

Eficacia del tinidazol en la profilaxis terapéutica de la colitis amebiana en pacientes con leucemia aguda *de novo* que reciben quimioterapia intensiva

Luara Luz Arana-Luna, José Luis Álvarez-Vera, José Antonio de la Peña-Celaya, Verónica Mena-Zepeda, Maricela Ortiz-Zepeda, María Eugenia Espitia-Ríos, Juan Manuel Pérez Zúñiga y Martha Alvarado-Ibarra*

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México.

Resumen

Introducción: En México la seroprevalencia de la *Entamoeba histolytica* es del 8.4%. La amebiasis intestinal en pacientes con leucemia aguda *de novo* posterior al inicio de quimioterapia (QT), en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, es del 12%, aún si muestran test coprológico negativo basal. **Objetivo:** Averiguar si la administración de tinidazol, en pacientes con leucemia aguda y coprológico negativo, al principio de la QT, disminuye la incidencia de colitis amebiana durante la inducción a la remisión. **Método:** Prospectivo y no comparativo. Enfermos con diagnóstico de leucemia aguda *de novo* que inician QT de inducción y coprológico inicial. Se indicó tinidazol, 2 g/día durante 5 días en la primera semana de comenzada QT. Se vigilaron hasta que la inducción concluyó y se inició la recuperación hematopoyética. **Resultados:** 38 pacientes, 15 mujeres y 23 hombres con edad media de 44 años (16-72). Con leucemia aguda linfoblástica 19, con mieloblástica 16 y con promielocítica 3. Casos sin y con amebiasis intestinal, 35 y 3, respectivamente. Los pacientes con amebiasis solo recibieron tinidazol durante 3 días y se dio después de 2 días de empezada la QT. **Conclusión:** El tinidazol, en pacientes con leucemia aguda *de novo* que inician QT de inducción, es efectivo en la prevención de la amebiasis intestinal, durante la etapa de inducción, si se administra a 2 g/día, durante cinco días, a partir del día 1 de la QT.

PALABRAS CLAVE: Tinidazol. Amebiasis. Leucemia aguda. Quimioterapia.

Abstract

Introduction: In Mexico, seroprevalence of *Entamoeba histolytica* is 8.4%. The intestinal amebiasis in patients with acute leukemia *de novo*, after the start of chemotherapy (CT) in the Hematology Service of the CMN 20 de Noviembre is 12%, even if patients show a negative baseline coprological test. **Objective:** To find out if the administration of tinidazole, in patients with acute leukemia and negative coprological test, at the beginning of the CT, decreases the incidence of amoebic colitis during the induction to remission. **Method:** Prospective and not comparative study. Patients with *de novo* diagnosis of acute leukemia who initiate induction and initial coprological CT. Tinidazole was indicated, 2 g/day for 5 days in the first week of CT started. They were monitored until the induction was concluded and hematopoietic recovery started. **Results:** 38 patients, 15 women and 23 men with a mean age of 44 years (16-72), with acute lymphoblastic leukemia 19, myeloblastic 16 and promyelocytic 3. Cases without and with intestinal amebiasis were 35 and 3, respectively. Patients with amebiasis only received tinidazole for 3 days and it was given 2 days after the CT started. **Conclusion:** Tinidazole, in patients with acute *de novo* leukemia who initiate induction CT, is effective in the prevention of intestinal amebiasis, during the induction stage, if administered at 2 g/day, for five days, starting on day 1 of the CT.

KEY WORDS: Tinidazole. Amebiasis. Acute leukemia. Chemotherapy.

