

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Avances recientes en la meningoencefalitis amebiana primaria: revisión exhaustiva de compuestos terapéuticos y perspectivas de vacunas

Sabi Ur Rehman<sup>1</sup>, Namira Islam<sup>1</sup>, Saman Ali<sup>1</sup>, Fazal Ur Rehman<sup>2</sup>, Mian Waqar Mustafa<sup>1</sup>, Sara Shoaib<sup>3</sup>

**Citar como:**


Ur Rehman S, Islam N, Ali S, Ur Rehman F, Waqar Mustafa M, Shoaib S. Avances recientes en la meningoencefalitis amebiana primaria: revisión exhaustiva de compuestos terapéuticos y perspectivas de vacunas. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2024;2(1):35-41. doi:10.59594/iicqp.2024.v2n1.80

**Autor corresponsal:**


Sabi Ur Rehman  
Dirección: Department of Pharmacy, Faculty of Natural Sciences, Forman Christian College (A Chartered University), Lahore, 54600, Pakistan  
Correo electrónico: sabikhlan19@gmail.com  
sabirehman@fccollege.edu.pk

**ORCID iDs**


Sabi Ur Rehman

 <https://orcid.org/0000-0002-0880-0358>


Namira Islam

 <https://orcid.org/0009-0001-3027-1659>


Saman Ali

 <https://orcid.org/0000-0002-5962-3996>


Fazal Ur Rehman

 <https://orcid.org/0000-0002-5923-4835>

Mian Waqar Mustafa

 <https://orcid.org/0000-0002-1224-8826>

Sara Shoaib

 <https://orcid.org/0009-0008-1886-8998>

**Recibido** : 21/03/2024

**Aprobado** : 03/04/2024

**Publicado** : 23/04/2024



Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Copyright © 2024, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica.

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Natural Sciences, Forman Christian College (A Chartered University), Lahore, 54600, Pakistan

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, Gomal University, Dera Ismail Khan, Pakistan

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

**RESUMEN**

Este artículo de revisión explora los últimos avances en el estudio de la meningoencefalitis amebiana primaria. Se destaca la importancia de las vacunas como posible medida preventiva innovadora que podría revolucionar la lucha contra la meningoencefalitis amebiana primaria y su eliminación. Además, se hace hincapié en la importancia de las aplicaciones prospectivas de los fitoquímicos procedentes de distintas fuentes naturales. Esta revisión ofrece un amplio panorama de las fronteras en el tratamiento y la prevención de la meningoencefalitis amebiana primaria, integrando las investigaciones más recientes con las posibles direcciones futuras.

**Palabras clave:** *Naegleria fowleri*; Meningoencefalitis Amebiana Primaria; Vacunas; Servicios Preventivos de Salud; Salud Pública (Fuente: DeCS)

## Recent advances in primary amoebic meningoencephalitis: a comprehensive review of therapeutic compounds and vaccine prospects

**ABSTRACT**

This review article explores the latest developments in the study of primary amoebic meningoencephalitis. It emphasizes the importance of vaccinations as a possibly groundbreaking preventive measure that could revolutionize the fight against and elimination of primary amoebic meningoencephalitis. The importance of prospective applications of phytochemicals from different natural sources is further emphasized. This review provides an extensive overview of the frontiers in primary amoebic meningoencephalitis treatment and prevention by integrating the most recent research with potential future directions.

**Keywords:** *Naegleria fowleri*; Amebic Meningoencephalitis, Primary; Vaccines; Preventive Health Services; Public Health (Source: MeSH)

## INTRODUCCIÓN

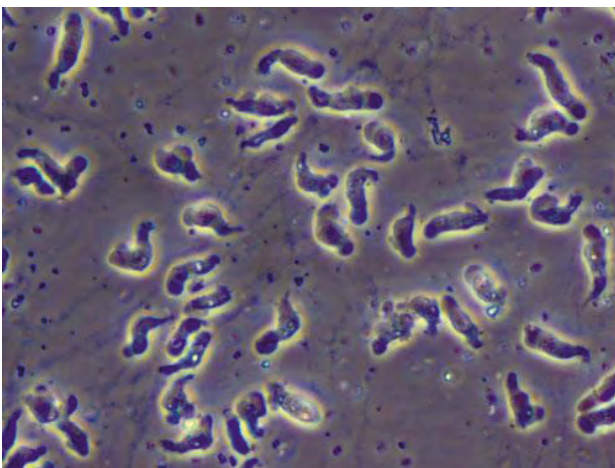
La ameba *Naegleria fowleri* causa una infección cerebral poco frecuente, pero mortal, conocida como meningoencefalitis amebiana primaria (PAM, por sus siglas en inglés). Nadar en ríos, lagos y fuentes termales de agua dulce templada puede propagar *N. fowleri* al organismo través de la nariz, lo que provoca la infección o la enfermedad. Una vez en el cerebro, la ameba causa inflamación y destrucción del tejido cerebral al ascender por el nervio olfatorio (1).

