

Trabajo de Fin de Grado
Facultad de Farmacia

Encefalitis por *Naegleria fowleri*: ¿Problema emergente de salud?

Autor

Raúl Batista García

Tutores

Jacob Lorenzo Morales

José E. Piñero Barroso

Área de conocimiento

Parasitología

Resumen

Una enfermedad infecciosa de carácter emergente se define como una enfermedad cuya incidencia ha incrementado en los últimos 20 años y la cual parece que seguirá aumentando. *Naegleria fowleri*, conocida comúnmente con el nombre de “ameba come cerebros”, es un parásito que se encuentra típicamente en aguas dulces templadas y estancadas y el cual es el responsable de producir la “meningoencefalitis amebiana primaria” (MAP), de evolución muy rápida y fulminante, llegando a generar más de un 95% de mortalidad. El objetivo de este trabajo consiste en recopilar información acerca de *N. fowleri* y determinar si supone un problema emergente de salud para la población. Además, se discutirá, en la medida de lo posible, si el cambio climático puede suponer un problema futuro, ya que pueda inducir un posible aumento de los casos.

Abstract

An emerging infectious disease is defined as a disease whose incidence has increased over the last 20 years and which seems likely to continue to increase. *Naegleria fowleri*, commonly known as the "brain-eating amoeba", is a parasite typically found in temperate and stagnant freshwaters and is responsible for producing "primary amoebic meningoencephalitis" (PAM), which has a very rapid and fulminant evolution, with a mortality rate of more than 95%. The aim of this work is to collect information about *N. fowleri* and to determine whether it is an emerging health problem for the population. In addition, we will discuss, to the extent possible, whether climate change may pose a future problem, leading to a possible increase in the number of cases.

Índice

1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	6
3. Material y Métodos.....	7
4. Resultados y Discusión.....	8
4.1. Morfología de <i>N. fowleri</i>	8
4.2. Meningoencefalitis amebiana primaria y sus síntomas.....	9
4.3. Tipos de infecciones.....	10
4.4. Factores de riesgo y patogenicidad.....	11
4.5. Epidemiología.....	13
4.6. Visualización y tratamiento.....	15
4.7. <i>N. fowleri</i> y el cambio climático.....	16
5. Conclusión.....	19
6. Bibliografía.....	20

Introducción

Naegleria fowleri

N. fowleri es una ameba de vida libre, termofílica, la cual se encuentra distribuida ampliamente tanto en el agua como en el suelo, al igual que las distintas especies que componen su género. El género *Naegleria* contiene unas 50 especies reconocidas actualmente y adquiere su nombre en honor al protozoólogo alemán Kurt Nägler. De todas las especies que contiene, sólo una de ellas, *N. fowleri*, es un patógeno para el ser humano. Produce una enfermedad de rápida evolución, que puede ser fatal si no se diagnostica a tiempo, conocida con el nombre de “meningoencefalitis amebiana primaria” (MAP), la cual fue descrita por primera vez por Fowler y Carter. El término “primaria” se le atribuye debido a que la ameba es el origen de la enfermedad, mientras que el término “meningoencefalitis” es debido a que se produce una inflamación tanto del encéfalo como de las meninges. Este patógeno ha sido aislado en diferentes zonas como son fuentes de agua naturales, piscinas, spas, abastecimientos de agua doméstica y en aguas residuales, aunque en estas últimas ninguna provenía del mar.

Objetivos

Este estudio tiene como finalidad recoger información actualizada acerca de la ameba de vida libre *Naegleria fowleri* y si esta podría implicar un problema sanitario emergente a nivel mundial. Asimismo, se pretende relacionar el aumento en la distribución de casos en seres humanos y aspectos como el calentamiento global.

Material y Métodos

Para la realización de este trabajo se han utilizado diferentes bases de datos, con la finalidad de realizar una búsqueda sistemática de información relevante para el mismo.

Para la obtención de información se utilizaron bases de datos, tales como *Web of Science*, *Scopus*, *ScienceDirect Journals* (Elsevier), *SciELO Scientific Electronic Library Online*, *SpringerLink* y *Google Scholar*. En cada una de las bases de datos se utilizaron palabras clave como “*Naegleria*”, “amebas de vida libre”, “meningoencefalitis amebiana primaria”, “cambio climático”; así como las equivalentes en inglés.

De los resultados obtenidos en las búsquedas, se ha cribado la información por fecha, seleccionando aquellos artículos más recientes. Además, se seleccionaron aquellos que contenían de manera clara y concisa la información que se pretendía encontrar.

Una vez obtenidos los diferentes artículos, se analizó los datos que contenían en función de su interés a la materia de este trabajo. Para ello, se prestó especial atención a las revisiones existentes sobre la temática del trabajo.

Resultados y Discusión

Morfología de *N. fowleri*

Como es típico del género *Naegleria*, esta ameba tiene tres formas diferentes: una forma de quiste resistente, una forma flagelada y la forma de multiplicación activa conocida con el nombre de trofozoíto.

El trofozoíto mide en torno a unos 22 mm de longitud y 7 mm de ancho. Posee un citoesqueleto, formado mayoritariamente por actina, el cual le permite desplazarse en busca de alimento como por ejemplo bacterias o parasitar las células del huésped en el que se encuentra, llegando a moverse a una velocidad de 45 mm/min a una temperatura de 37°C. El núcleo tiene una apariencia distintiva, encontrándose un nucleolo concéntrico en la zona central y el cariosoma en la zona externa. Como se ha dicho anteriormente, esta fase de trofozoíto es la forma reproductiva y a partir de aquí puede diferenciarse en una de las otras dos formas: la flagelada o la de quiste.

