

Mecanismo de la patogénesis de las lesiones amebianas

por

Víctor M. Villarejos*

(Recibido para su publicación el 15 de noviembre de 1969)

En su clásica monografía sobre amebiasis, COUNCILMAN y LAFLEUR (6) sugirieron, por primera vez, que la secreción de un agente citolítico por la entonces llamada *Ameba dysenteriae* constituye el mecanismo patogénico de las lesiones producidas por este protozoario. SCHAUDINN en 1903 (21) la denominó *Entamoeba histolytica* al observar un halo alrededor de la forma trofozoítica, visible en preparaciones histológicas de lesiones intestinales en material de autopsia, halo que posteriormente se demostró ser un artificio del proceso de fijación de tejido. Nombre y teoría de patogénesis fueron aceptadas universalmente y se ha trabajado activamente desde entonces para aportar pruebas de la existencia de tales secreciones citolíticas por la ameba, así como tratar de explicar diferencias en la virulencia de distintas cepas a través de supuestas variaciones en su capacidad productora de citolisinas *in situ* e *in vitro*. Varios autores creen haber aportado tales pruebas y así se han descrito, como secreciones de *E. histolytica*, hemolisinas (CRAIG, 7), hialuronidasa (BRADIN, 5), caseinasa (NAKAMURA y EDWARDS, 17), gelatinasa (HARINASUTA y MAEGRAITH, 10; NAKAMURA y EDWARDS, 16) y proteolasa (NEAL, 18). Sin embargo, todos ellos describen la presencia de estas sustancias en extractos de cultivos de amebas, pero ninguno ha logrado demostrar concluyentemente la producción activa de enzimas proteolíticas por la *Entamoeba histolytica*.

Aparte del descubrimiento de la existencia de ciertas cepas aberrantes (Laredo, Huff, etc.), actualmente ya reconocidas como no hisolíticas, han resultado igualmente fallidos los esfuerzos para demostrar claramente diferencias clínicas entre cepas patógenas y no patógenas de *E. histolytica*. La gran variabilidad de resultados obtenidos en los estudios de virulencia de la misma cepa

* Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana, (LSU-ICMRT), Apartado 10155, San José, Costa Rica.

de *E. histolytica* reportados por diferentes investigadores (ANDERSON, BOSTICK y JOHNSTONE, 1), hace dudar de la existencia de diferencias reales e inherentes al protozoo, señalando más bien hacia artificios metodológicos o técnicos. Los métodos generalmente usados para evaluar la virulencia de *E. histolytica* no son satisfactorios, como ha sido comprobado al producir en perros el mismo tipo de lesión intestinal supuestamente amebiana por la administración de una dieta de salmón, con o sin infección adicional por *E. histolytica* (ARTIGAS y BEAVER, 2; VILLAREJOS, 26). Igualmente, las lesiones de mucosa intestinal encontradas en ratas, que sirven para la evaluación de patogenicidad de cepas de *E. histolytica* en el esquema gradual de JONES (11), son susceptibles de producirse, con inóculos de bacterias de cultivos de *E. histolytica* en los que las amebas fueron destruidas (VILLAREJOS, 25). Las lesiones en ambos casos son de tipo inflamatorio agudo e inespecífico y no se asemejan a aquellas comunmente aceptadas como patonómicas de la amebiasis.

Se ha buscado explicar variaciones en la patogenicidad de cepas de *E. histolytica* por cambios en la flora bacteriana asociada. Los resultados obtenidos en estas investigaciones son igualmente contradictorios, no habiéndose logrado establecer, hasta el presente, relación evidente entre patogenicidad de una cepa y su simbiosis con algún tipo especial de bacteria entérica, patógena o no. Sólo se tiene evidencia de que la ameba necesita la presencia de microorganismos para su cultivo *in vitro* (BOECK y DRBOHLAV, 4), ya sea bacterias (DOBELL y LAIDLAW, 8) o tripanosomas (PHILLIPS y REES, 19); también se ha demostrado que se alimenta de bacterias durante su fase intestinal (SHAFFER y FRYE, 22; MILLER, *et al.*, 13).