La PAM afecta principalmente a niños y adultos jóvenes y es más prevalente en regiones tropicales y subtropicales. Según un estudio reciente de Güémez *et al.* (2), entre 2011 y 2020

se notificaron 39 casos de PAM en todo el mundo. Según el lugar de origen, Estados Unidos fue donde se produjeron más casos, seguido de Pakistán, México, la República Checa y la India (2,3). Solo unos pocos individuos han sobrevivido a la PAM, con una tasa de mortalidad superior al 98 % (4). Aunque no existe una vacuna que proteja a los humanos contra la PAM, los investigadores están trabajando en varios enfoques de inmunización que algún día podrían utilizarse para detener esta enfermedad mortal (5).

*Naegleria fowleri*, conocida comúnmente como la "ameba come cerebros", es un organismo amebiano parásito que se encuentra en agua dulce, estanques y lagos. Perteneció a la familia Vahlkampfiidae, orden Schizopyrenida y filo Percolozoa. De las 47 especies del género *Naegleria*, *N. fowleri* es la única especie patógena. Este parásito presenta una distribución mundial en casi todos los continentes excepto la Antártida. Se desarrolla a temperaturas superiores a 45 grados Celsius y puede soportar temperaturas que oscilan entre 4 y más de 50 grados Celsius (6).

*N. fowleri* se encuentra principalmente en forma de trofozoito (figura 1), se reproduce de manera rápida y se alimenta principalmente de bacterias gramnegativas. En circunstancias muy adversas, el trofozoito se transforma en quiste, una estructura muy resistente capaz de soportar temperaturas de hasta 4 grados Celsius (7). Por consiguiente, este parásito puede desarrollarse en diversos lugares del mundo, excluidas las regiones polares. Cuando se encuentra en condiciones desfavorables, la ameba pasa a una forma flagelar que conserva las características amebianas, pero no es reproductiva ni infecciosa. En condiciones normales, vuelve al estadio de trofozoito, caracterizado por una estructura en forma de copa, para alimentarse de bacterias. Durante esta fase, el parásito se encuentra en su máximo estado reproductivo e infeccioso, volviéndose patógeno y entrando rápidamente en el cuerpo humano a través del conducto nasal (8).



**Figura 1.** Montaje húmedo de trofozoítos de *N. fowleri* cultivados a partir del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con PAM (9). Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Zoonóticas (NCEZID), División de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos, el Agua y el Medio Ambiente (DFWED).

Asimismo, se ha secuenciado el genoma de *Naegleria fowleri*, lo que ha permitido conocer mejor su historia evolutiva y sus posibles objetivos de intervención. Estos datos hereditarios han preparado el desarrollo de nuevos procedimientos de inoculación para prevenir el devastador impacto de las infecciones por *Naegleria fowleri* (10).

## FISIOPATOLOGÍA

*Naegleria fowleri*, conocida generalmente como la "ameba come cerebros", inicia su curso fisiopatológico cuando los individuos se encuentran en agua dulce templada contaminada con las amebas, que obtienen acceso a través de las entradas nasales (11). Utilizando el nervio olfativo, estas amebas navegan por la placa cribiforme del hueso etmoides, eludiendo la barrera hematoencefálica (12).

Una vez en el cerebro, se dirigen predominantemente al bulbo olfatorio y los lóbulos frontales, principalmente en forma de trofozoito, liberando compuestos citotóxicos como proteínas formadoras de poros, proteasas y fosfolipasas. Estos compuestos contribuyen al daño celular del huésped al formar poros en la membrana, descomponer las proteínas y alterar los fosfolípidos de las membranas celulares (13). El daño infligido por *N. fowleri* implica varios mecanismos: las amebas de *N. fowleri* secretan proteínas que pueden formar poros o agujeros en las membranas de las células huésped. Esto altera la integridad de las células huésped y permite la entrada de iones y moléculas, lo que conduce a la disfunción y muerte celular. Dentro de las células huésped, las proteasas pueden degradar las proteínas, desintegrando los componentes celulares y provocando finalmente la muerte celular (14). Además, las fosfolipasas son enzimas que degradan los fosfolípidos, que son componentes críticos de las membranas celulares, contribuyendo así a la muerte celular al alterar la estructura de las membranas celulares (15).

Además, la respuesta inmunitaria del organismo a la *Naegleria fowleri* libera moléculas inflamatorias y activa las células inmunitarias, lo que puede dañar aún más las células nerviosas (13). Los infectados por esta "ameba come cerebros" experimentan graves manifestaciones neurológicas y una elevada tasa de mortalidad debido a las respuestas inflamatorias del sistema inmunitario que contribuyen a los daños (16). Diagnosticar y tratar precozmente la PAM mejora las posibilidades de supervivencia (17).