La forma flagelada tiene forma de pera, unos 15 mm de longitud y posee dos flagelos en la parte apical. Estos miden unos 12 mm de largo y permiten identificar a *N. fowleri*, aunque ciertas cepas de dicho patógeno no dan lugar a esta forma.

Por último, encontramos la forma de quiste, siendo la misma una forma que adquiere el parásito cuando la situación a su alrededor no le es favorable, como podrían ser las temperaturas inferiores a los 37°C o la ausencia de bacterias u otro tipo de alimento. Estos miden entre 7-15 mm de diámetro y poseen una doble pared quística, resistente a la desecación y a la congelación. Cuando el medio ambiente lo permite, se desenquistan.

Este organismo puede diferenciarse de otras amebas de vida libre cuando se observa el tejido cerebral. Por ejemplo, las formas de *Acanthamoeba* se observan de forma escasa en el líquido cefalorraquídeo, pero los quistes de este mismo se encuentran abundantemente en el tejido cerebral, mientras que los quistes de *N. fowleri* no suelen observarse en este tejido.

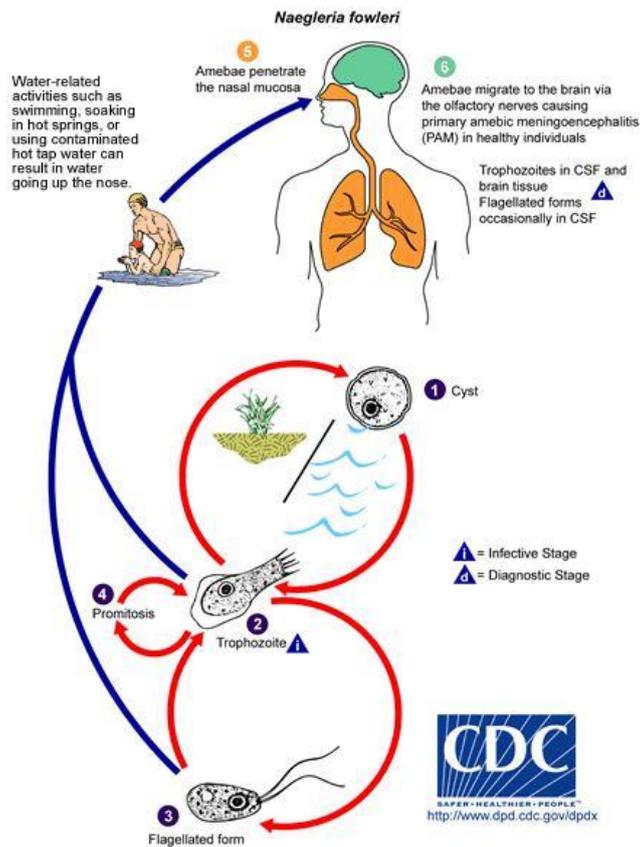


Figura 1. *N. fowleri* posee 3 formas en su ciclo de vida: quiste (1), trofozoíto ameboide (2) y trofozoíto flagelado (3). La forma infecciosa de la ameba es la de trofozoíto. Los trofozoítos se replican por fusión binaria durante la cual la membrana nuclear permanece intacta (proceso denominado promitosis) (4). Los trofozoítos infectan al ser humano o a los animales penetrando en el tejido nasal (5) y migrando al cerebro (6) a través de los nervios olfativos, causando una meningoencefalitis amebiana primaria (MAP). Imagen adaptada del CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Meningoencefalitis amebiana primaria y sus síntomas

N. fowleri es el agente causal de una rara infección parasitaria que afecta al sistema nervioso central (SNC) y la cual tiene un elevado porcentaje de muerte, la meningoencefalitis amebiana primaria (MAP). Es una enfermedad escasamente diagnosticada y notificada, ya que sólo se han descrito 431 casos en los últimos años, cuya progresión es extremadamente rápida y posee un alto porcentaje de mortalidad (superior al 95%). Se ha podido observar que la MAP tiende a ocurrir en forma de brotes, habiéndose encontrado dieciséis casos en un brote originado en una piscina en la República Checa [32].

La MAP normalmente se contrae debido a la exposición al agua, entrando la ameba en contacto con el epitelio nasal del individuo. El microorganismo, una vez penetra en el cuerpo, migra por la mucosa olfatoria y la lámina cribosa para poder acceder al SNC,

produciendo inflamación local, la cual da lugar a alteraciones en el gusto y el olfato, además de generar una sensación de taponamiento nasal al principio de la infección.

Los síntomas que presenta un paciente con MAP son dolores de cabeza, garganta irritada, nariz taponada, fiebre, náuseas, alteraciones en el gusto y el olfato y también fotofobia [7, 8]. Pueden aparecer vómitos, los cuales son expulsados de forma explosiva, debido a un aumento de la presión intracraneal, que activa el área postrema, situada en el bulbo raquídeo. La letargia e irritabilidad que presentan los pacientes normalmente desemboca en inconsciencia y coma.

El periodo de incubación suele oscilar entre los 3 y 8 días, después de los cuales la enfermedad evoluciona rápidamente y el paciente muere tras 7-10 días tras la aparición de los síntomas.

