat. y Clin.* 1957; XI 1-4, 21-26.
- 38.- Culbertson C, Smith J, Cohen H, Minner J. Experimental infection of mice and monkeys by *Acanthamoeba*. *Am J Pathol* 1959; 35:187-97.
- 39.-Fowler M., Carter, R.F. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp.: a preliminary report. *Br. Med. J.* 1965;2: 740-742.
- 40.- Yoder JS, Eddy BA, Visvesvara GS, Capewell L, Beach MJ. The epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis in the USA, 1962-2008. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(7):968-75. doi: [10.1017/S0950268809991014](https://doi.org/10.1017/S0950268809991014).
- 41.-CDC. Number of Case-reports of Primary Amebic Meningoencephalitis by State of Exposure. <https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/state-map.html>.
- 42.- Parasitología médica. Marco Antonio Becerril Flores. Patricia Bonilla y Elisabeth Ramírez. Capítulo 5: Amibas de vida libre patógenas y oportunistas. 2014
- 43.- Garcíá Tigera J, Sotolongo Guerra F, Cepero Noriega F, Ibarra Sanchez E, Garcíá Ortega J. Meningoencefalitis amebiana primaria. Estudio de un caso sospechoso y revisión de la literatura médica [Primary amoebic meningoencephalitis. Report of a suspicious case and review of the medical literature]. *Rev Cubana Med Trop.* 1978;30(3):161-6. Spanish <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/cum-6060>
- 44.-Sotolongo F. Meningoencefalitis por amebas de vida libre. *Revista 16 de Abril.* 1986;(119):8-9. 12.
- 45.- Cubero-Menéndez O, D. Cubero-Rego. Meningoencefalitis amebiana primaria: comunicación de un caso. *Rev Neurol* 2004; 38 (4): 336-338 DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.3804.2003380>
- 46.-Sierra Calzado L. Demostración del ameboflagelado *Naegleria fowleri* como agente etiológico de meningoencefalitis amebica primaria en Santiago de Cuba. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2011;30(3):318-331 <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v30n3/ibi03311.pdf>
- 47.- Fiol E RE.S Suárez J.F Maldonado Moll. Primary amoebic meningoencephalitis (PAM). First report from Puerto Rico. *Science-ciencia.* 1983 (10);1: 13-15 <https://biblat.unam.mx/en/revista/science-ciencia/articulo/primary-amebic-meningoencephalitis-pam-first-report-from-puerto-rico>

48.-Castillo de Mena, Marta Esperanza., René G Santos Herrera, Mirna M Cerna de López, Elia G Torres de Castillo, Alexandra M Portillo de Juárez, Rogelio, Isaac Rosales Quintanilla. Amibas de vida libre en pozas, piscinas y lagos de El Salvador. Revista CREA CIENCIA. 2011; 7: 11 I (6-10)

<https://doi.org/10.5377/creaciencia.v0i11.8142>

49.-Argueta, J; Martínez, M., and Ascencio, T. Free-living amebae direct observation and isolation in culture from natural water reservoirs in El Salvador and experimental infection in rodents. World Microbiology Congress Boston 2016.

50.- Retana Moreira L, Zamora Rojas L, Grijalba Murillo M, Molina Castro SE, Abrahams Sandí E. Primary Amebic Meningoencephalitis Related to Groundwater in Costa Rica: Diagnostic Confirmation of Three Cases and Environmental Investigation. Pathogens. 2020;9(8):629 [doi: 10.3390/pathogens9080629](https://doi.org/10.3390/pathogens9080629)

51.- Campos R, Gomes MCD, Pringenzi LS, Stecca J. Meningoencefalite por amebas de vida livre. Apresentação do primeiro caso latino-americano. Rev Inst Med Trop S Paulo 1977;19:349-51 <https://www.revistas.usp.br/rimtsp/article/view/197924/182079>

52.- Salles-Gomes CE Jr, Barbosa ER, Nóbrega JP, Scaff M, Spina-França A. Meningoencefalomielite amebiana primária. Registro de caso [Primary amebic meningoencephalomyelitis. Report of a case]. Arq Neuropsiquiatr. 1978;36(2):139-42 DOI: [10.1590/s0004-282x1978000200006](https://doi.org/10.1590/s0004-282x1978000200006)

53.- Foronda, A. S. Crescimento de amebas de vida livre, em meios semeados com liquido cefalorraquidiano humano. (Nota Previa). Rev. paul. Med. 1976;87: 140

54.-Biasoli, W.M., Araripe, C. A., Lima, J. M. O. & Lopes, E. Meningoencefalite amebiana de origem hídrica diagnosticada pelo exame do liquor. Apresentação de dois casos. In: XV Congresso Brasileiro de Patologia Clínica, São Paulo, 1981

55.-Carvalho, F. G., Moura, H., Guimaraes, Neto, F. D., Salazar, H. C., Goncalves, A. J., Lomelino, M. R. & Avila, C. M. Meningoencefalite arnebiana primaria. Relato de case. Revista Brasileira de Neurologia. 1983; 19: 83-86.