Correspondencia:

*Martha Alvarado-Ibarra
E-mail: normoblasto@gmail.com

Fecha de recepción: 06-03-2019
Fecha de aceptación: 19-03-2019
DOI: 10.24875/GMM.19005135

Gac Med Mex. 2019;155(Suppl 1):S32-S37
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

En conjunto, hay alrededor de 100 millones de casos anuales de disentería amebiana, colitis y absceso hepático, resultando en 100.000 muertes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1997, la amebiasis es la tercera causa de muerte por enfermedad parasitaria. En México, su frecuencia en 2015 fue de 211 casos por 100,000 habitantes, que es menor si se compara con la vista hace 15 años (1,353 por 100,000); la mortalidad también ha disminuido, en 1955 fue del 13% y en 2001 del 4.3%, según cifras del Compendio Histórico de Estadísticas Vitales (Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]/Secretaría de Salud [SSA]). Esta disminución, muy influenciada por la disponibilidad de medicamentos más eficaces, ha sido también informada en el Instituto Mexicano del Seguro Social¹.

La *Entamoeba histolytica* se adquiere cuando sus quistes son ingeridos a través de alimentos o agua contaminados. En la exquistación se liberan los trofozoítos en el íleon terminal y migran al colon para colonizar la mucosa mediante la unión de los oligosacáridos de mucina del huésped con la adhesina de superficie de la ameba, la galactosa/*N*-acetil galactosamina. Los trofozoítos permanecen en el lumen como comensales, multiplicándose por fisión binaria y satisfacen sus necesidades energéticas con la ingestión de la microflora y nutrientes del huésped. Algunos quistes, en el colon descendente, se eliminan con las heces y permiten la transmisión fecal-oral. En 90% de los casos las infecciones por amebas son asintomáticas y autolimitadas².

Las lesiones histológicas se producen cuando los trofozoítos rompen la barrera de la mucosa y penetran en el tejido subyacente, donde segregan enzimas que atraviesan la matriz extracelular y destruyen las células; el parásito fagocita los restos tisulares y celulares (que incluyen eritrocitos). Después de la invasión de la mucosa y submucosa, los trofozoítos pueden entrar en la circulación portal y dispersarse al hígado y a otros órganos blancos².

Los componentes secretados por los trofozoítos son reconocidos por receptores, en las células epiteliales, que por medio de un factor nuclear potenciador activa genes proinflamatorios que, en interacción con los macrófagos, inducen respuesta protectora en el epitelio, que incrementa su resistencia a la apoptosis³. Las respuestas del huésped hacia la amebiasis invasiva incluyen la liberación del óxido nítrico por

neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas. La unión de inmunoglobulinas a la superficie amebiana puede alterar las funciones del trofozoíto, bloqueando la adhesión a los receptores del huésped y activando la vía del complemento^{4,5}.

La amebiasis existe en todo el mundo; su prevalencia en los países en desarrollo es mucho mayor, debido a las pobres condiciones socioeconómicas y a los niveles bajos de saneamiento. Las áreas con altas tasas de infección amebiana incluyen India, África, México, y partes de Centro y Sudamérica. La seroprevalencia de *E. histolytica* en un estudio realizado en México fue del 8.4%⁶.

Los factores que influyen en que la infección sea asintomática o invasiva incluyen la cepa, la susceptibilidad genética, la edad y el estado inmunológico. Los factores generales de riesgo para la enfermedad severa y aumento de la mortalidad incluyen: juventud, embarazo, tratamiento con corticosteroides, enfermedades malignas, desnutrición y alcoholismo⁷⁻¹¹.

El mejor método diagnóstico es serológico, incluye ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) e IHA (ensayo de hemaglutinación indirecta)¹²⁻¹⁵. La colitis invasiva es tratada generalmente con metronidazol, tinidazol (TNZ), omidazol, nitaxozanida y otros, como tratamiento único o en administración secuencial^{16,17}.

Las leucemias agudas (LA), linfoblástica y no linfoblástica, son enfermedades en que proliferan células jóvenes anormales (linfoblastos o mieloblastos), invaden órganos extramieloides y sustituyen la hematopoyesis normal. Son neoplasias muy graves y de elevada morbimortalidad. Su manejo implica tratamiento inmediato, con altas dosis de quimioterapia (QT) combinada para obtener remisión temprana. Esta fase inicial del tratamiento se llama inducción.