Dicha enfermedad puede confundirse fácilmente con distintos tipos de meningitis bacteriana, ya que los síntomas de ambas son bastante parecidos. Un diagnóstico temprano es esencial debido a la rápida evolución de la enfermedad. Se necesitan microscopios de alta velocidad y resolución para poder diferenciar en el LCR, de forma clara, a la ameba móvil de los neutrófilos. Se llevaría a cabo una punción lumbar y se procedería a la diferenciación lo antes posible, puesto que la ameba degenera muy rápidamente cuando se encuentra fuera del individuo, a no ser que sea tratada de forma cuidadosa, y para ello se necesita personal especializado en cultivar dicha ameba a partir de muestras clínicas [9].

Un diagnóstico mediante PCR es eficaz si se utilizan los cebadores adecuados y de manera inmediata [2], pero normalmente se utiliza para confirmar una infección letal y póstuma en vez de usarse como una guía para poder tratar al paciente. No hay ninguna información acerca de que la MAP sea contagiosa entre personas, pero algunos experimentos llevados a cabo en ratones sugieren que la transmisión de *N. fowleri* entre estos puede ocurrir [10].

Tipos de infecciones

Se calcula que, de todos los casos de infecciones causados por este organismo, el 93% han sido resultado de haber estado expuesto a agua contaminada (314 casos de un total de 336) [2]. El agua ha demostrado ser la vía más común de infección en la mayoría de los casos, pero también se han dado casos de infecciones producidos por el aspirado de quistes, que se encuentran en el polvo. Estas infecciones se conocen con el nombre de “infecciones secas”, e inducen en torno al 6,5% de todos los casos de MAP

registrados [18, 33]. Este medio de transmisión es preocupante, debido a que poco se puede hacer para evitar la inhalación de los quistes y, además de la inhalación de estos, también se puede producir este tipo de infección si el individuo tiene alguna herida en las fosas nasales e incluso la ameba puede entrar en el organismo a través del conducto lagrimal.

Hay investigadores que dudan de la posibilidad de este tipo de infección, indicando que los quistes de este patógeno sólo resisten un máximo de 5 minutos cuando están fuera del individuo, aunque se ha comprobado que tienen la capacidad de sobrevivir varios años cuando se encuentran en arcilla fina [19, 34]. Se ha evidenciado que existen individuos que contienen quistes de *N. fowleri* en sus fosas nasales, pero no han desarrollado la enfermedad, indicando que puede necesitarse un número mínimo de parásitos activos para que pueda producirse la enfermedad y, por ende, si el individuo transporta un pequeño número de quistes no indicaría un riesgo elevado de padecer la enfermedad [2].

Recientemente se ha descubierto una nueva vía de infección: a través de los trasplantes de órganos. Los pacientes que recibían las donaciones adquirirían también la MAP, la cual fue diagnosticada en el donante *postmortem*, coincidiendo en el genotipo [31].

Factores de riesgo y patogenicidad

El factor de riesgo más común, por el cual se adquiere una infección, son todas aquellas actividades recreacionales relacionadas con el agua. Esto se debe a la exposición al agua tanto de la cara como de la cavidad nasal, produciéndose una inhalación accidental y permitiendo la entrada de la ameba en el individuo. No tiene por qué existir necesariamente una inhalación para que *N. fowleri* penetre en el cuerpo, únicamente es necesario exponer la cara en agua donde esté presente la ameba.

Otra forma por la cual se ha visto que el parásito puede infectar es mediante lavados nasales. Estos lavados, los cuales son poco comunes en España en comparación con otros países, se realizan con un objetivo terapéutico, a fin de limpiar los senos paranasales, permitiendo disminuir la congestión nasal y mejorar la respiración. El problema de dichos lavados es que la mayoría de las personas pueden utilizar agua contaminada, en lugar de agua estéril o una solución salina, permitiendo que el parásito penetre fácilmente. También se puede producir la infección mediante prácticas como la ablución, estas son purificaciones rituales de algunas partes del cuerpo, mediante el uso de agua, antes de que se produzca el acto religioso.

N. fowleri es un patógeno que se asocia a zonas geográficas con temperaturas elevadas, como puede observarse en las figuras 2 y 3. Se encuentra en aquellas zonas donde el agua o el suelo sean cálidos, como fuentes con actividad geotérmica o zonas donde hayan masas de aguas cálidas debido a la actividad humana. Dicha ameba crece a temperaturas entre 30-46°C pero, cuando se encuentra formando *biofilms* o películas necesita temperaturas en torno a los 42°C, ya que las cercanas a los 30°C son insuficientes. Los trofozoítos y quistes pueden sobrevivir desde minutos hasta horas a temperaturas superiores a 50°C (entre 50-65°C), siendo los quistes la forma más resistente a las altas temperaturas. En cuanto a las bajas temperaturas, los trofozoítos mueren a las pocas horas, cuando la temperatura es inferior a los 10°C, mientras que los quistes tienen la capacidad de soportar temperaturas de 4°C hasta 6 meses, permitiéndoles poder sobrevivir a lo largo del invierno en ríos o lagos y poder desarrollarse y crecer el verano siguiente [2, 15, 16, 19].