56.-Salazar, H. C., Moura, H., Carvalho, F. G., Guimaraes Neto, F. D. & De Jonckheere, J. F. (1983). A case of Primary Amebic Meningoencephalitis in Rio de Janeiro. In: III International Conference on Small Free-Living Amoebae, Colorado, USA, 1983

57.-Espinal, David Andrés. Meningoencefalitis por ameba de vida libre reporte de un caso. Revista CES Medica. Medellín –Colombia 1988;2: 108-110.

58.-Nicholls S, Duque S, Arévalo A, Saravia J, Guio S, Leal Y, Camacho I. Presentación de un caso de Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP) por amibas de vida libre En: XI Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical; Cali (Colombia); 2003, 23. p. 65

59.-Martínez A, Carrizosa A, Uribe J, Yaspe E. Meningoencefalitis Amebiana Primaria. Actual pediatr1992; 2:43-5.

60.-Vélez MC, Zapata AL, Ortiz DC, Trujillo M, Restrepo A, Garcés C. Reporte de caso y revisión de la literatura de caso de paciente con meningoencefalitis por amebas de vida libre. Infectio. 2014;17(3). [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70722-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70722-7)

61.-Brass K. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1972;51:1983-1985.

62.- Caruzo G, Cardozo J. Primary amoebic meningoencephalitis: a new case from Venezuela. Trop Doct. 2008;38(4):256-7 DOI:[10.1258/td.2008.070426](https://doi.org/10.1258/td.2008.070426)

63.- Petit F, V. Vílchez, G. Torres, O. Molina, S. Dorfman, E. Mora, et al. Primary amoebic meningoencephalitis: two new cases report from Venezuela Arq Neuropsiquiatr, 2006.64;(4):1043-1046 DOI: [10.1590/s0004-282x2006000600034](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000600034)

64.- Cermeño JR, Hernández I, El Yasin H, Tinedo R, Sánchez R, Pérez G, et al. Meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*: epidemiological study in Anzoátegui state, Venezuela. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):264-8. DOI: [10.1590/s0037-86822006000300007](https://doi.org/10.1590/s0037-86822006000300007)

65.- Wagner C, Vethencourt Ysea MA, Galindo P. MV, Guzmán De Rondón C, Nessi P. AP, Reyes-Batlle M et al. Isolation of *Naegleria fowleri* from a domestic water tank associated with a fatal encephalitis in a 4 month-old Venezuelan child. Tropical Biomedicine. 2017 Jun 30;34(2). PMID: 33593013

66.- Rodríguez R, O. Méndez, O. Molina, G. Luzardo, A.J. Martínez, G.S. Visvesvara, et al. Infección del sistema nervioso central por amebas de vida libre: comunicación de tres nuevos casos venezolanos. Rev Neurol 1998; 26 (154): 1005-1008 PMID: 9658480.

67.-Campana J, Machain M, Basabe N, Allende Dave V, Romano L, Visciarelli E, et al. Primer caso de Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP) por *Naegleria fowleri*, en Argentina. Revista Parasitología Latinoamericana. 2017; 66: 252-253.

68.- De Jonckheere JF. The isolation of *Naegleria italica* from Peru indicates that this potentially pathogenic species occurs worldwide. Parasitol Int. 2005;54(3):173-5 DOI: [10.1016/j.parint.2005.03.004](https://doi.org/10.1016/j.parint.2005.03.004)

69- Robert N. Burr. Peru. Disponible en: <https://www.britannica.com/place/Peru/Amazonia#ref28037>

70.- NOAA. Cold & Warm Episodes by Season. Disponible en: [https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis\\_monitoring/ensostuff/ONI\\_v5.php](https://origin.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/ensostuff/ONI_v5.php)

71.-NOAA. Multivariate ENSO Index Version 2 (MEI.v2). Disponible en: <https://psl.noaa.gov/enso/mei/>

72.- Martínez DY, Bravo-Cossio F, Valdivia-Tapia MDC, Carreazo NY, **Cabello-Vílchez AM**. Successful Treatment of Primary Amoebic Meningoencephalitis Using a Novel Therapeutic Regimen Including Miltefosine and Voriconazole. Acta Parasitol. 2022 Sep;67(3):1421-1424. doi: 10.1007/s11686-022-00591-9.

73.- Oluwole OS. Climate Regimes, El Niño-Southern Oscillation, and Meningococcal Meningitis Epidemics. Front Public Health. 2015 Jul 30; 3:187. Doi:10.3389/fpubh.2015.00187

74.-Page, FC. 1988. A new key to freshwater and soil gymnamoebae. CCAP. Freshwater Biological Association. 24-120.

75.- Cerva L. Laboratory diagnosis of primary amoebic meningo-encephalitis and methods for the detection of limax amoebae in the environment. Folia Parasitol (Praha). 1980;27(1):1-9. PMID: 7364342.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA