

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infeción por Blastocystis

Jorge Luis Salinas*, Herman Vildozola Gonzales*

RESUMEN

Blastocystis sp. es un microorganismo unicelular anaerobio, perteneciente al reino Cromista, frecuentemente encontrado en el tracto intestinal de humanos y animales, cuyo rol patogénico para el hombre sigue siendo controversial. Su tipificación genética, mostrando nueve subtipos, algunos de los cuales parecen tener un papel en casos de sintomatología gastrointestinal, abre un nuevo campo para la investigación.

En el presente artículo se hace una extensa revisión que incluye el desarrollo histórico del parásito, su taxonomía, epidemiología, morfología, ciclo vital, así como aspectos bioquímicos, citoquímicos y genéticos, el rol patogénico contrastado con diferentes variables que incluyen los subtipos, cantidad, respuesta al tratamiento y asociación con otros patógenos. Finalmente se revisan los aspectos clínicos y terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Blastocystosis; Blastocystis; parásito; diarrea.

Rev Gastroenterol Perú; 27: 264-274

SUMMARY

Blastocystis sp. is an anaerobic unicellular micro-organism belonging to the kingdom Chromista, frequently found in the digestive tracts of humans and animals, the pathogenic role of which continues being controversial for human beings. Its genetic classification, which shows nine sub-types, some of which seem to have a role in cases with gastrointestinal symptomatology, opens a new field for research.

In this article, an extensive revision is carried out which includes the historic development of the parasite, its taxonomy, epidemiology, morphology, vital cycle, as well as biochemical, cytochemical and genetic aspects, the pathogenic role in contrast with different variables which include the sub-types, quantity, response to the treatment and association with other pathogens. Finally, the clinical and therapeutic aspects are also reviewed.

KEY WORDS: Blastocystosis; Blastocystic; parasite; diarrhea

* Instituto de Medicina Tropical "Daniel Alcides Carrión": Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

INTRODUCCIÓN

Blastocystis sp. es un microorganismo unicelular anaerobio perteneciente al reino Cromista y es frecuentemente hallado en el tracto gastrointestinal humano. Desde su descubrimiento, fue considerado por muchos años una levadura inocua. Estudios recientes demostraron su filiación con Algas marrones y diatomeas alejándolo de los hongos y protozoarios. Es uno de los microorganismos hallados con mayor frecuencia en muestras de heces; sin embargo la controversia se cierne sobre su taxonomía, morfología, ciclo vital y patogenicidad. El análisis genético de Blastocystis ha mostrado ser una herramienta útil en el esclarecimiento de tales controversias, en especial aquellas respecto de su potencial rol como causante de enfermedad en seres humanos.

Estos recientes aportes al conocimiento y rol patogénico del Blastocystis sp, ameritan una revisión de los diferentes aspectos de este frecuente parásito humano.

HISTORIA

Las primeras descripciones con imágenes posiblemente compatibles con el microorganismo que posteriormente sería llamado Blastocystis sp. fueron hechas por Brittan(1) y Swayne(2) quienes estudiaron y escribieron abundantemente sobre la epidemia de cólera en Londres durante 1849, llamándolo "cuerpos del cólera" o "células anulares" considerándolo causante de la epidemia. Sin embargo, esta información no es suficiente para atribuirles el descubrimiento del parásito(3).

La primera descripción cumpliendo criterios de nomenclatura fue hecha por Alexeieff en 1911 llamándolo "Blastocystis enterocola", una levadura, aplicando la misma nomenclatura para designar organismos observados en heces de roedores, serpientes, pulgas y cucarachas⁽⁴⁾.

En 1912, Brumpt⁽⁵⁾ estudiando solo material humano presentó una breve descripción del germen al que llamó "Blastocystis hominis", presentándolo como una levadura intestinal inocua importante por su posibilidad de ser confundida con *E. histolytica*. Dicha descripción y el término acuñado en ésta ganaron prestancia rápidamente, siendo reconocido este nombre en la literatura hasta fecha reciente.

Luego de varios reportes del microorganismo en heces humanas durante las primeras décadas del siglo XX, sugiriendo patogenicidad especialmente en regiones tropicales, poco fue publicado hasta 1967, en que el trabajo de Zierdt et. al.⁽⁶⁾ renovó el interés por el parásito presentando evidencia para clasificar a "Blastocystis hominis" como un Protozooario (sub clasificación del reino Protista que incluye a la mayoría de parásitos humanos, amebas, flagelados, ciliados entre otros).