En relación con la salinidad, *N. fowleri* es capaz de tolerar la concentración osmótica a nivel fisiológico que poseen los seres humanos, para poder atravesar la lámina cribosa y acceder al cerebro. La tonicidad que poseen los tejidos es equivalente a 0,9% de NaCl y se ha observado que los trofozoítos sobreviven hasta una concentración de hasta un 2% de NaCl, permitiéndoles adaptarse a la salinidad que poseen los tejidos sin ningún problema [15, 17, 35, 36].

En cuanto a los factores de patogenicidad que posee *N. fowleri*, hay varios que se han identificado y los cuales se consideran propios de estas amebas. Apoyándonos en estudios moleculares tradicionales y en el mecanismo de patogenicidad sugerido, basado en la degradación del tejido y fagocitosis, encontramos a las proteasas como uno de los factores principales. En 1992 se identificó a las catepsinas, proteínas con actividad proteolítica que se encuentran en todas las células animales, como uno de los factores de patogenicidad para *N. fowleri* [37]. También se han detectado otras proteasas que ejercen diferentes funciones, como la formación de poros producida por la naegleriporina [1, 38].

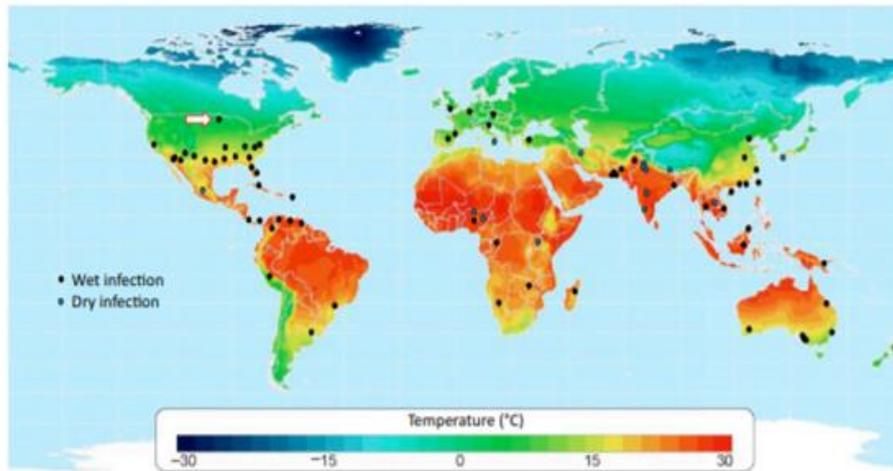


Figura 2. Mapa mundial en el cual se puede apreciar los distintos casos de MAP y cuál ha sido la vía de infección (puntos negros mediante infección húmeda; puntos azules mediante infección seca). La flecha de color blanco indica uno de los últimos casos de MAP registrados y se puede apreciar cómo se encuentra más al norte en comparación con el resto de los casos alertando sobre una posible expansión del patógeno [2, 14].

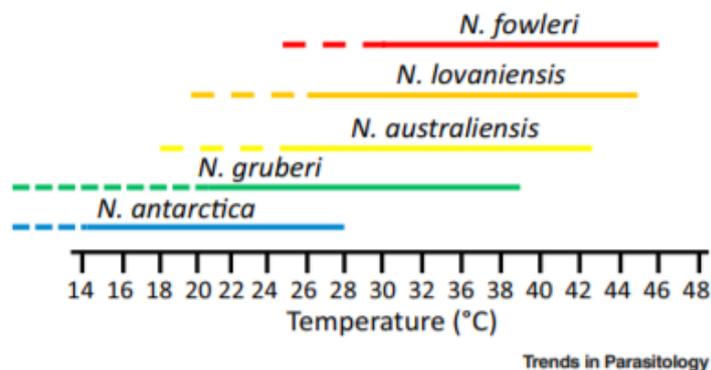


Figura 3. Rango de temperatura en el cual se desarrollan diversas especies del género Naegleria. Como puede apreciarse, *N. fowleri* es de todas la que se desarrolla a una temperatura mayor, oscilando entre los 30-46°C [2].

Epidemiología

N. fowleri es un patógeno que se encuentra de forma ubicua a nivel mundial, aunque existen dos zonas específicas en las cuales se han notificado la mayoría de los casos en humanos. En primer lugar, encontramos el sureste de los Estados Unidos, en el cual el número de casos declarados se ha mantenido estable entre 1960 y 2018. Por otro lado, encontramos el subcontinente asiático. En este último, el número de casos observados parece estar aumentando de forma notable a lo largo de las últimas dos décadas, existiendo grupos de casos que se creen están relacionados con rituales de

ablución, además de una falta de desinfección de las aguas mediante el uso de cloro [1, 2, 39].

La mayor parte de lo que se conoce sobre la MAP ha sido gracias a los datos recogidos sobre los casos que han ocurrido en Estados Unidos, pero se esperan diferencias en las distintas partes del mundo debido a la geografía del lugar, de la climatología y las costumbres de las personas. Se ha descubierto una diferencia en los patrones de las víctimas de MAP entre el Subcontinente Índico (SCI) y los Estados Unidos (EE.UU.). Las víctimas en EE.UU. tienden a ser más jóvenes que las del SCI como se puede apreciar en la figura 4, excepto las víctimas inferiores al año de edad, cuya mortalidad es 7 veces mayor en el SCI que en los EE.UU. El rango de edad en el que se aprecian las infecciones también es mucho mayor en el SCI que en EE.UU., como podemos apreciar también en la figura 4 [2].