### Manifestaciones clínicas

*Naegleria fowleri* es una ameba que se encuentra en aguas dulces templadas y causa la PAM, una enfermedad rara, pero grave. Tras la exposición a la ameba, las personas suelen desarrollar síntomas parecidos a los de la gripe, como dolores de cabeza, fiebre, náuseas y vómitos en el plazo de una semana. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas pueden incluir pérdida de apetito, irritabilidad, rigidez de cuello, cansancio, sensibilidad a la luz y convulsiones. En casos extremos, los pacientes pueden caer en coma. El diagnóstico de la PAM es difícil debido a sus síntomas iniciales genéricos, y a veces la confirmación solo llega tras un examen post mortem que revela el impacto de la ameba en el cerebro (18,19).

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

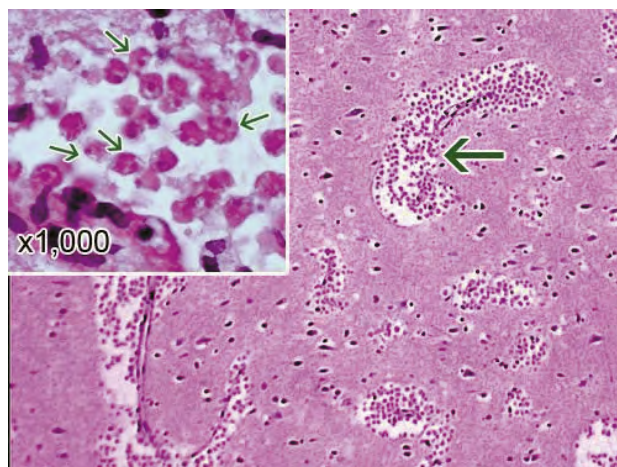
La PAM es una infección grave causada por *Naegleria fowleri* y suele diagnosticarse en fases avanzadas debido a síntomas clínicos manifiestos. Los procedimientos diagnósticos incluyen la obtención de imágenes cerebrales mediante tomografía computarizada o resonancia magnética para detectar signos de edema o inflamación cerebral (Figura 2). El diagnóstico definitivo se confirma mediante una biopsia cerebral, que puede detectar directamente la ameba. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar también desempeña un papel en el proceso de diagnóstico. El tratamiento de la PAM implica un enfoque multidisciplinario con una combinación de medicamentos antifúngicos y antibióticos, como miltefosina, anfotericina B, rifampicina, fluconazol, azitromicina y dexametasona. A pesar de estos esfuerzos, la PAM tiene una alta tasa de mortalidad y el éxito del tratamiento es variable (20,21). Estudios recientes han descubierto que una combinación de fármacos ha permitido tratar con éxito a un pequeño número de pacientes, lo que sugiere que el posaconazol puede ser más eficaz que otros antifúngicos como el ketoconazol o el fluconazol, y apunta hacia la necesidad de regímenes de tratamiento personalizados (22,23).

La Tabla 1 enumera los medicamentos y el régimen de dosificación utilizados en un tratamiento exitoso de la PAM en Estados Unidos en 2013. Junto con este tratamiento, el paciente se sometió regularmente a drenaje de LCR y terapia hiperosmolar por manitol. El resultado fue la supervivencia del paciente, pero este presentó déficits mentales significativos 18 meses después del alta (24).

**Tabla 1.** Tratamientos con éxito: régimen de dosificación de los fármacos utilizados para tratar la PAM

Nº SR.*	DROGA	RÉGIMEN
1	Anfotericina B	1 mg/kg/día; IV (19 días-0,1 mg); IT (5 días)
2	Rifampin	12 mg/kg/día PO durante 19 días
3	Fluconazol	12 mg/kg/día dosis de carga, después 9 mg/kg/día IV durante 19 días
4	Azitromicina	10 mg/kg/día PO durante 19 días
5	Miltefosina	150 mg PO en 3 dosis divididas durante 19 días
6	Dexametasona	0,6 mg/kg/día IV como terapia adyuvante

\* Liberación sostenida: SR por sus siglas en inglés



**Figura 2.** Una sección cerebral teñida con hematoxilina y eosina del cerebro de un paciente con PAM indica un número considerable de trofozoítos de *N. fowleri* y daños en el tejido cerebral normal (9). Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Zoonóticas (NCEZID), División de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos, el Agua y el Medio Ambiente (DFWED).