Las QT intensiva y la radioterapia ocasionan, además de inmunosupresión y neutropenia intensa, lesiones en los epitelios: descamación y necrosis de sus células, hipoplasia y pérdida de las funciones protectoras, histológicas celulares e inmunológicas; en la boca y faringe se acompañan de dolor intenso; este conjunto de alteraciones se conoce como mucositis. Es fácilmente reconocible en zonas accesibles, pero suele olvidarse que también se presenta en el intestino¹⁸. Todas estas consecuencias de la QT facilitan la presentación de amebiasis invasiva y son particularmente observadas en la fase de inducción de las leucemias agudas. En el curso del último año (2015), en nuestro Servicio se observaron 21 casos de amebiasis durante la inducción en 53 enfermos con

leucemia aguda (LA); siete fallecieron, por causas directamente atribuibles a la parasitosis o en asociación con otras condiciones.

En un estudio, realizado en nuestro Servicio¹⁹, se encontró que la amebiasis no se diagnosticaba, en el test coprológico, antes de iniciar la QT de inducción. Se comparó este hallazgo con un grupo control, de pacientes sin LA, y los resultados en el coprológico fueron los mismos. Luego de iniciar la QT, se presentaron 7 casos (12%) de amebiasis invasiva.

El propósito de este estudio es averiguar si la administración de un antiamebiano, desde el principio de la QT de inducción, disminuye la frecuencia de amebiasis invasiva durante el periodo de inducción a la remisión, en pacientes con LA y test coprológico inicial sin positividad a quistes o trofozoítos de *E. histolytica*.

Método

Se realizó un estudio prospectivo, no comparativo, longitudinal y abierto en pacientes con diagnóstico de LA *de novo*, que inician QT de inducción a la remisión, a partir de septiembre de 2016 hasta julio de 2017 en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. El diagnóstico de leucemia se definió con la existencia de > 20% de blastos, con disminución de la hematopoyesis normal, además de los datos clínicos y hemáticos conocidos.

Los criterios de inclusión fueron: enfermos con LA *de novo*, sin tratamiento antineoplásico previo, en condiciones de recibir QT de inducción y sin insuficiencias orgánicas que la contraindiquen. No fueron incluidos quienes recibieron algún tratamiento antiamebiano en el curso del último mes, con antecedentes de intolerancia al TNZ o embarazadas. Fueron eliminados quienes fallecieron por causas ajenas a amebiasis o no recibieron el tratamiento completo con TNZ.

En el hospital disponemos de dos antiamebianos para el tratamiento de la forma invasiva: metronidazol y TNZ; se eligió al segundo por administrarse menos tiempo y, particularmente, la menor intensidad y frecuencia de presentación de molestias gastrointestinales que se sumarían a las ocasionadas por la QT.

Se registraron las siguientes variables: sexo, edad, antecedentes de residencia, ocupación, ingesta de agua de grifo y verduras crudas, diarreas, disentería o amebiasis, datos iniciales y finales del test coprológico, infección bacteriana, infección micótica, neutrófilos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina

aminotransferasa (ALT), bilirrubinas totales, albúmina, dolor abdominal, diarrea, disentería y sonograma de mucosa colónica.

Cuando el paciente ingresó se tomaron los datos iniciales y se inició el TNZ, durante los primeros diez días del inicio de la QT; durante el seguimiento se registraron las restantes variables y se consideró terminado el estudio al concluir el programa de inducción a la remisión, con evidencia de recuperación progresiva de neutrófilos y cifra superior a $0.5 \times 10^9/l$.

Fueron calificados con colitis amebiana los enfermos que presentaron disentería y dolor cólico abdominal asociados a la presencia de trofozoítos de *E. histolytica* en el estudio coprológico. Todos los casos de amebiasis fueron corroborados con coproparasitoscópico. La identificación microscópica del parásito se apoyó en sus conocidas características morfológicas observadas por el personal químico experto de la Sección de Coproparasitoscopia del Laboratorio General del hospital.