Posteriormente, el Blastocystis fue objeto de múltiples estudios ultraestructurales, clínicos y terapéuticos además de una serie de reportes de caso donde se le adjudica un rol patógeno; sin embargo, estudios sugiriendo lo contrario también han sido publicados, persistiendo la controversia. A su vez "Blastocystis hominis" sufrió múltiples reclasificaciones dentro del subreino de los protozoarios, emparentándolo con las amebas, sin embargo Silberman et al.⁽⁷⁾ utilizando secuencias del ARN ribosómico de Blastocystis lo ubica dentro del reino Cromista o Stramenopila un grupo de diversos organismos que incluye las algas marrones y diatomeas. Dentro del sistema de clasificación de seis reinos (Monera, Protista, Cromista, Fungi, Plantae y Animalia) Blastocystis no es considerado un protozooario (Protista) sino es ubicado en el reino Cromista, posición mantenida hasta la actualidad.

En los últimos años, varios estudios fueron realizados basados en el análisis genético de Blastocystis, mostrando diferentes subtipos de difícil comparación, logrando posteriormente la uniformidad de la nomenclatura, describiendo 9 subtipos, lo que se plasmó en una reciente publicación de consenso⁽⁸⁾.

Actualmente se cree que la gran variabilidad genética de Blastocystis sería causante de la disparidad de resultados en investigaciones respecto de su rol patógeno; como resultado, la búsqueda de relación entre manifestaciones clínicas y los subtipos de Blastocystis se ha convertido en una de las principales líneas de investigación en parasitología.

TAXONOMÍA

La historia del organismo refleja la dificultad de definir su posición taxonómica. El estudio ultraestructural de Zierdt et al.⁽⁶⁾ confirió la primera evidencia indiscutible de que el organismo no era una levadura o un hongo, como previamente fue sugerido por Alexeieff⁽⁴⁾ y Brumpt⁽⁵⁾ ni tampoco los quistes

de otro organismo como *Trichomonas* sp. como fue propuesto por Bensen⁽⁹⁾, Bone y Prowaseck⁽¹⁰⁾, Haughwout⁽¹¹⁾ y James⁽¹²⁾.

Ultraestructuralmente, la célula de Blastocystis presenta características similares a los organismos del reino Protista (Protozoarios): presenta uno o más núcleos, complejo de golgi y organelas mitocondria-semejantes⁽¹³⁾. Fisiológicamente, no logra crecer en medios para hongos y no son eliminados por agentes antifúngicos como anfotericin B⁽¹⁴⁾. Blastocystis es un anaerobio estricto y es sensible al oxígeno y a cambios en la tonicidad del entorno⁽⁶⁾. Agentes antibacterianos como ampicilina, estreptomycin y gentamicina no parecen afectar adversamente el crecimiento de Blastocystis mientras varios antiprotozoarios parecen inhibir su crecimiento in vitro^(14,15).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la preponderancia del análisis genético por sobre los criterios estructurales y fisiológicos en la clasificación taxonómica⁽⁷⁾. Recientes investigaciones basadas en el estudio filogenético del RNA de la subunidad pequeña ribosomal, posicionan a Blastocystis como el único parásito descrito en humanos perteneciente al reino Stramenopila o Cromista, el cual incluye a las algas marrones y diatomeas⁽⁷⁾ y en un consenso publicado en 2007 se uniformiza la información de los subtipos descritos previamente concluyéndose la existencia de 9 subtipos y proponiéndose la eliminación del término "Blastocystis hominis" dando paso a utilizarse el término Blastocystis sp. seguido de un subtipo del 1 al 9 en toda muestra aislada de aves y mamíferos⁽⁸⁾. Dicho cambio en la nomenclatura obedece a la baja especificidad del germen por su hospedero lo que hace inadecuada la nomenclatura relacionada a un solo hospedero (en este caso el hombre: hominis) y en vista de la creciente evidencia a favor de la probable existencia de dos o más especies de Blastocystis (8,16). El término "subtipo" reemplaza a otros términos aparecidos en literatura en lengua Inglesa tales como (Clade, ribodeme, subgroup y cluster)⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Blastocystis sp. se halla distribuido mundialmente.⁽¹⁷⁾ Epidemias atribuidas a Blastocystis fueron reportadas en los inicios del siglo XX; sin embargo la aparición de brotes parece ser poco común^(18, 19, 20,21). La prevalencia de la infección ha sido determinada en varias comunidades; sin embargo los resultados deben ser evaluados cuidadosamente pues la mayoría de estudios se basan en muestras enviadas a laboratorios de parasitología y son asociadas mayoritariamente con pacientes sintomáticos⁽¹⁷⁾.