### Terapia fitoquímica: fármacos novedosos

Las plantas han sido reconocidas desde hace tiempo por tener valiosas fuentes de compuestos medicinales con potencial para tratar diversas enfermedades. En comparación con los compuestos sintéticos, los productos naturales contienen más compuestos bioactivos. La investigación se ha centrado en identificar fitoquímicos con propiedades antifúngicas y antiparasitarias para tratar enfermedades causadas por *N. fowleri*. En un estudio reciente en el que se evaluó el potencial de los compuestos derivados de plantas contra las amebas, concretamente *N. fowleri* y *Balamuthia mandrillaris*, tres compuestos demostraron una notable actividad antiamebiana. Tras un periodo de tratamiento de 24 horas con estos compuestos, el ácido ursólico dejó viables el 49,30 % de las *N. fowleri*; el ácido betulínico, el 28,19 %; y la betulina, el 14,82 %. Estos resultados subrayan el potencial terapéutico de los compuestos vegetales, en particular el ácido ursólico, el ácido betulínico y la betulina, para combatir las infecciones por *N. fowleri* (25,26). En un estudio se analizaron diez sesquiterpenos de tipo chamigrana extraídos de la *Laurencia dendroidea* que se encuentra en la costa sudoriental brasileña. De ellos, tres compuestos, (+)-elatol, (-)-elatol y (-)-rogliolol, mostraron una actividad significativa contra las cepas de *N. fowleri*, superando al fármaco de referencia miltefosina. Sorprendentemente, el (+)-elatol demostró una potencia comparable a la de la anfotericina B y se dirigió eficazmente a las fases de trofozoito y quiste de la ameba sin toxicidad a bajas concentraciones (27).

Seis compuestos lignanos de *Larrea tridentata* mostraron actividad contra diversos patógenos, entre ellos *Naegleria fowleri*. En particular, el ácido nordihidroguayarático (NDGA) y el 3'-O-metil-NDGA mostraron una eficacia

significativa contra *N. fowleri*, con valores de EC<sub>50</sub> de 36 µM y 38 µM, respectivamente. Estos resultados superaron al fármaco estándar miltefosina, que tuvo una EC<sub>50</sub> de 54,5 µM. Se cree que el mecanismo de acción de estos compuestos contra *N. fowleri* implica la modulación de la actividad de la cisteína proteasa en los trofozoítos (28).

Un descubrimiento importante es la identificación de las proteínas de choque térmico Hsp90 en *N. fowleri* como dianas farmacológicas esenciales. La bergenia y el galato de epigallocatequina se han revelado como los fijadores más potentes de Hsp90, lo que los convierte en candidatos prometedores para la terapia fitoquímica (29). El kaempferol, un flavonoide presente en varias plantas comestibles como el té, el brócoli y los tomates, ha llamado la atención por sus diversas propiedades terapéuticas, como sus efectos anticancerígenos, antioxidantes, antiinflamatorios, neuroprotectores y cardioprotectores. Un estudio reciente realizado por Le et al. (30) demostró que el kaempferol induce la apoptosis en *Naegleria fowleri*, lo que sugiere su potencial como molécula farmacológica prometedora para el tratamiento de la encefalitis amebiana primaria causada por *N. fowleri*.

Las lactonas sesquiterpénicas, derivadas de plantas y algas acuáticas, han mostrado notables propiedades antiameboides. Entre estos compuestos, la anhidroartemonina destaca por su mayor penetración en la barrera hematoencefálica en comparación con la miltefosina y un índice de selectividad superior. Estos atributos, unidos a su bajo peso molecular, posicionan a la anhidroartemonina como un prometedor agente terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central (31). Por otra parte, el debromolaurinterol, derivado de los ciclouranos sesquiterpénicos que se encuentran en la fuente marina Laurencia, ha demostrado una especificidad notable para dirigirse a las ATPasas. Este compuesto exhibe una impresionante tasa de inhibición de ATP del 99,98 % y demuestra una potente actividad amebicida contra *Naegleria fowleri* (32). Además, estudios in silico predicen que el ácido salicílico, el carvacrol, el curcumol, el curcumenol, el timol y el dehidroxiisocalamendiol son inhibidores naturales de la proteína CYP51 en *N. Fowleri* (33).

### Prevención y control

*Naegleria fowleri* infecta a las personas cuando el agua contaminada por la ameba entra en sus narices. La contaminación es infrecuente y suele ocurrir cuando las personas nadan o se sumergen en lugares de agua dulce templada, como lagos y arroyos. Las personas deben tener cuidado de no sumergir completamente la cabeza bajo el agua, limpiarse la nariz durante prácticas religiosas o irrigar los senos nasales con agua contaminada del grifo o de la llave, ya que esto puede aumentar el riesgo de infección por *Naegleria fowleri*. *Naegleria fowleri* puede crecer en tuberías, calentadores de agua y sistemas de agua cerrados, incluidos los sistemas de agua de fuentes públicas. No se puede infectar por beber agua contaminada: la infección ocurre cuando el agua contaminada entra por la nariz. Resulta enigmático por qué determinadas personas se infectan con la ameba, mientras que muchas otras personas que nadaron en la misma agua dulce y templada no se enfermaron. Esto incluye a personas que nadaban justo al lado de las personas infectadas.