Se han obtenido también resultados contradictorios en la infección experimental del hombre. Mientras WALKER y SELLARDS (27) pudieron producir disenterías en un cierto número de voluntarios inoculados, BEAVER *et al.* (3) obtuvieron resultados clínicos negativos con la administración de quistes de *E. histolytica* a 81 voluntarios, aún cuando consiguieron establecer la infección amebiana en la mayoría de los casos. El heroico experimento de WESTPHAL (28) al ingerir cápsulas conteniendo amebas y bacterias de un caso de disentería amebiana, que resultó en la adquisición de una infección amebiana asintomática, demostró que la simple infección con una cepa patógena, evidentemente virulenta, no bastaba para producir una amebiasis aguda; tampoco la ingestión posterior de la flora bacteriana de otro caso severo de disentería logró alterar el equilibrio huésped-parásito en su intestino. Ocho meses más tarde, inesperadamente, Westphal sufrió un ataque de disentería amebiana sin que pudiera explicarse las circunstancias que motivaron la activación de las amebas quiescentes durante todo ese tiempo. Estos ejemplos experimentales nos demuestran fehacientemente la evolución esencialmente imprevisible de la infección amebiana en el hombre.

En resumen, ninguno de los mecanismos investigados hasta el presente ha podido dilucidar el problema de patogénesis de las lesiones amebianas y se hace necesario buscar nuevos senderos para explicar en forma racional el comportamiento aparentemente contradictorio e imprevisible de la *Entamoeba histolytica* en el intestino humano.

OBSERVACIONES EXPERIMENTALES. En el curso de trabajos experimentales realizados en perros y cobayos, (VILLAREJOS, 24), nos fue posible observar algunos hechos fundamentales no reportados anteriormente. La primera observación se refiere al encuentro de colonias puras de *E. histolytica* en el lumen de glándulas de Lieberkühn evidentemente obstruidas, llamando especialmente la atención la ausencia de bacterias, así como al encontrar trofozoitos de *E. histolytica* en la colonia, tanto en perfecto estado de conservación como en avanzado proceso de desintegración, a juzgar por el aspecto tintorial de núcleo y protoplasma (Fig. 1). Se observa en esta figura que mientras el epitelio de la glándula presenta caracteres normales en el extremo que contiene amebas bien conservadas, se notan alteraciones en la zona en que se distinguen trofozoitos de *E. histolytica* en evidente proceso de desintegración. La localización selectiva de la necrosis celular en las zonas contiguas a las amebas desintegradas sugiere una asociación causal entre la muerte de las amebas y la lesión celular, proceso que tiene su explicación en la liberación de enzimas digestivas de la ameba y su consiguiente acción proteolítica sobre el tejido adyacente.

En infecciones experimentales en cobayo encontramos frecuentemente nódulos linfáticos ulcerados formando lesiones reminiscentes a las de tipo "botón de camisa", que contenían abundantes trofozoitos de *E. histolytica*. En los estadios iniciales de tales lesiones se veían microabscesos localizados en los centros germinales, en los cuales se encontró trofozoitos de *E. histolytica* (Fig. 2). Estos hallazgos sugieren una posible modalidad de formación de lesiones típicas amebianas en el intestino.

La úlcera amebiana típica presenta bordes necróticos en los cuales se encuentran abundantes trofozoitos de *E. histolytica*. Los tejidos circundantes contienen usualmente pocas amebas, que se encuentran sólo ocasionalmente en tejido sano, sin evidencia de reacción celular alguna. Pareciera por lo tanto, a la observación sin prejuicio, que el parásito se desarrolla de preferencia en tejido necrótico, donde se reproduce abundantemente (Fig. 3).

Al examen microscópico de intestino de animales infectados se nota ocasionalmente la existencia de pequeñas colonias de amebas adheridas a la mucosa intestinal, especialmente en nichos o depresiones naturales o causadas por parásitos (*Trichuris*). Aparentemente algunas amebas, de las muchas que colonizan el intestino, logran adherirse a algún punto de la mucosa para originar pequeñas colonias o clones. Su existencia y localización sugiere una posible acción citolítica sobre el epitelio adherido, abriendo una puerta de entrada para la invasión de la mucosa.