Las infecciones fueron diagnosticadas reconociendo la forma vacuolar de Blastocystis en materia fecal y la presencia de otras formas del organismo puede haber sido ignorada⁽¹⁷⁾; sin embargo al considerar una serie de estudios, se puede obtener una prevalencia estimada de aproximadamente 10 a 15 por ciento en muestras de heces de individuos sanos asintomáticos en países desarrollados^(22,23,24,25,26) y de 30 a 50 por ciento en muestras de países en desarrollo^(27,28,29,30,31,32,33,34) aunque excepciones ocurren^(35,36).

Dentro de una misma comunidad, los grupos de menores condiciones socioeconómicas y/o menores estándares de higiene parecen presentar mayores índices comparados con el resto de la población⁽¹⁷⁾. Inmigrantes, refugiados y niños adoptados de países en desarrollo parecen tener mayor incidencia que la presentada por adultos y niños criados desde el nacimiento en su nueva comunidad⁽³⁷⁾.

La ocurrencia de infección por *Blastocystis* se ha relacionado a condiciones climáticas sugiriéndose que las infecciones son más frecuentes durante la temporada caliente^(38,39); sin embargo otros estudios no han encontrado variación en el número de infecciones a través del año^(30,40).

Una mayor prevalencia en adultos comparada a niños ha sido notada en una serie de estudios^(22, 23, 27, 41,42) y adultos jóvenes parecen tener el mayor índice de infección^(36,43). No parece haber diferencia en la prevalencia entre géneros^(26, 41, 44, 45,46).

La infección por *Blastocystis* parece ser común en pacientes inmunocomprometidos^(44, 47, 48, 49, 50, 51, 52,53) y un estudio de diarrea crónica en niños demostró que solo aquellos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana fueron infectados⁽⁴⁷⁾. Sin embargo mayor información es necesaria respecto de prevalencia y significancia de infección por *Blastocystis* en pacientes inmunocomprometidos incluyendo aquellos infectados por VIH⁽¹⁷⁾.

En un estudio de clasificación genotípica basado en reacción en cadena de polimerasa aplicada a *Blastocystis* aislado en 5 poblaciones humanas obtenidas en Japón, Pakistán, Bangladesh, Alemania y Tailandia se obtuvo que el subtipo 3 fue el más frecuente, variando entre 41,7% a 92,3% de los grupos analizados. Los siguientes subgrupos en frecuencia fueron subtipo 1, subtipo 4. Los subtipos 2, 5 y 7 fueron raramente hallados⁽⁵⁴⁾.

En nuestro medio, varios estudios de prevalencia de enteroparásitos se han realizado en poblaciones de las regiones de costa, sierra y selva, predominantemente en población infantil y adultos jóvenes, concluyéndose que existe una supremacía de los helmintos en la región de la selva y de los no helmintos en las regiones de la costa y sierra⁽⁵⁶⁾.

En un estudio descriptivo sobre parasitosis intestinal en dos hospitales en la ciudad de Iquitos-Perú se halló una prevalencia de *Blastocystis* de 0 % en un nosocomio y de 5% en otro⁽⁵⁵⁾.

En la región andina la prevalencia de *Blastocystis* se ha presentado en el rango de 0 % a 65 %^(56, 57,58) así mismo se ha descrito variación de la infección por enteroparásitos entre la población rural y urbana.^(58, 59,60) Sin embargo el estudio realizado por Marcos y Maco en Sandia, Puno⁽⁵⁶⁾ no halló diferencia significativa para *Blastocystis* entre la población rural y urbana.