En los primeros cinco enfermos la posología del TNZ fue de 2 gramos cada 24 horas, vía oral, durante tres días consecutivos. Se presentaron 3 casos de amebiasis. Se introdujo una enmienda al estudio y la administración de TNZ cambió a 2 gramos cada 24 horas, vía oral, cinco días consecutivos.

Los programas de QT usados, para los distintos tipos de LA, fueron:

- QT de inducción para LA linfoblástica:
 - Día -4. Dexametasona, 10 mg/m²/día, vía endovenosa, en bolo, durante cuatro días.
 - Día 0. Metotrexato, 12.5 mg, vía IT + citarabina 50 mg + dexametasona 5 mg. Daunorubicina, 120 mg/m² s.c. i.v. pasar a goteo continuo durante 48 horas, diluida en 500 ml de solución salina isotónica.
 - Día 2. Ciclofosfamida 1,200 mg/m² s.c. i.v. en bolo. Vincristina 1.5 mg/m² s.c. i.v. en bolo. Repetir los días 9, 16 y 23. Prednisona, 60 mg/m² s.c./día, v.o. hasta el día 23. Luego disminuir progresivamente en el curso de 9 días.
 - Día 4. L-asparaginasa, 4,000 u/m² s.c./día i.m. Continuar lunes-miércoles-viernes hasta concluir la consolidación.
- QT de inducción para LA mieloblástica:
 - Citarabina: 100 mg/m² s.c. diluidos a 20 mg/ml de solución fisiológica, a goteo continuo, días 1 a 7.
 - Idarubicina: 12 mg/m² s.c. diluidos a 1 mg/ml de solución fisiológica por vía i.v. en bolo (15 minutos), días 1-3.

- QT de inducción para LA promielocítica:
 - Ácido transretinoico (ATRA), 45 mg/m² s.c./día, v.o., dividido en dos tomas, hasta remisión completa, desde el día 1 (mínimo 30 y máximo 90 días).
 - Daunorubicina, 60 mg/m² s.c./día (o idarubicina 12/mg/m² s.c./día), i.v. en infusión de 60 minutos (días 2, 4, 6, 8).

Con cualquiera de ellos la recuperación de la hematopoyesis tarda, aproximadamente, cuatro semanas.

Se consideró colitis neutropénica (CN) cuando cursaron con fiebre > 38 °C, dolor abdominal (al menos un valor de 3 en la escala análoga), neutrófilos < 0.5 x 10⁹/l y demostración de aumento del grosor de la pared intestinal colónica > 4 mm (en medición transversal) sobre más de 30 mm (de medición longitudinal) en cualquier segmento, por ultrasonido o tomografía computarizada, en ausencia de amebiasis en el estudio coprológico.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS Statistics® v22. Las variables nominales y ordinales se describieron en porcentajes; las variables escalares en media y desviación estándar. Las pruebas comparativas de las variables nominales se llevaron a cabo con la prueba de chi cuadrada, y las variables ordinales se compararon con la t de Student o el ANOVA. Las variables de asociación se procesaron con pruebas no paramétricas.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios institucionales, locales y nacionales.

El estudio fue aprobado por los comités de Ética y de Investigación del CMN 20 de Noviembre. Todos los pacientes aceptaron su participación con la firma del consentimiento informado.