NUEVA TEORÍA. Con base en las observaciones descritas, propuse (24) la teoría siguiente sobre el mecanismo patogenético de la amebiasis, como una nueva hipótesis de trabajo para la exploración de otras avenidas conducentes a la comprensión del modo de acción patogénica de la *Entamoeba histolytica*, ante la aparente imposibilidad de explicarlo por los conocimientos ortodoxos actuales.

Comenzamos por asumir, ante la falta de evidencia de lo contrario, que *E. histolytica* no secreta activamente ninguna enzima proteolítica y que su capacidad de producir citólisis está restringida a la acción de sus enzimas digestivas

al ser liberadas por ruptura o desintegración de la membrana exterior del parásito. Así pues, *E. histolytica* no tendría la capacidad de atacar células sanas del tejido en que se encuentra, dependiendo para su alimentación intratisular de la existencia de células en necrobiosis en su proximidad.

Sobre esta premisa, el mecanismo patogénico sería teóricamente el siguiente: Sabemos que *E. histolytica* forma clones adheridos a la pared intestinal. Al crecer la colonia mueren algunos trofozoitos en su plano inferior, adosado a la mucosa, que lógicamente es el que recibe menor aporte nutritivo desde el lumen. Las enzimas digestivas liberadas dañan las células epiteliales adyacentes, produciendo una solución de continuidad del epitelio, que es aprovechada por amebas activas para penetrar hacia el tejido mucoso. Una vez en éste, la ameba migra en busca de alimentos a través de los espacios intercelulares por medio de su eficaz aparato locomotor (pseudópodos), aunque sin producir alteración celular a su paso; es frecuente encontrar, al examen histológico de material amebiano, trofozoitos de *E. histolytica* en medio de tejido aparentemente normal. Si la ameba no encuentra células en necrobiosis para su alimentación, muere *in situ*, causando una minúscula lesión celular, repuesta prontamente. Si en la vecindad existe tejido dañado por cualquier otra causa, el trofozoito encuentra sustrato favorable para su alimentación y subsecuente reproducción, comenzando así la formación de una colonia intratisular. La colonia crece alimentándose de todo el detritus celular existente y cuando el sustrato alimenticio está llegando a su fin, comienza la migración de trofozoitos por la periferie del absceso microscópico así formado, produciéndose al mismo tiempo la muerte de una parte de las amebas privadas de nutrición. Las endoenzimas digestivas liberadas al desintegrarse causan la destrucción de las células sanas en los bordes de la cavidad, proporcionando nuevamente sustrato nutritivo para las amebas sobrevivientes, que siguen reproduciéndose y aumentando en número. De esta forma se crea un equilibrio lábil entre una parte de amebas que sucumbe y la otra que sobrevive y se reproduce, aumentando así gradualmente el tamaño del absceso. Sus paredes se abren finalmente hacia el lumen intestinal, en el que se vacía la colonia amebiana, iniciándose el proceso de curación del absceso, salvo infección bacteriana secundaria.

El otro mecanismo probable de génesis de lesiones amebianas puras sería el observado experimentalmente y descrito antes, en el que se produce una oclusión de una glándula de Lieberkühn parasitada, formándose una colonia pura de *E. histolytica* en su lumen y repitiéndose el proceso mencionado anteriormente, hasta llegar al vaciamiento del absceso por el orificio de ruptura, con el característico aspecto de úlcera en "botón de camisa".

Es muy probable que este proceso, si realmente sucede como se sugiere, ocurra frecuentemente en el curso de infecciones crónicas amebianas. Así se podría explicar, en parte, la sintomatología proteiforme presentada muchas veces por estos enfermos.

De acuerdo con este criterio, para la aparición de manifestaciones agudas de amebiasis, ya sea colitis o disentería, se necesitaría la concurrencia de varios factores, entre ellos: la presencia de abundantes trofozoitos de *E. histolytica*

en el lumen intestinal; la existencia de un proceso patológico que cause necrobiosis más o menos extensa a nivel de la mucosa o submucosa; penetración de trofozoitos de *E. histolytica* en los tejidos cercanos a la lesión tisular; y finalmente, colonización de las zonas de necrobiosis por la ameba. Una infección bacteriana secundaria o concomitante que causara mayor destrucción tisular, favorecería la propagación de *E. histolytica* al proporcionarle más sustrato nutritivo, ocasionando los cuadros disentéricos. El que todas estas circunstancias propicias para el desarrollo de lesiones intestinales amplias no ocurran conjuntamente con mucha frecuencia, explicaría el número relativamente pequeño de casos con manifestaciones clínicas de amebiasis aguda, a pesar del elevado porcentaje de personas que albergan el parásito, especialmente en nuestras latitudes.