En Lima, Pajuelo y Camacho analizando muestras fecales de pacientes hospitalizados y de consultorios externos en el Hospital de Emergencias Pediátricas reportaron una incidencia de 34,3% siendo el enteroparásito no helmíntico más frecuente⁽⁶¹⁾. Terashima et al. reporta a *Blastocystis* ho-

minis como el enteroparásito no helmíntico más frecuente en la población de Villa el Salvador con una prevalencia de 37 % de la población estudiada⁽⁶²⁾. En un estudio realizado en niños de la ciudad de Trujillo-Perú, la prevalencia de *Blastocystis* fue de 23.8 % en pacientes con diarrea y de 24.2% en pacientes sin ésta. Siendo el segundo parásito no helmíntico más frecuente⁽⁶³⁾.

Existe gran variación entre las cifras de prevalencia de enteroparásitos en las series publicadas en nuestro medio, la información disponible indicaría una mayor frecuencia de infección por *Blastocystis* sp. en poblados de costa y sierra respecto de la región selvática; sin embargo no ha sido estimado si tales contrastes en la epidemiología de *Blastocystis* corresponden a diferencias climáticas, geográficas o socioeconómicas entre las regiones del Perú. El posible rol de la falta de uniformidad en las técnicas de laboratorio no ha sido descartado.

En resumen, la infección por *Blastocystis* sp. no parece estar restringida del todo por condiciones climáticas, grupos socioeconómicos ni por el área geográfica, teniendo como resultado una distribución mundial^(3,17). La infección probablemente no esté relacionada al sexo pero puede estar influenciada por la edad de los pacientes, su estado inmune y factores relacionados a higiene.⁽¹⁷⁾ Son necesarios mayores estudios utilizando análisis genético para determinar las características epidemiológicas de los subtipos de *Blastocystis* en diferentes poblaciones humanas.

MODO DE TRANSMISIÓN

Pese a que la ruta de transmisión de *Blastocystis* no ha sido determinada de un modo definitivo, ha sido reportada la dispersión de la infección entre miembros de una familia así como entre pacientes internados y en comunidades sin un manejo sanitario adecuado^(45, 64). Se asume que *Blastocystis* es transmitido por la vía fecal-oral de la misma manera que los protozoarios gastrointestinales comunes^(17,44). Otros mecanismos posibles serían la transmisión a través de agua no hervida^(58,65), alimentos e incluso vectores mecánicos como moscas⁽⁶⁶⁾. Pese a que estudios sistemáticos de la posibilidad de transmisión de humano a humano no han sido ejecutados, dicha vía de transmisión ha sido reportada entre dos pequeñas comunidades⁽⁶⁷⁾. Además, la presencia de grupos zoonóticos aislados de aves y mamíferos parece evidenciar a favor de una ruta de transmisión humano a animal^(67,68), Noel et al propuso la posibilidad de transmisión de *Blastocystis* de animales a humanos y entre animales, confirmando una vez más la baja especificidad del germen por su hospedero⁽¹⁶⁾.

MORFOLOGIA

El organismo demuestra marcada variabilidad morfológica y mide entre 5 a 40 micrómetros. Carece de pared celular pero contiene mitocondria, aparato de Golgi, retículo endoplásmico liso y rugoso. Su reproducción es usualmente por fisión binaria y crece en cultivos bajo condiciones anaeróbicas⁽¹⁷⁾.

Estudios ultraestructurales recientes indican que existen una serie de variantes morfológicas de *Blastocystis*, en las que al parecer la forma de presentación depende del medio ambiente^(13, 17, 69). Factores físicos como cambios osmóticos, la presencia de ciertas drogas, y el status metabólico pueden influenciar la morfología del organismo in vivo e in vitro.⁽¹⁷⁾

FORMA VACUOLAR Y GRANULAR

El estadio vacuolar, cuya característica es una gran vacuola central que comprime el citoplasma y el núcleo hacia la periferia celular es el descrito con más frecuencia en muestras de heces⁽⁶⁾ además de ser la forma predominante del organismo en cultivos^(6, 70) siendo considerada la forma celular típica de *Blastocystis*⁽³⁾ y por lo tanto la forma usualmente utilizada para el diagnóstico.