Los científicos han intentado averiguar qué cantidad de *Naegleria fowleri* en el medio ambiente es demasiado peligrosa (34), pero no existe ninguna estrategia para medir de forma precisa y reproducible las cantidades de amebas en el agua. Esto hace indistinto cómo puede establecerse una norma para salvaguardar el bienestar humano y cómo las autoridades de bienestar general cuantificarían y defenderían esa norma. En cualquier caso, el riesgo de enfermedad por *Naegleria fowleri* es excepcionalmente reducido: hubo 29 contaminaciones reportadas en los EE. UU. entre el 2013 y el 2022, a pesar de la enorme cantidad de exposiciones al agua en actividades recreacionales (3,35).

La principal medida preventiva consiste en evitar las actividades que impliquen masas de agua abiertas, como nadar en lagos, estanques, ríos e incluso fuentes termales. Esto se debe a que *N. fowleri* se encuentra sobre todo en ambientes cálidos de agua dulce. Las personas pueden tomar medidas para garantizar prácticas de ablución seguras, sobre todo cuando utilizan el agua para actividades como la irrigación nasal o rituales religiosos. Es crucial evitar el uso de fuentes de agua que puedan estar contaminadas con *N. fowleri*. En su lugar, se recomienda utilizar agua estéril o tratada (3,7).

## MODELOS DE VACUNAS: UN ANÁLISIS DETALLADO

Una vacuna, es decir, un producto biológico, se utiliza para inducir de forma segura la protección contra agentes patógenos iniciando una respuesta inmunitaria y formando células de memoria. Los últimos avances en el desarrollo de vacunas incluyen vacunas de vectores virales, vacunas de ácidos nucleicos, vacunas bacterianas y el uso de células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y las células T. Los investigadores incluso están contemplando algunas de estas tecnologías para idear rápidamente una vacuna eficaz contra la PAM (36). A continuación, se presenta una revisión exhaustiva de estos modelos.

### Modelo 1: vacunas de ADN y expresión del gen Nfa1

La importancia de las vacunas de ADN ha ido en aumento en los últimos tiempos. Han demostrado su eficacia contra diversos patógenos. Sin embargo, su potencial contra parásitos es un área de exploración en curso. En un estudio pionero, se desarrolló una vacuna de ADN utilizando vectores virales que expresaban el gen nfa1, que aumentaba la expresión de múltiples subclases de IgG, concretamente IgG1 e IgG2 (37). La proteína Nfa1 está predominantemente presente en los pseudópodos del parásito, desempeñando una función decisiva en su actividad fagocítica, esencial para su supervivencia y proliferación (38). Para comprobar la eficacia de esta vacuna, se administraron dosis intraperitoneales e intranasales a ratones. Esta última demostró ser más eficaz, dando lugar a una mayor expresión de anticuerpos IgG y a la inducción de citocinas como Th1, IFN-γ y la citocina reguladora IL-10 (37). Además, en otro montaje experimental, se observó que el anticuerpo anti-Nfa1 atenuaba el impacto citotóxico de los trofozoítos de *N. fowleri* sobre las células CHO (38).

## Modelo 2: biblioteca de ADNc y expresión de Mp2CL5

La respuesta inmunoprotectora a dos antígenos de vacunas contra el agente causal de la meningoencefalitis amebiana primaria, *Naegleria fowleri*, se ha reportado anteriormente (39). En el estudio publicado por Gutiérrez-Sánchez *et al.* (39), se administró por vía intranasal a ratones el antígeno polipeptídico de 19 kDa, un péptido inmunogénico de la proteína de membrana Mp2CL5, y la toxina del cólera como adyuvante. La cavidad nasal y el suero mostraron un aumento de los marcadores de respuesta inmunitaria como los linfocitos T y B, la integrina  $\alpha 4\beta 1$  y las inmunoglobulinas, junto con una protección significativa (hasta el 100 % con el polipeptídico de 19 kDa y la TC). Según estos resultados, estos antígenos pueden ser útiles como candidatos vacunales para prevenir las infecciones causadas por *N. fowleri*.

Una nueva proteína de membrana denominada Mp2CL5 ha sido descubierta por Reveiller *et al.* (40) y solo se expresa específicamente en cepas patógenas. Producida en *Escherichia coli*, esta proteína recombinante de 23 kDa coincide con la proteína natural de 17 kDa de la membrana plasmática de los trofozoitos de *N. fowleri*, lo que indica que desempeña un papel crucial en la patogenicidad del organismo. Curiosamente, la Mp2CL5 solo se expresa en *N. fowleri* patógena, mientras que no se expresa en las especies no patógenas de *Naegleria* o *Acanthamoeba*. En el estudio se destaca el aumento de la producción de la proteína durante las fases de crecimiento logarítmico a estacionario de la ameba, lo que puede indicar que se trata de un factor de virulencia. Para resaltar aún más los mecanismos adaptativos de *N. fowleri* para evitar las defensas del huésped y establecer la infección, *N. fowleri* patógena también demuestra respuestas quimiotácticas a los componentes de las células nerviosas, una característica de la que carecen sus homólogas no patógenas. Estos resultados aportan nueva información importante sobre la patogénesis y el tratamiento de la meningoencefalitis amebiana primaria al poner de relieve el posible papel de Mp2CL5 como factor de virulencia.