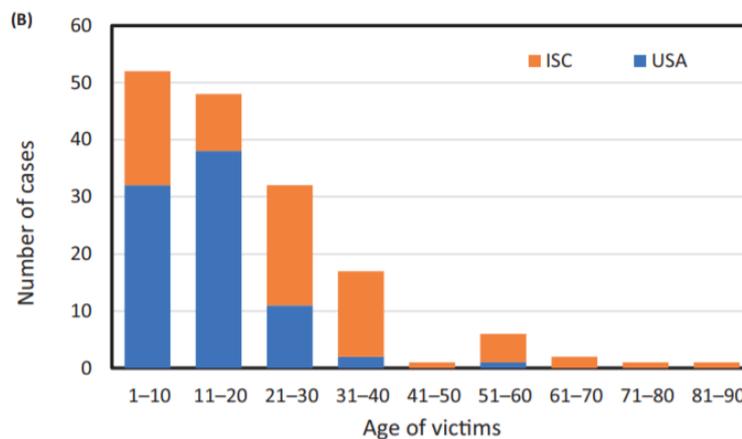


Figura 4. Tabla que muestra la diferencia en el rango de edad en el número de casos de MAP producidos en el SCI (naranja) y EE.UU. (azul). Como puede apreciarse, en EE.UU. las víctimas son mayoritariamente personas jóvenes, mientras que en el SCI existen casos a edades más diversas [2].

A nivel mundial, también se puede apreciar una distinción en el número de casos según el género, siendo estos más prominentes en el sexo masculino que en el femenino (figura 5). Este dato también es mucho mayor en el SCI encontrándose hasta 14 veces más casos de hombres que de mujeres [2].

En EE.UU. el prototipo de víctima suele ser una persona joven de sexo masculino. Los niños tienden a jugar más en el agua que las niñas, además de hacerlo de manera mucho más bulliciosa que ellas, metiéndose enteros debajo del agua y removiendo los sedimentos del suelo que pueden contener trofozoítos y quistes de *N. fowleri*, lo que explicaría la diferencia en el número de casos en cuanto al género. En el SCI el contacto con *N. fowleri* se produce no solo mediante juegos entre los niños, sino también

mediante rituales de ablución a la vez que una falta de cloración de las aguas, lo que supone un riesgo elevado para la población en general y no únicamente para aquellas personas que se encuentran en el agua [2].

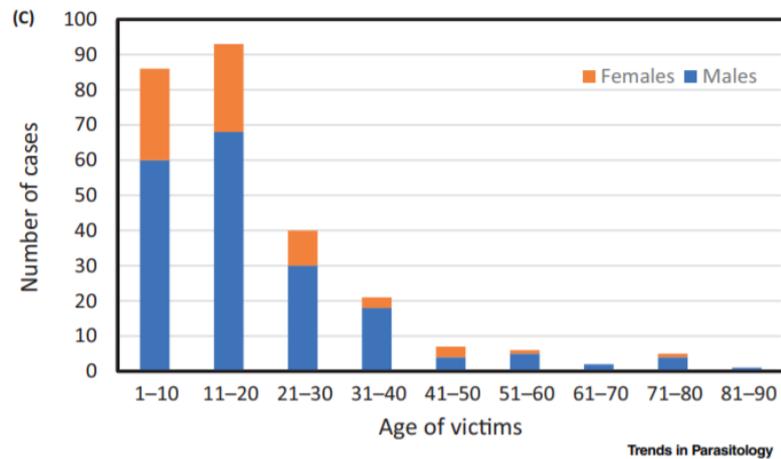


Figura 5. Tabla que muestra la diferencia en el número de casos de PAM, según el género, a diferentes edades. Como puede observarse, el número de infecciones es mayor en hombres que en mujeres y estas son más comunes a edades jóvenes [2].

Visualización y tratamiento

Los trofozoítos móviles pueden observarse en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), preferentemente mediante el uso de un microscopio de campo oscuro. Estos pueden ser reconocidos utilizando las tinciones de Giemsa o la tricrómica de Masson. Los posibles descubrimientos que se produzcan mediante técnicas de neuro-imagen no son específicos y deben ser contrastados [1, 40, 41].

El tratamiento, basándose en casos publicados de pacientes que han sobrevivido, además de extrapolar los tratamientos utilizados contra infecciones producidas por otros patógenos como *Acanthamoeba* o *Balamuthia*, se realiza mediante el uso de una medicación variada en la cual se incluye el uso de anfotericina B deoxicolato, rifampicina, fluconazol o posaconazol, miltefosina y azitromicina. Existen muy pocos casos documentados de pacientes que hayan sobrevivido a una PAM diagnosticada. Normalmente se basan en un diagnóstico temprano junto con un régimen de tratamiento basado en anfotericina B, aunque no existe un tratamiento establecido contra este parásito [1, 42, 43, 44].