La formación de abscesos hepáticos podría obedecer a circunstancias similares operantes en el hígado. Una simple reflexión nos hace ver que el absceso hepático amebiano debería ser mucho más frecuente si su proceso patogénico estuviera condicionado sólo a la virulencia de la cepa de *E. histolytica* operante. En efecto, en las lesiones amebianas intestinales se observa a menudo la presencia de trofozoitos en los vasos sanguíneos que se drenan por la Vena Porta; se colige que una buena cantidad de amebas debe llegar al hígado de esta manera. KRUPP (12) aisló trofozoitos de *E. histolytica* del hígado en más del 40% de cobayos con amebiasis intestinal experimental, sin que en ninguno de ellos se formaran abscesos. En el hombre los abscesos hepáticos post-disentéricos no son comunes y se observan en un buen porcentaje de casos sin antecedentes de amebiasis intestinal clínicamente activa, sugiriendo que la invasión amebiana del hígado en estos casos se produce a partir de lesiones intestinales asintomáticas, probablemente frecuentes, durante el curso de una infección crónica. Deben, entonces, ser necesarios otros factores cooperantes para la formación de abscesos hepáticos en sólo un reducido porcentaje del elevado número de infecciones amebianas intestinales sintomáticas y asintomáticas, en las cuales podemos asumir un frecuente paso de trofozoitos de *E. histolytica* hacia el hígado. Tales circunstancias, en mi concepto del proceso, consistirían en la existencia de zonas de destrucción celular en el parénquima hepático, que sirvieran de sustrato favorable para el anidamiento de un trofozoito, y su evolución subsiguiente en la misma forma sugerida para las lesiones intestinales. Las probabilidades de que un trofozoito, arrastrado al azar por la corriente sanguínea, llegue a una zona de necrosis existente en ese momento en el inmenso universo celular del hígado, son tan escasas, que la rareza de su ocurrencia nos explicaría precisamente la poca frecuencia con que se forma el absceso hepático a pesar de la alta prevalencia de infecciones amebianas y del amplio aporte de amebas que aparentemente recibe el hígado durante su curso. Tampoco debe olvidarse que el absceso hepático es más frecuente en áreas endémicas que tienen elevada prevalencia de enfermedades hepáticas de diversa etiología.

DISCUSION

Ciertos hechos reportados en la literatura parecen reforzar la teoría aquí expuesta. Por ejemplo, SHAFFER y SIENKEWICZ (23) notan que al cultivar *E. histolytica* en tejido con pequeños trozos de hígado, la propagación de la ameba se realiza en el centro de los trozos del órgano, es decir en las zonas más propensas a sufrir alteraciones celulares, y no en la superficie de crecimiento activo del cultivo celular.

MUSGRAVE (15) describe lesiones de folículos linfáticos conteniendo *E. histolytica* muy similares a las encontradas por nosotros en infección experimental del cobayo. Nuestro hallazgo confirma las observaciones de Musgrave, consideradas fantásticas en su tiempo.

Recientemente MILLER *et al.* (14) presentaron evidencia de la acción disolvente de las endoenzimas de *E. histolytica* sobre las estructuras adyacentes durante el proceso de desintegración de la ameba. También observaron fagocitosis de detritus celular por la ameba.

HARINASUTA (9) observa que los abscesos amebianos pequeños, en estadio precoz de evolución, contienen en su interior gran cantidad de trofozoitos de *E. histolytica* casi en cultivo puro, en contraste con lo encontrado comúnmente en abscesos de evolución prolongada. Esta observación está de acuerdo con la presente teoría sobre la formación del absceso hepático.