## Modelo 3: toxina del cólera con lisados de ameba

Carrasco-Yepez *et al.* (41) inocularon por vía intranasal la toxina del cólera y lisados de *N. fowleri*, lo que resultó en una mayor supervivencia, producción de anticuerpos (IgA, IgG) y activación de células polimorfonucleares. Esta respuesta se mejoró mediante los genes sobreexpresados de formación de anticuerpos y de determinadas citoquinas (IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ ), al tiempo que disminuye la producción de TNF- $\alpha$ . Los resultados indicaron que este enfoque de vacunación bloquea con éxito la infección por *N. fowleri* mediante el establecimiento de una atmósfera inmunológica robusta en la cavidad nasal.

## Fosas nasales: vía óptima de administración

La búsqueda de la vía óptima de administración de la vacuna ha abarcado diversos modelos animales, como ratones, cobayas y conejos. Entre ellos, los animales de granja son los que presentan un mayor parecido anatómico con el ser humano, lo que los convierte en los principales candidatos para las pruebas (42,43). Dado que el parásito en cuestión se infiltra en el cuerpo humano a través de las

fosas nasales, progresando hasta el cerebro a través de los nervios olfativos, los investigadores han pivotado hacia la comprensión del sistema olfativo humano. De hecho, este sistema es susceptible a varios agentes infecciosos, como la gripe, el herpes y el coronavirus. Un estudio importante encontró que la vacunación nasal incrementó los niveles de anticuerpos IgA e IgG específicos (41). Estos anticuerpos, una vez unidos a las superficies de los trofozoitos, inhibieron sus movimientos. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) asociados evitaron la entrada del parásito y la posterior infección del epitelio olfativo, posicionando este mecanismo como una barrera protectora primaria contra la infección parasitaria. En consecuencia, la vía nasal se perfila como el modo de vacunación más eficaz para contrarrestar la PAM (44).

## Horizontes futuros en el tratamiento y la prevención de la PAM

La PAM supone permanentemente retos a la comunidad sanitaria mundial. Uno de los principales motivos es la escasa permeabilidad de la mayoría de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica, lo que impide un tratamiento eficaz (45). Además, la manifestación tardía de sus síntomas suele retrasar el diagnóstico y el tratamiento, lo que agrava su impacto (46). En años recientes, estudios han descubierto posibles vías terapéuticas procedentes de la flora marina y terrestre. Compuestos como la bergenia, el kaempferol y los sesquiterpenos, extraídos de determinadas fuentes marinas y plantas, han dado resultados prometedores en estudios preliminares (30). Sin embargo, es esencial conocer a fondo su potencial terapéutico y su farmacocinética para establecerlos como agentes terapéuticos primarios. Como ocurre con cualquier terapia prometedora, se necesita una investigación rigurosa para delinear su seguridad, eficacia y posibles efectos secundarios. Paralelamente a los avances terapéuticos, las medidas profilácticas, en particular las vacunas, destacan como las vías más prometedoras para la prevención y posible erradicación de la PAM. Las vacunas son intrínsecamente proactivas, y su objetivo es defender preventivamente al huésped contra el agente causal, *Naegleria fowleri*. Su utilización puede simplificar la complejidad asociada a los regímenes de tratamiento de la PAM y disminuir considerablemente la carga global de la enfermedad.

## Conclusión

La meningoencefalitis amebiana primaria (PAM) representa un desafío médico importante debido a sus complejidades clínicas y a las limitaciones de las intervenciones terapéuticas actuales. Sin embargo, los últimos avances vislumbran un horizonte prometedor. La exploración de compuestos de origen marino y terrestre ofrece posibles vías terapéuticas novedosas que podrían revolucionar el tratamiento de la PAM. Mientras tanto, la investigación y el desarrollo de vacunas contra el agente causal, *Naegleria fowleri*, ofrecen un camino prometedor no solo para el tratamiento, sino potencialmente para la erradicación de la PAM. En el futuro, los enfoques de investigación integrados, que combinen estrategias terapéuticas y preventivas, serán fundamentales para frenar el impacto de esta enfermedad y mejorar los resultados sanitarios mundiales.

## Contribución del autor

Conceptualización: SUR; recopilación, gestión y conservación de datos: SUR, NI, FUR, MWM, SS; redacción de la versión original: SUR, NI, FUR, MWM, SS; interpretación de los resultados: SUR, NI, FUR, MWM, SS; revisión y redacción de la versión final: SUR, NI, FUR, MWM, SS.

## Financiación

El presente estudio fue autofinanciado.

## Aspectos éticos

No aplica.