Resultados

De septiembre 2016 a julio 2017 se estudiaron 38 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Los antecedentes y datos básicos se muestran en la tabla 1. La mayoría fueron de sexo masculino. El lugar de residencia más frecuente fue la Ciudad de México (n = 19); los restantes habitaban en 7 Estados más. Respecto a su ocupación, se distribuyeron como sigue: 14 trabajadores manuales, 8 estudiantes, 7 profesionistas, 7 profesionistas con grado universitario y 2 técnicos administrativos. No se encontraron antecedentes de diarrea o amebiasis. Cinco enfermos

Tabla 1. Datos obtenidos al ingreso del paciente

Dato	Resultado
Sexo (M/H)	15/23
Edad (Media/límites)	44/16-72
Agua de grifo (Sí/No)	7/31
Verduras crudas (Sí/No)	17/21
<i>B. hominis</i> (n)	3
<i>C. parvum</i> (n)	1

Tabla 2. Datos basales

Datos	Resultado
Neutrófilos x 10 ⁹ /l media/min-máx)	33/0-292
AST U/L (media/min-máx)	43/19-143
ALT U/L (media/min-máx)	45/9-189
BD mg/dl (media/min-máx)	0.45/0.1-2.1
BI mg/dl (media/min-máx)	0.4/0.1-2.2
Albúmina g/dl (media/min-máx)	3/2.5-4.6
<i>E. histolytica</i>	0
LA linfoblástica (n)	19
LA mieloblástica (n)	16
LA promielocítica (n)	3

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; LA: leucemia aguda.

habían tomado antiparasitarios, en forma profiláctica. Cuatro aceptaron ser alcohólicos.

Los datos basales se encuentran en la tabla 2. En ningún caso se hallaron amebas (trofozoítos o quistes) en los estudios iniciales. Se identificaron, en localizaciones extraintestinales, 13 infecciones bacterianas en las vías aéreas superiores. En el estudio coprológico inicial se informaron dos gérmenes inesperados: *Blastocystis hominis* y *Cryptosporidium parvum*.

En la tabla 3 se localizan los datos finales. El tipo de colitis más frecuente fue la CN, y sus repercusiones clínicas y bioquímicas fueron mayores en cuanto al dolor abdominal, diarrea, neutropenia, bilirrubina directa, albúmina y magnitud del grosor de la mucosa intestinal, si se comparan con los casos de amebiasis (p < 0.03).

Los enfermos con amebiasis fueron 3, todos con localización intestinal. Los 3 cursaron con disentería y dolor abdominal. Hubo otras infecciones: 37 enfermos cursaron con infección bacteriana de vías respiratorias. Uno tuvo micosis pulmonar. Fueron incluidos en un programa terapéutico de neutropenia febril y antimicóticos.

Tabla 3. Datos finales

Variable	Amebiasis	CN	Otros	p
Dolor abdominal	1	7	2	0.005
Diarrea	0	4	1	0.02
Disentería	2	1	0	> 0.05
<i>E. histolytica</i>	3	0	0	> 0.05
GMC (0.6-1.0 cm)	3	7	0	> 0.05
Neutrófilos x 10 ⁹ /l (media)	2.1	1.9	3.0	> 0.05
AST U/L (media)	62	98	43	> 0.05
ALT U/L (media)	64	65	59	> 0.05
BD mg/dl (media)	1.8	3.6	0.9	0.03
BI mg/dl (media)	0.7	1.1	0.7	> 0.05
Albúmina g/dl (media)	3.3	2.4	3.0	0.009

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; CN: colitis neutropénica; GMC: grosor de la mucosa colónica.

Cinco pacientes recibieron TNZ durante tres días; dos tuvieron amebiasis. Los restantes, de acuerdo con la enmienda, lo tomaron durante cinco días; uno tuvo amebiasis ($p = 0.04$). En los 3 enfermos con amebiasis se utilizó metronidazol como tratamiento alternativo. Todos curaron.

En 29 casos el TNZ se inició el mismo día que comenzó la QT; ninguno tuvo amebiasis. En 9 enfermos se inició entre 3 y 7 días luego de iniciada la QT; aquí se presentaron los 3 casos ($p = 0.0001$), en dos de ellos, la administración fue durante 3 días.

Las defunciones fueron 8 (21%) y las causas: 3 hemorragias, 2 CN 1 de, neutropenia febril, 1 de miocosis pulmonar y 1 de síndrome de ATRA.