RAO (20) produjo lesiones necróticas en el parénquima hepático de ratas por inyección de un filtrado de cultivos de *E. histolytica* y *Escherichia coli* en el cual las amebas habían sido destruídas. En nuestra experiencia, al inocular extractos de amebas destruídas por sonificación, junto con sus bacterias simbióticas, es posible producir en el ciego de ratas jóvenes (tres semanas de edad y menos de 40 gramos de peso), alteraciones similares a las encontradas en la infección experimental con *E. histolytica*. Tales alteraciones subsisten de tres a cinco días y difieren de las últimas sólo en la presencia o ausencia de trofozoitos de la ameba. Estas observaciones confirmarían *in vivo* el potencial proteolítico de extractos o filtrados de *E. histolytica* demostrado anteriormente *in vitro*.

La presente comunicación pretende solamente proponer una hipótesis de trabajo, incitando a la búsqueda de nuevos derroteros para la comprensión del proceso patogénico de la amebiasis.

RESUMEN

Hasta el presente no ha sido aclarado el mecanismo patogénico de la lesión amebiana, ni se ha demostrado convincentemente que esta lesión sea causada por la secreción de sustancias proteolíticas de la *Entamoeba histolytica*.

Basada en observaciones experimentales, la nueva teoría aquí expuesta propone que *E. histolytica* produce lesión celular por acción de sus enzimas digestivas al morir y desintegrarse en el tejido. Alimentándose de células da-

ñadas por este proceso, una parte de la colonia sobrevive y se reproduce, estableciéndose un equilibrio entre reproducción y muerte de amebas, que resulta en el aumento progresivo de la lesión. Es condición indispensable para el inicio de una lesión que la ameba encuentre una zona de necrosis celular una vez que ha logrado penetrar en el tejido. De acuerdo con esta teoría, se discute en detalle el posible mecanismo patogénico de las lesiones intestinales y hepáticas.

SUMMARY

The mechanism of pathogenesis of amebic lesions has not been elucidated yet. Proteolytic secretions by *Entamoeba histolytica*, which are supposed to produce cellular damage of the tissues, have never been convincingly demonstrated.

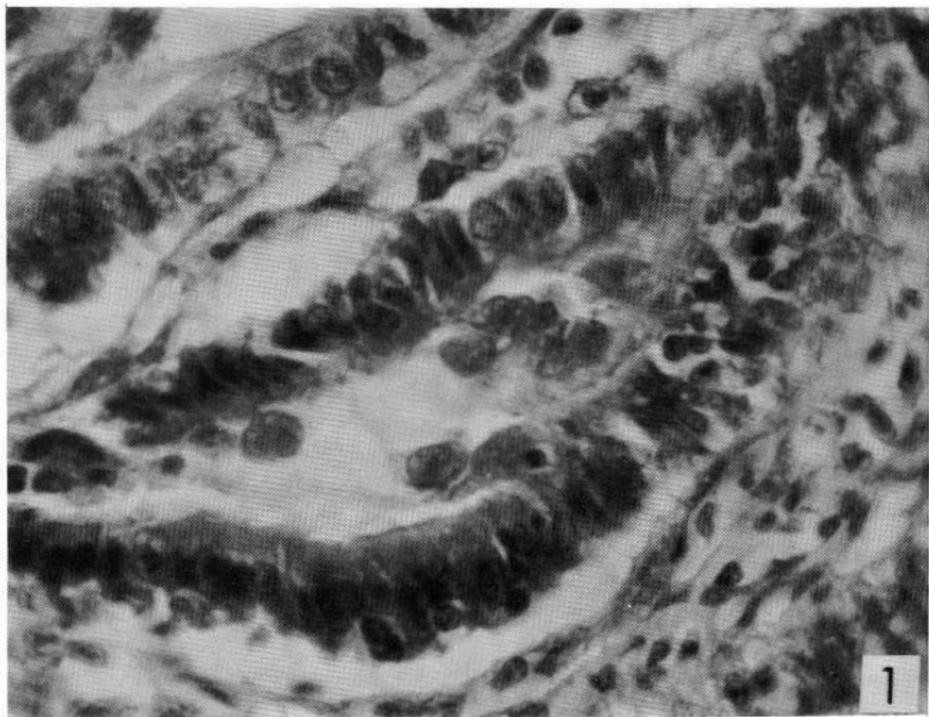
On the basis of experimental observations described herein, a new theory of the pathogenesis of amebic lesions is proposed. It is based on the assumption that the cytolytic activity of *E. histolytica* is not due to lytic secretions but to the effect of digestive endoenzymes of the ameba, liberated upon its death and desintegration. The ameba, while alive and migrating in the tissue, does not harm healthy cells but feeds on cellular debris and cells undergoing necrosis. When a trophozoite arrives at a focus of cell decay, it starts to feed and reproduce, forming an amebic colony which grows until all available necrotic cells have been consumed. At this point a part of the colony dies and the digestive endoenzymes of the dead amebae damage the surrounding tissue cells, providing food for the remaining amebae which continue reproducing. In this manner a labile equilibrium is established between dying and reproducing amebae, which leads to enlargement of the amebic abscess. Eventually the small abscess drains into the intestinal lumen, returning the amebae to their original habitat. The production of lesions in acute and chronic intestinal amebiasis, and of amebic abscess of the liver by this mechanism is discussed in detail.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDERSON, H. H., W. L. BOSTICK & H. G. JOHNSTONE
1953. *Amebiasis*. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois.
2. ARTIGAS, J. & P. C. BEAVER
1962. Salmon diet and amebic colitis in dogs. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 10: 812-820.
3. BEAVER, P. C., R. C. JUNG, J. C. SHERMAN, T. A. READ & R. A. ROBINSON
1956. Experimental *E. histolytica* infections in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 5: 1000-1009.
4. BOECK, W. C. & J. DRBOHLAV
1925. Cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Amer. J. Hyg.*, 5: 371-407.