## Conflictos de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses asociado al material presentado en el manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Visvesvara GS. Infections with free-living amebae. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:153-68. doi: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00010-8
2. Güémez A, García E. Primary amoebic meningoencephalitis by *Naegleria fowleri*: pathogenesis and treatments. *Biomolecules*. 2021;11(9):1320. doi: 10.3390/biom11091320
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of *Naegleria fowleri* in Recreational Water. Atlanta: CDC; 2023.
4. Lopez C, Budge P, Chen J, Bilyeu S, Mirza A, Custodio H, et al. Primary amoebic meningoencephalitis: a case report and literature review. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(3):272-6. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182495589
5. Kim JH, Lee SH, Sohn HJ, Lee J, Chwa Y, Park S, et al. The immune response induced by DNA vaccine expressing nfa1 gene against *Naegleria fowleri*. *Parasitol Res*. 2012;111(6):2377-84. doi: 10.1007/s00436-012-3093-5
6. Siddiqui R, Ali IKM, Cope JR, Khan NA. Biology and pathogenesis of *Naegleria fowleri*. *Acta Trop*. 2016;164:375-394. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.09.009.
7. Pugh JJ, Levy RA. *Naegleria fowleri*: Diagnosis, Pathophysiology of Brain Inflammation, and Antimicrobial Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(9):1178-9. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00232
8. Chalmers RM. Chapter Twenty–*Naegleria*. In: Percival SL, Yates MV, Williams DW, Chalmers RM, Gray NF, editors. *Microbiology of Waterborne Diseases (Second Edition)* [Internet]. London: Academic Press; 2014 [cited 2024 Mar 23]. p. 407–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158467000202>
9. Prevention CfDca. *Naegleria fowleri*–Primary amoebic meningoencephalitis (PAM)–Amebic encephalitis [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/naegleria-fowleri-media.html>.
10. Dereeper A, Allouch N, Guerlais V, Garnier M, Ma L, De Jonckheere JF, et al. *Naegleria* genus pangenome reveals new structural and functional insights into the versatility of these free-living amoebae. *Front Microbiol*. 2023;13:1056418. doi: 10.3389/fmicb.2022.1056418
11. Mungroo MR, Anwar A, Khan NA, Siddiqui R. Brain-eating Amoebae Infection: Challenges and Opportunities in Chemotherapy. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(12):980-87. doi: 10.2174/1389557519666190313161854
12. Fillatre P, Crabol Y, Morand P, Piroth L, Honnorat J, Stahl J, et al. Infectious encephalitis: Management without etiological diagnosis 48 hours after onset. *Med Mal Infect*. 2017;47(3):236-51. doi: 10.1016/j.medmal.2017.02.004
13. 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0003017
14. Schultz DR, Harrington WJ Jr. Apoptosis: programmed cell death at a molecular level. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(6):345-69. doi: 10.1053/sarh.2003.50005
15. Cummings BS, McHowat J, Schnellmann RG. Phospholipase A2s in cell injury and death. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2000;294(3):793-9.
16. Betanzos A, Bañuelos C, Orozco E. Host Invasion by Pathogenic Amoebae: Epithelial Disruption by Parasite Proteins. *Genes (Basel)*. 2019;10(8):618. doi: 10.3390/genes10080618
17. Cope JR, Ali IK. Primary Amoebic Meningoencephalitis: What Have We Learned in the Last 5 Years? *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(10):31. doi: 10.1007/s11908-016-0539-4
18. Jahangeer M, Mahmood Z, Munir N, Waraich UeA, Tahir IM, Akram M, et al. *Naegleria fowleri*: Sources of infection, pathophysiology, diagnosis, and management; a review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(2):199-212. doi: 10.1111/1440-1681.13192
19. Kofman A, Guarner J. Infections Caused by Free-Living Amoebae. *J Clin Microbiol*. 2022;60(1):e0022821. doi: 10.1128/JCM.00228-21
20. Deresinski S. Amebic Meningoencephalitis. *Infectious Disease Alert*. 2021;40(11).
21. Centers for Disease Control and Prevention. Primary Amoebic Meningoencephalitis (PAM)–Diagnosis & Treatment. Atlanta: CDC; 2021.
22. Russell AC, Kyle DE. Differential growth rates and in vitro drug susceptibility to currently used drugs for multiple isolates of *Naegleria fowleri*. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1):e0189921. doi: 10.1128/spectrum.01899-21
23. Russell AC, Bush P, Grigorean G, Kyle DE. Characterization of the extracellular vesicles, ultrastructural morphology, and intercellular interactions of multiple clinical isolates of the brain-eating amoeba, *Naegleria fowleri*. *Front Microbiol*. 2023;14:1264348. doi: 10.3389/fmicb.2023.1264348
24. 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 amoebic meningoencephalitis: report of 1 fatal and 1 surviving case. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):774-6. doi: 10.1093/cid/civ1021
25. 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;27(6):1217-21.
26. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM; International Natural Product Sciences Taskforce; Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):200-16. doi: 10.1038/s41573-020-00114-z
27. Arberas-Jiménez I, Nocchi N, Chao-Pellicer J, Sifaoui I, Soares AR, Diaz-Marrero AR, et al. Chamigrane-Type Sesquiterpenes from *Laurencia dendroidea* as Lead Compounds against *Naegleria fowleri*. *Mar Drugs*. 2023;21(4):224. doi: 10.3390/md21040224
28. Morales-Ubaldo AL, Rivero-Perez N, Valladares-Carranza B, Madariaga-Navarrete A, Higuera-Piedrahita RI, Delgadillo-Ruiz L, et al. Phytochemical compounds and pharmacological properties of *larrea tridentata*. *Molecules*. 2022;27(17):5393. doi: 10.3390/molecules27175393
29. Basharat Z, Zaib S, Yasmin A. Computational study of some amoebicidal phytochemicals against heat shock protein of *Naegleria fowleri*. *Gene Rep*. 2017;6:158-62. doi: 10.1016/j.genrep.2016.09.003