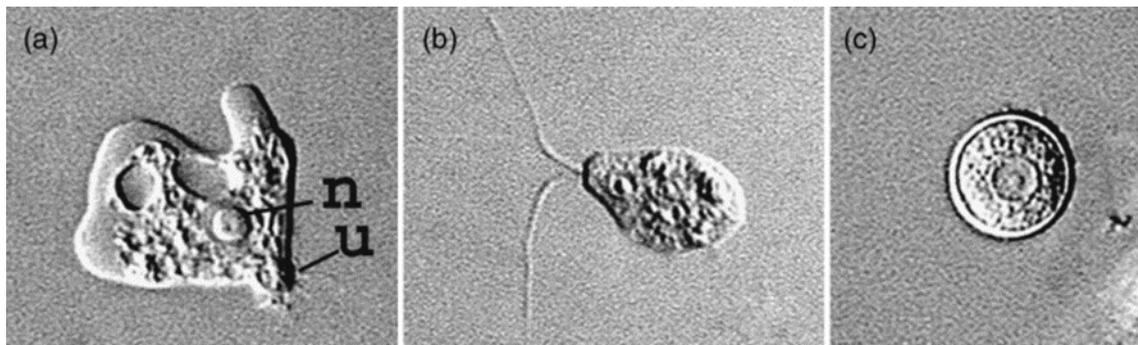


Figura 6. *N. fowleri*. (a) trofozoíto, (b) forma flagelada y (c) forma de quiste. Todas las imágenes se encuentran a x1000 [21].

***N. fowleri* y el cambio climático**

Aunque existe abundante evidencia científica que sugiere que el calentamiento global es real, no sabemos con certeza si este incremento de la temperatura es indicativo de que esté aumentando el hábitat preferido por *N. fowleri*. Esta ameba parece tener una ventaja sobre otros organismos cuando las temperaturas ascienden por encima de los 30°C (Figura 3) [2].

Los modelos utilizados para estudiar el cambio climático predicen que el planeta se volverá cada vez más cálido, y esto ha sido corroborado al comprobarse un aumento general en las temperaturas a nivel mundial. También predicen que grandes zonas experimentarán un aumento en las sequías, como son EE.UU., América central, el norte de África, la región mediterránea y Australia entre otras muchas. En cambio, otras zonas como en el norte de Europa, el Subcontinente Índico o el este de África, verán aumentadas sus precipitaciones, lo que dará lugar a una mayor erosión y eutrofización de las fuentes de agua fresca. Puede que ambos casos, tanto las sequías como el aumento de las precipitaciones, favorezcan la propagación de *N. fowleri* y la MAP mediante distintos mecanismos [2, 11].

Las sequías pueden hacer más atractivo el uso de sistemas de agua de lluvia en ciertos lugares. Existe preocupación acerca de la seguridad biológica de estos sistemas, debido a que *N. fowleri* ya ha sido detectada en tanques de agua que contienen estos sistemas en Australia y Sudáfrica [12, 13]. También se ha descubierto la presencia de la ameba en suministros de agua doméstica, transportada por tierra en tuberías calentadas por el sol, en Australia [22]. Dos niños de Arizona que jugaban en una piscina, llena de agua doméstica, desarrollaron MAP. Tras tomar muestras del agua y realizar una PCR, se identificó la presencia de *N. fowleri*. Este ha sido el primer caso donde se demuestra

que un suministro de agua doméstica estuvo implicado en el desarrollo de la infección en EE. UU [22].

En diversos artículos científicos acerca de este parásito [2, 45] se puede apreciar como muchos autores sugieren una conexión entre el calentamiento global y la MAP. Debido a la naturaleza termofílica de la ameba, esta hipótesis, aunque no tenga evidencia científica todavía, no puede rechazarse, y menos aún sabiendo que tiene la capacidad de tolerar temperaturas de hasta 45°C [21].

En EE.UU. se ha observado que la tasa de casos de MAP es estacional, y lo mismo puede apreciarse con los casos descritos en Australia. Algunos pacientes que han sufrido la enfermedad manifestaban que, debido a las altas temperaturas, aumentaban la frecuencia con la que se ponían en contacto con el agua, produciéndose posteriormente la infección. Podemos decir de forma general que la estacionalidad de la enfermedad sugiere que existe una conexión entre las altas temperaturas y el aumento en el número de casos.

El aumento de las temperaturas debido al calentamiento global está dando lugar a veranos extremadamente calurosos a nivel mundial a lo largo de los últimos años. Existen informes sobre el aumento del número de golpes de calor, así como de la incidencia de encefalitis mortales producidas por *N. fowleri* en EE. UU. y el sureste asiático [23]. Recientemente, se han notificado casos de PAM en zonas más al norte de EE.UU. que en años anteriores, concretamente en los estados de Minnesota, Indiana, Missouri y Kansas [24].

La temperatura de las aguas subterráneas poco profundas suele ser un reflejo de la temperatura media del aire de la región; por lo tanto, a medida que la temperatura aumente debido al cambio climático, se esperaría que la temperatura de estas aguas también lo hiciera. Esto se ha podido corroborar en el estado de Minnesota, donde las temperaturas registradas durante las últimas tres décadas revelan un cambio general hacia un clima más cálido con una mayor tasa de calentamiento en comparación con la obtenida a lo largo del siglo XX. La mayor diferencia se da en las temperaturas mínimas. La temperatura mínima mensual media fue de 18,6°C mientras que la media anterior se encontraba en los 15,8°C [24, 25, 26, 27]. Este aumento de las temperaturas está relacionado con el aumento de las infecciones debido a que la mayor calidez climática está produciendo una expansión del patógeno hacia zonas que anteriormente eran más frías y promoviendo un mayor número de casos de PAM.

Un estudio de las aguas termales de Tailandia identificó a *N. fowleri* en el 35,3% de los 68 manantiales estudiados, con temperaturas que oscilaban entre 28 y 65°C [24, 28].