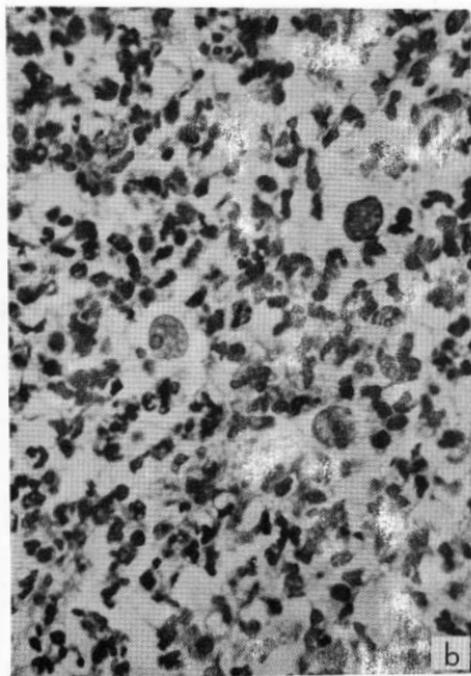
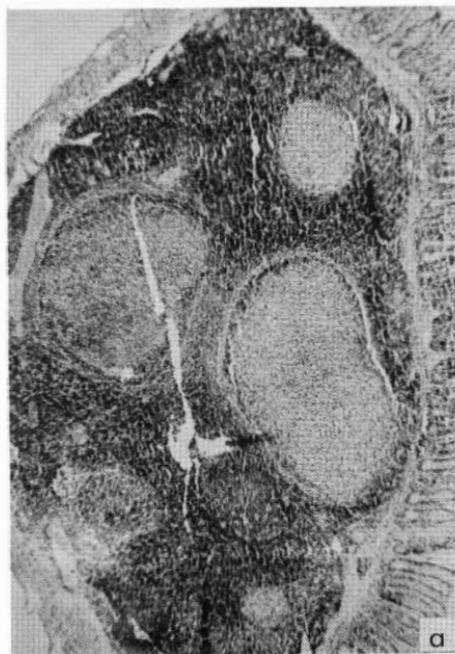
5. BRADIN, J. L.
1953. Studies on the production of hyaluronidase by *E. histolytica*. *Exp. Parasitol.*, 22: 230-235.
6. COUNCILMAN, W. T. & H. A. LAFLEUR
1891. Amebic dysentery. *Johns Hopkins Hosp. Report*, 2: 395-548.
7. CRAIG, C. F.
1927. Observations upon the hemolytic, cytolytic and complement binding properties of extracts of *E. histolytica*. *Amer. J. Trop. Med.*, 7: 225-240.
8. DOBELL, C. & P. P. LAIDLAW
1926. Cultivation of *Entamoeba histolytica* and some other entozoic amoebae. *Parasitology*, 18: 283-318.
9. HARINASUTA, C.
1968. (Comunicación personal).
10. HARINASUTA, C & B. G. MAEGRAITH
1958. The demonstration of proteolytic enzyme activity of *E. histolytica* by the use of photographic gelatin film. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 52: 508-515.
11. JONES, W. R.
1946. The experimental infection of rats with *E. histolytica*; with a method for evaluating the anti-amebic properties of new compounds. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 40: 130-140.
12. KRUPP, I.
1956. Amebic invasion of the guinea pig infected with the larvae of *Toxocara canis*. *Exp. Parasitol.*, 5: 421-426.
13. MILLER, J. H., J. C. SWARTZWELDER & J. E. DEAS
1961. An electron microscopic study of *Entamoeba histolytica*. *J. Parasitol.*, 47: 577-587.
14. MILLER, J. H., R. H. GILMAN & V. M. VILLAREJOS
1969. An electron microscope study of *Entamoeba histolytica* trophozoites *in vivo*. *Ann. Meet. Amer. Soc. Trop. Med. and Hygiene*. Washington, November 3-7, 1969. (Manuscript in preparation).