La forma granular de *Blastocystis* tiene una ultraestructura similar a la de la forma vacuolar, No parece ser un tipo celular diferente sino mas bien una forma vacuolar con gránulos en la vacuola central⁽¹⁷⁾.

FORMAS MULTIVACUOLAR Y AVACUOLAR

La morfología de *Blastocystis* presente en material fecal humano fresco puede diferir significativamente de las presentes en cultivos^(3, 71) en contraposición a la gran vacuola única presente en células de cultivo, múltiples vacuolas de diferentes tamaños son frecuentemente halladas en células de material fecal.

Algunos reportes han descrito esta forma de *Blastocystis* como la presentación del organismo en el intestino del hospedero humano^(72, 73).

FORMA AMEBOIDE

El estadio ameboide es observado más frecuentemente en cultivos viejos o luego de la administración de antibióticos⁽³⁾.

FORMA QUÍSTICA

La forma quística de *Blastocystis* probablemente confiera resistencia al medio externo como es el caso de varios protozoarios, aunque no ha sido confirmado experimentalmente⁽¹⁷⁾.

CICLO VITAL

Una serie de ciclos vitales han sido propuestos para *Blastocystis*; sin embargo persisten las controversias acerca del modo de reproducción. El ciclo vital presentado en la mayoría de textos es el propuesto por Zierdt⁽⁷⁴⁾ basándose en sus observaciones en microscopia óptica.

A pesar que dicho ciclo vital es consistente con información actual, este ciclo de vida debe ser reconsiderado a la luz de recientes estudios ultraestructurales⁽¹⁷⁾. EL ciclo vital presentado por Boreham y Stenzel⁽¹³⁾ considera información actual de microscopía electrónica:

La forma presente en el intestino humano parece ser una pequeña **celula avacuolar** sin cubierta celular. Mientras la forma avacuolar pasa a través del intestino, las pequeñas vesículas presentes en el citoplasma probablemente coalescen y subsecuentemente la célula aparece como la forma multivacuolar.

La forma multivacuolar, encontrada como predominante en materia fecal, esta rodeada por una gruesa cubierta celular. La pared quística parece formarse bajo la cubierta celular, la cual posteriormente parece deshacerse. **El quiste** resultante parece ser la forma infectiva de *Blastocystis*.

La ingestión por un nuevo hospedero y desenquistamiento de la célula completaría el ciclo. Tal desenquistamiento puede ocurrir como resultado de la exposición de la forma quística al ácido gástrico y enzimas intestinales, como ha sido descrito para *Giardia* sp.⁽⁷⁵⁾.

La forma quística fue notada con mayor frecuencia en materia fecal almacenada que en heces frescas (76) sugiriendo que esta forma podría desarrollarse en respuesta a la salida del hospedero, o factores ambientales externos.

Poca información se encuentra disponible respecto de la forma ameboide, pues pocas células ameboides han sido halladas en todas las muestras. Dunn et al⁽⁷¹⁾ describió que podría provenir de la forma avacuolar basado en algunas similitudes morfológicas. Un precedente seria la transformación ameba-flagelado descrita en algunas amebas de vida libre como *Naegleria* sp.⁽¹⁷⁾ en la que el mecanismo de transformación parece depender de condiciones fisiológicas.

La aparición de **la forma vacuolar** ha sido demostrada luego de cultivar la forma multivacuolar, aparentemente por coalescencia y crecimiento de las pequeñas vacuolas para formar la gran vacuola central⁽⁶⁹⁾. Parece ser que esta alteración morfológica también ocurre cuando *Blastocystis* es colocado en varios preservantes, diluyentes y tinciones como las usadas en laboratorio clínico⁽¹⁷⁾. Por lo tanto la forma vacuolar no desarrollaría un rol principal en el ciclo de vida de *Blastocystis* sp.

Alteración en las condiciones de cultivo han demostrado ser causantes de aparición de **la célula granular**, la que provendría de la forma vacuolar.

El ciclo vital y modos de reproducción no han sido definitivamente demostrados, mayores estudios podrían dilucidar los mecanismos de diferenciación y la existencia de formas adicionales de *Blastocystis*.

BIOQUÍMICA, CITOQUÍMICA Y GENÉTICA

Blastocystis es un organismo estrictamente anaerobio, a pesar de poseer organelas que morfológicamente aparentan ser mitocondrias⁽¹⁷⁾.