Un estudio de los sedimentos y raspados de “biofilm” de superficies rocosas de 23 fuentes termales de los parques nacionales de Yellowstone y Grand Teton, identificó la presencia de la ameba, mediante PCR, en tres lugares con temperaturas que se encontraban entre 35 y 40 °C [24, 29]. Finalmente, un estudio de tres manantiales termales en Arizona, cuyas temperaturas iban desde los 24°C hasta los 42°C, identificó a *N. fowleri* en uno de ellos, a una temperatura de 40,5°C, mediante la técnica de centrifugación-filtración seguida de una PCR [24]. Estos estudios demuestran la presencia de la ameba en aguas de elevadas temperaturas, donde la mayoría de los patógenos no sobrevivirían, y es por eso que se cree que existe una relación entre el aumento de las temperaturas de las aguas y el aumento de los casos de PAM.

Otro de los países donde se han detectado casos de esta ameba es Pakistán, dónde el número de infecciones ha aumentado bastante en los últimos años.

Los veranos más largos y las condiciones de humedad prolongadas debidas al cambio climático proporcionan un entorno ideal para que las amebas florezcan en las masas de agua [30].

Hasta que no se produzca una reducción del calentamiento global y se mejoren las temperaturas estivales, la implantación de un entorno favorable para la salud es la única solución viable para controlar la incidencia de los casos de MAP. Este entorno de apoyo a la salud debería incluir la cloración adecuada de las piscinas y las aguas que se utilizan para las abluciones y las limpiezas nasales, especialmente durante los veranos, así como el uso de pinzas nasales durante la natación y los deportes acuáticos [23].

Con el aumento de las temperaturas como consecuencia del calentamiento global, es posible que se observen casos de infección por *N. fowleri* incluso en países donde no se habían registrado anteriormente.

Conclusión

- 1) *N. fowleri* es una ameba que se encuentra de forma ubicua a nivel mundial, la vía de infección más común es a través del agua, teniendo la capacidad de proliferar a elevadas temperaturas.
- 2) Es necesario educar a la población acerca de los peligros de la MAP y cómo se contrae para poder prevenir las infecciones por este patógeno.
- 3) La tasa de mortalidad de *N. fowleri* sigue siendo superior al 95% y aún no existe un tratamiento establecido contra dicha ameba.
- 4) No se puede afirmar que *N. fowleri* sea un patógeno emergente, pero existe la creencia de que los casos de MAP ocurridos en los últimos años están directamente relacionados con el aumento de las temperaturas de las aguas debido al cambio climático.

Bibliografía

1. Angelici MC, Walochnik J, Calderaro A, Saxinger L, Dacks JB. Free-living amoebae and other neglected protistan pathogens: Health emergency signals? *Eur J Protistol.* 2021;77(125760):125760.
2. Maciver SK, Piñero JE, Lorenzo-Morales J. Is *Naegleria fowleri* an emerging parasite? *Trends Parasitol.* 2020;36(1):19–28.
3. Carter RF. Description of a *Naegleria* sp. isolated from two cases of primary amoebic meningo-encephalitis, and of the experimental pathological changes induced by it. *J Pathol.* 1970;100(4):217–244.
4. Siddiqui R, Khan NA. Primary amoebic meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri*: an old enemy presenting new challenges. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(8): e3017
5. 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.
6. Piñero JE, Chávez-Munguía B, Omaña-Molina M, Lorenzo-Morales J. *Naegleria fowleri*. *Trends Parasitol.* 2019;35(10):848–9.
7. Siddiqui R, Khan NA. Is ritual cleansing a missing link between fatal infection and brain-eating amoebae? *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1817–8.
8. Capewell LG, Harris AM, Yoder JS, Cope JR, Eddy BA, Roy SL, et al. Diagnosis, clinical course, and treatment of primary amoebic meningoencephalitis in the United States, 1937-2013. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(4): e68-75.
9. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. *Naegleria fowleri*: diagnosis, treatment options and pathogenesis. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2019;7(2):67–80.
10. May RG, John DT. Transmission of *Naegleria fowleri* between mice. *J Parasitol.* 1983;69(1):249–51.
11. Dai A. Drought under global warming: a review: Drought under global warming. *Wiley Interdiscip Rev Clim Change.* 2011;2(1):45–65.
12. Hamilton K, Reyneke B, Waso M, Clements T, Ndlovu T, Khan W, et al. A global review of the microbiological quality and potential health risks associated with roof-harvested rainwater tanks. *npj clean water.* 2019;2(1):1–18.
13. Waso M, Dobrowsky PH, Hamilton KA, Puzon G, Miller H, Khan W, et al. Abundance of *Naegleria fowleri* in roof-harvested rainwater tank samples from two continents. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(6):5700–10.
14. De Jonckheere JF. Origin and evolution of the worldwide distributed pathogenic amoeboflagellate *Naegleria fowleri*. *Infect Genet Evol.* 2011;11(7):1520–8.