No existió significancia estadística, en los análisis univariante y multivariante, en la posible asociación entre alcoholismo, ingesta de agua de grifo, consumo de verduras crudas, ocupación y la presentación de amebiasis. Tampoco hubo relación con el tipo de leucemia y QT indicada.

Discusión

La población estudiada, en cuanto a edad, sexo y antecedentes, tiene características que no la distinguen de la población general. En todos los pacientes el resultado del test coprológico inicial fue negativo, al igual que lo ya reportado en el estudio previo del Servicio de Hematología¹⁹.

La negatividad en el test coprológico apoya la idea que los quistes se encuentran en la mucosa intestinal y no son evidenciados¹²⁻¹⁵. En nuestro estudio solo se

examinó la materia fecal en una ocasión, lo que tiene una sensibilidad no mayor del 50%, que aumenta si el estudio se repite tres veces en un periodo no mayor a diez días²⁰. En nuestros pacientes no era posible retrasar todo ese tiempo la administración de QT.

La OMS recomienda que el diagnóstico de amebiasis intestinal se haga con pruebas moleculares específicas para *E. histolytica* o con técnicas inmunológicas²⁰. Algunas de estas permiten la determinación de antígenos o anticuerpos amebianos en la materia fecal o en el suero, por diferentes técnicas, con sensibilidad y especificidad del 90 al 100%. Nosotros encontramos problemas logísticos para efectuar estos estudios. Además, las de tipo inmunológico demuestran la existencia de amebiasis actual o de años atrás^{14,21}. Finalmente, no encontramos evidencia de amebiasis, con apoyo en datos clínicos o en el estudio coprológico, antes de iniciar la QT y sí después con el mismo estudio, más el coproparasitoscópico, y con datos clínicos asociados, ausentes en otras variedades, consideradas comensales: *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovski* y *Entamoeba bangladeshi*.

No hallamos referencias bibliográficas en Pubmed durante los últimos diez años que nos permitieran comparar nuestros resultados.

La dosis habitual de TNZ, durante tres días, no fue efectiva, en los casos aquí estudiados. Las fallas desaparecieron cuando la administración se prolongó a 5 días, si iniciaban el día 1 de QT. Paralelamente, si el TNZ se inició después del día 2 de QT, la amebiasis se presentó en algunos casos. Es probable que si el TNZ se inicia el día 1, no sea necesario prolongarlo más de 3 días. Estos datos indican la virulencia de la ameba y las pocas defensas de los enfermos con LA que reciben QT intensiva. La administración durante 5 días no se asoció con efectos adversos; posiblemente fueron enmascarados por los de la QT. El metronidazol es el antiamebiano considerado el más efectivo para la amebiasis invasora; no obstante, el TNZ, en su dosis convencional, no se informa como menos activo²². En los casos de amebiasis, observados en este estudio, se cambió a metronidazol por la facilidad de su aplicación endovenosa.

La mayoría de los pacientes con alteraciones intestinales cursaron con CN. Sus manifestaciones fueron más intensas que en la amebiasis, con significado estadístico a propósito del dolor abdominal, incremento de la bilirrubina directa y disminución de la albúmina. Estas diferencias se relacionan con la magnitud de las lesiones de la mucosa intestinal y el mayor tiempo de evolución de la CN. En guías internacionales

relativas al tratamiento de complicaciones infecciosas intestinales en pacientes con cáncer es común encontrar directrices en cuanto a la CN^{23,24}. No se mencionan, en cambio, para la amebiasis invasiva. Es necesario que, en los países con elevada incidencia y prevalencia de amebiasis, se elaboren protocolos dirigidos al tratamiento de la amebiasis en pacientes con cáncer, particularmente si reciben QT intensiva.

Las causas de muerte más comunes fueron hemorragia y CN. La mortalidad de la segunda corresponde a otros informes publicados^{16,25}. No hubo ninguna muerte por amebiasis, lo que es un punto relevante en apoyo para indicar profilaxis terapéutica con TNZ a pacientes como los aquí presentados.