Fig. 1. Lumen de una glándula de Lieberkühn parasitada por *E. histolytica*. Las amebas en la porción derecha están perfectamente conservadas, mientras que las de la punta izquierda se encuentran en proceso de desintegración, dañando las células epiteliales adyacentes.



15. MUSGRAVE, W. E.
1910. Intestinal amebiasis without diarrhea, a study of 50 fatal cases. *Philipp. J. Sci.*, B5: 229-231.
 16. NAKAMURA, M. & P. R. EDWARDS
1959a. Enzymes in *E. histolytica*. I. Gelatinase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100: 403-404.
 17. NAKAMURA, M. & P. R. EDWARDS
1959b. Casease in *E. histolytica*. *Nature (Lond.)*, 183: 397-398.
 18. NEAL, R. A.
1960. Enzyme proteolysis by *E. histolytica*. Biochemical characteristics and relationship with invasiveness. *Parasitology*, 50: 531-550.
 19. PHILLIPS, B. P., & C. W. REES
1950. The growth of *Entamoeba histolytica* with live and heat-treated *Trypanosoma cruzi*. *Amer. J. Trop. Med.*, 30: 185-191.
 20. RAO, V. G.
1951. Laboratory demonstration on amebic liver abscess. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 45: 3-5.
 21. SCHAUDINN, F.
1903. Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. *Arb. Gesundb.-Amte.*, 19: 547-589.
 22. SHAFFER, J. G. & W. W. FRYE
1942. Studies on growth requirements of *Entamoeba histolytica*. *Amer. J. Hyg.*, 47: 214-218.
 23. SHAFFER, J. C. & H. S. SIENKIEWICZ
1952. Propagation of a strain of *E. histolytica* in tissue bearing culture. *Science*, 166: 306-308.
 24. VILLAREJOS, V. M.
1961. Studies on the pathogenicity of *E. histolytica* and other ameba species. Dissertation. Tulane University, New Orleans, Louisiana. Abstract in *Trop. Dis. Bull* 59: 780-781.
 25. VILLAREJOS, V. M.
1962a. Cortisone and experimental amebiasis in the rat. *J. Parasitol.*, 48: 194.
-

Fig. 2. Nódulo linfático con microabscesos de los centros germinales (a), que contienen abundantes trofozoítos de *E. histolytica* (b).



26. VILLAREJOS, V. M.
1962b. Role of salmon diet of rectal intubation in experimental amebic colitis in the dog. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 11: 440-447.
 27. WALKER, E. L. & A. W. SELLARDS
1915. Experimental entamoebic dysentery. *Philipp. J. Sci.*, 8: 253-331.
 28. WESTPHAL, A.
1937. Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen zur Virulenz der *E. histolytica* beim Menschen. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 41: 262-280.
-

Fig. 3. Trofozoitos de *E. histolytica* proliferando en tejido necrótico de mucosa intestinal. Nótese su ausencia en tejido adyacente.