15. Lam C, He L, Marciano-Cabral F. The effect of different environmental conditions on the viability of *Naegleria fowleri* amoebae. *J Eukaryot Microbiol.* 2019;66(5):752–6.
16. Gupta S, Das SR. Stock cultures of free-living amebas: effect of temperature on viability and pathogenicity. *J Parasitol.* 1999;85(1):137–9.
17. Noriko O, Fumikazu T, Keiichi I. Responses of freshwater amoebae to salinity changes. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1986;85(3):395–9.
18. Gustavo dos Santos Neto. Fatal primary amebic meningoencephalitis. A retrospective study in Richmond, Virginia. *Am J Clin Pathol.* 1970;54(5):737–42.
19. Chang SL. Resistance of pathogenic *Naegleria* to some common physical and chemical agents. *Appl Environ Microbiol.* 1978;35(2):368–75.
20. John DT. Primary amebic meningoencephalitis and the biology of *Naegleria fowleri*. *Annu Rev Microbiol.* 1982;36(1):101–23.
21. 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.
22. Okuda DT, Hanna HJ, Coons SW, Bodensteiner JB. *Naegleria fowleri* hemorrhagic meningoencephalitis: report of two fatalities in children. *J Child Neurol.* 2004;19(3):231–3.
23. Baig, Abdul. (2018). Global Warming Favors Pathogenicity of the Brain-Eating Amoebae. *Anti-Infective Agents.* 16. 13-15.
24. Bright KR, Gerba CP. Review: Occurrence of the pathogenic amoeba *Naegleria fowleri* in groundwater. *Hydrogeol J.* 2017;25(4):953–8.
25. Kemble SK, Lynfield R, DeVries AS, Drehner DM, Pomputius WF 3rd, Beach MJ, et al. Fatal *Naegleria fowleri* infection acquired in Minnesota: possible expanded range of a deadly thermophilic organism. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6):805–9.
26. Southern Climate Data Center, *Climate trends—state: MN, climate division: entire state, season: annual, variable: temperature.*
27. Minnesota Climatology Working Group, *Warm August and summer 2010 in the Twin Cities and Minnesota.*
28. Lekkla A, Sutthikornchai C, Bovornkitti S, Sukthana Y (2005) Free-living amoeba contamination in natural hot springs in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36(Suppl 4):5–9.

29. Sheehan KB, Fagg JA, Ferris MJ, Henson JM (2003) PCR detection and analysis of the free-living amoeba *Naegleria* in Hot Springs in Yellowstone and Grand Teton National Parks. *Appl Environ Microbiol* 69(10):5914–5918.
30. Ali M, Jamal SB, Farhat SM. *Naegleria fowleri* in Pakistan. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(1):27–8.
31. Ong TYY, Khan NA, Siddiqui R. Brain-eating amoebae: Predilection sites in the brain and disease outcome. *J Clin Microbiol.* 2017;55(7):1989–97.
32. Cerva L, Novák K, Culbertson CG. An outbreak of acute, fatal amebic meningoencephalitis. *Am J Epidemiol.* 1968;88(3):436–44.
33. Ravindra V. Lawande, M.D. (PATH. AND BACT.), D.P.B., Isaac John, M.B., B.S., Richard H. Dobbs, M.D., F.R.C.P., Laszlo J. Egler, M.D., D.BACT., A Case of Primary Amebic Meningoencephalitis in Zaria, Nigeria, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 71, Issue 5, 1 May 1979, Pages 591–594.
34. Dorsch MM, Cameron AS, Robinson BS. The epidemiology and control of primary amoebic meningoencephalitis with particular reference to South Australia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(3):372–7.
35. Tiewchaloren, S., & Junnu, V. (1999). Factors affecting the viability of pathogenic *Naegleria* species isolated from Thai patients. *J Trop Med Parasitol*, 22, 15-21.
36. Jarolim, K. L., McCosh, J. K., Howard, M. J., & John, D. T. (2000). A light microscopy study of the migration of *Naegleria fowleri* from the nasal submucosa to the central nervous system during the early stage of primary amebic meningoencephalitis in mice. *Journal of Parasitology*, 86(1), 50-55.
37. Hu WN, Kopachik W, Band RN. Cloning and characterization of transcripts showing virulence-related gene expression in *Naegleria fowleri*. *Infect Immun.* 1992;60(6):2418–24.
38. Herbst R, Ott C, Jacobs T, Marti T, Marciano-Cabral F, Leippe M. Pore-forming polypeptides of the pathogenic protozoon *Naegleria fowleri*. *J Biol Chem.* 2002;277(25):22353–60.
39. 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.

40. Pana A, Vijayan V, Anilkumar AC. Amebic Meningoencephalitis. [Updated 2021 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
41. Singh P, Kochhar R, Vashishta RK, Khandelwal N, Prabhakar S, Mohindra S, Singhi P. Amebic meningoencephalitis: spectrum of imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jun-Jul;27(6):1217-21.
42. Cope JR, Conrad DA, Cohen N, Cotilla M, DaSilva A, Jackson J, et al. Use of the novel therapeutic agent miltefosine for the treatment of primary amebic meningoencephalitis: Report of 1 fatal and 1 surviving case. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):774–6.
43. Gautam PL, Sharma S, Puri S, Kumar R, Midha V, Bansal R. A rare case of survival from primary amebic meningoencephalitis. *Indian J Crit Care Med*. 2012;16(1):34–6.
44. Yadav D, Aneja S, Dutta R, Maheshwari A, Seth A. Youngest survivor of naegleria meningitis. *Indian J Pediatr*. 2013;80(3):253–4.
45. Mahmood K. Naegleria fowleri in Pakistan - an emerging catastrophe. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Mar;25(3):159-60.