Conclusiones

La ausencia de amebas en materia fecal en pacientes con LA que iniciarán QT intensiva de inducción a la remisión, no significa la ausencia de amebiasis invasiva una vez que se inicia la QT, aunque no existan antecedentes sugestivos de la parasitosis. La supresión de las defensas histológicas, celulares e inmunitarias en el huésped, por efecto de la QT, explican el comportamiento agresivo de *E. histolytica*.

La administración de TNZ durante cinco días a la dosis de 2 g/día v.o. e iniciado al tiempo que la QT comienza, previene la aparición de amebiasis invasiva en estos pacientes. En pacientes que serán sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, esta indicación es aplicable.

Bibliografía

1. Trevino Garcia-Manzo N, Escandon-Romero C, Escobedo de la Pena J, Hernandez-Ramos JM, Fierro-Hernandez H. Amebiasis in the epidemiologic transition in Mexico: its morbidity and mortality trends in the Mexican Institute of Social Security. *Arch Med Res.* 1994;25:393-9.
2. Mortimer L, Chadee K. The immunopathogenesis of *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol.* 2010;126:366-80.
3. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet.* 2003;361:1025-34.
4. Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue barriers.* 2015;3:e982426.
5. Stanley SL Jr. Protective immunity to amebiasis: new insights and new challenges. *J Infect Dis.* 2001;184:504-6.
6. Caballero-Salcedo A, Viveros-Rogel M, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Sepulveda-Amor J, Gutierrez G, et al. Seroepidemiology of amebiasis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:412-9.
7. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA. Amebiasis. 2003;348:1565-73.
8. Petri WA Jr, Singh U. Diagnosis and management of amebiasis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1117-25.
9. Ximenez C, Cerritos R, Rojas L, Dolabella S, Moran P, Shibayama M, et al. Human amebiasis: breaking the paradigm? *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:1105-20.
10. Baxt LA, Singh U. New insights into *Entamoeba histolytica* pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:489-94.
11. Bercu TE, Petri WA, Behm BW. Amebic colitis: New insights into pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:429-33.
12. Wilson IW, Weedall GD, Hall N. Host-parasite interactions in *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar*: what have we learned from their genomes? *Parasite Immunol.* 2012;34:90-9.
13. Morf L, Singh U. *Entamoeba histolytica*: a snapshot of current research and methods for genetic analysis. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15:469-75.
14. Tanyuksel M, Petri WA, Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:713-29.
15. Skappak C, Akierman S, Belga S, Novak K, Chadee K, Urbanski SJ, et al. Invasive amoebiasis: a review of *Entamoeba* infections highlighted with case reports. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:355-9.
16. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN.* 2016; 14:882-913.
17. Bernin H, Marggraff C, Jacobs T, Brattig N, Le VA, Blessmann J, et al. Immune markers characteristic for asymptotically infected and diseased *Entamoeba histolytica* individuals and their relation to sex. *BMC infectious diseases.* 2014;14:621.
18. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Current opinion in oncology.* 2007;19:323-7.
19. Castellanos Galan JE. Amebiasis intestinal en pacientes con leucemia aguda de novo. CMN 20 de Noviembre ISSSTE. UNAM, 2001.
20. Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clinical microbiology reviews.* 2007;20:511-32.
21. Singh A, Houpt E, Petri WA. Rapid diagnosis of intestinal parasitic protozoa, with a focus on *Entamoeba histolytica*. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases* 2009;2009:547090.
22. Dans LF, Martínez EG. Amoebic dysentery. *BMJ clinical evidence.* 2007; 2007:918.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52:e56-93.
24. Guerrant RL, Osterholm MT, Bennis ML, Pickering LK, Slutsker L, Griffin PM, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;32:331-51.
25. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Current opinion in gastroenterology.* 2006;22:44-7.