30. Lê HG, Kang JM, Vö TC, Na BK. Kaempferol induces programmed cell death in *Naegleria fowleri*. *Phytomedicine*. 2023;119:154994. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154994
31. Arberas-Jiménez I, Rizo-Liendo A, Nocchi N, Sifaoui I, Chao-Pellicer J, Souto ML, et al. Sesquiterpene lactones as potential therapeutic agents against *Naegleria fowleri*. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112694. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112694
32. Arberas-Jiménez I, García-Davis S, Rizo-Liendo A, Sifaoui I, Morales EQ, Piñero JE, et al. Cyclolauranes as plausible chemical scaffold against *Naegleria fowleri*. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112816. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112816
33. Daniel N, Ferdinand F, Aditya PA. In silico targeting CYP51 of *Naegleria fowleri* using bioactive compounds from Indonesian plants. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2023;11(5):841-62. doi: 10.56499/jppres23.1693\_11.5.841
34. Cabanes PA, Wallet F, Pringuez E, Pernin P. Assessing the risk of primary amoebic meningoencephalitis from swimming in the presence of environmental *Naegleria fowleri*. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(7):2927-31. doi: 10.1128/AEM.67.7.2927-2931.2001
35. Bureau UC. Statistical Abstract of the United States. 2009.
36. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7
37. Lee YJ, Kim JH, Sohn HJ, Lee J, Jung SY, Chwae YJ, et al. Effects of immunization with the rNfa1 protein on experimental *Naegleria fowleri*-PAM mice. *Parasite Immunol*. 2011;33(7):382-9. doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01296.x
38. Kang SY, Song KJ, Jeong SR, Kim JH, Park S, Kim K, et al. Role of the Nfa1 protein in pathogenic *Naegleria fowleri* cocultured with CHO target cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(7):873-6. doi: 10.1128/CDLI.12.7.873-876.2005
39. Gutiérrez-Sánchez M, Carrasco-Yépez MM, Correa-Basurto J, Ramírez-Salinas GL, Rojas-Hernández S. Two MP2CL5 Antigen Vaccines from *Naegleria fowleri* Stimulate the Immune Response against Meningitis in the BALB/c Model. *Infect Immun*. 2023;91(7):e0018123. doi: 10.1128/iai.00181-23
40. Réveiller FL, Suh SJ, Sullivan K, Cabanes PA, Marciano-Cabral F. Isolation of a unique membrane protein from *Naegleria fowleri*. *J Eukaryot Microbiol*. 2001;48(6):676-82. doi: 10.1111/j.1550-7408.2001.tb00208.x
41. Carrasco-Yépez M, Campos-Rodríguez R, Lopez-Reyes I, Bonilla-Lemus P, Rodríguez-Cortés AY, Contis-Montes de Oca A, et al. Intranasal coadministration of Cholera toxin with amoeba lysates modulates the secretion of IgA and IgG antibodies, production of cytokines and expression of pIgR in the nasal cavity of mice in the model of *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. *Exp Parasitol*. 2014;145 Suppl:S84-92. doi: 10.1016/j.exppara.2014.04.002
42. Lai R, Ogunsola AF, Rakib T, Behar SM. Key advances in vaccine development for tuberculosis-success and challenges. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):158. doi: 10.1038/s41541-023-00750-7
43. Casadei E, Salinas I. Comparative models for human nasal infections and immunity. *Dev Comp Immunol*. 2019;92:212-222. doi: 10.1016/j.dci.2018.11.022
44. Rojas-Ortega DA, Rojas-Hernández S, Sánchez-Mendoza ME, Gómez-López M, Sánchez-Camacho JV, Rosales-Cruz E, et al. Role of FcγRIII in the nasal cavity of BALB/c mice in the primary amoebic meningoencephalitis protection model. *Parasitol Res*. 2023;122(5):1087-1105. doi: 10.1007/s00436-023-07810-w
45. Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(6):1451-66. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.10.019
46. 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