El organismo aislado de materia fecal humana crece en cultivos con una temperatura de incubación de 37 grados Celsius pero no a 30 grados ni a temperatura ambiente. *Blastocystis* sp. obtenidos de otros hospederos pueden tener diferentes requerimientos de cultivo.^(17,77)

Actualmente no se conoce un método para aislar células viables de *B. hominis* directamente desde materia fecal, lo que implica que los estudios bioquímicos han sido realizados en células procedentes de cultivos.

Blastocystis puede ser cultivado en medios anaerobios prereducidos antes de la inoculación del organismo. Una incubación a 37 grados Celsius brinda un crecimiento óptimo del organismo aislado en humanos⁽¹⁷⁾. *Blastocystis* sp. aislados de otros hospederos podrían tener diferentes temperaturas óptimas así como diferentes condiciones de cultivo⁽¹⁷⁾. Los medios de cultivo de Boeck y Drbohlav son usados habitualmente, sin embargo otros medios han sido desarrollados con éxito entre ellos Iscove modificado, Dulbecco suplementado con suero equino al 10% entre otros⁽⁷⁷⁾.

El análisis cariotípico ha sido controversial reportándose de 9 a 16 cromosomas.^(78,79) Carbajal et al. Realizó un extenso estudio en el que halló que pese a las diferencias previamente descritas, *Blastocystis* presenta tres grupos cariotípicos⁽⁷⁹⁾. Debido a su gran polimorfismo genético, los marcadores genéticos son una poderosa herramienta para la identificación de subtipos y han sido usados para estudiar la ruta de transmisión y origen⁽⁸⁾.

ROL PATOGENICO

Existe gran debate respecto de si *Blastocystis* es un comensal intestinal o un verdadero patógeno. Varios estudios experimentales incluyendo trabajos en modelos animales y cultivos celulares han sido interpretados como a favor de un rol patogénico.^(21,3) Pese a que algunos estudios prospectivos^(19,27) y retrospectivos^(41,45) han sugerido un rol patogénico de *Blastocystis*, otros estudios no hallaron ninguna correlación entre *Blastocystis* y síntomas^(30, 80, 81,82).

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA CONTROVERSIA

Muchos de los reportes que han sugerido un rol patogénico de *Blastocystis* han sido reportes de caso y series retrospectivas no controladas. No hay estudios prospectivos controlados disponibles acerca de la patogenicidad o el efecto de una terapia específica.

Prolongada eliminación del parásito en heces puede ocurrir. Un estudio mostró que la variación en la eliminación del organismo varió entre 0 a 17 gérmenes por campo microscópico 40 X de magnificación⁽⁸³⁾. Los reportes con una alta prevalencia de *Blastocystis* entre los individuos control podría representar una infección previa que ha entrado en estado de convalecencia o de portador asintomático crónico^(27, 30,84).

RELACION CON LOS SUBTIPOS

Gran diversidad genética de *Blastocystis* ha sido reportada; sin embargo aún no se ha esclarecido si más de una especie está presente en el hombre y animales. La heterogeneidad de las cepas, acompañada por virulencia variable, puede explicar las diferencias en patogenicidad⁽⁶⁸⁾. Bohm-Gloning, et al. (85) demostró 5 subgrupos de *Blastocystis*, de los cuales ninguno tuvo una correlación significativa con manifestaciones clínicas, se halló también que en la mayoría de casos los pacientes presentaron sólo un subtipo de *Blastocystis*. Mientras tanto otro estudio realizado en Japón⁽⁸⁶⁾ demostró la presencia de 6 "ribodemes" de los cuales los denominados ribodemes I, III, VI fueron relacionados a manifestación clínica gastrointestinal (correspondiente a los actuales subtipos 1, 3 y 6 respectivamente).

CANTIDAD DE PARÁSITOS

Algunos autores han sugerido que *Blastocystis* es probablemente patógeno si es abundante (usualmente clasificado como más de 5 organismos por campo microscópico de aceite de inmersión) y que en cantidades menores, no debería ser considerado como una causa potencial de la sintomatología del paciente^(19,64). Sin embargo otros autores no hallaron una asociación entre concentración parasitaria y síntomas.^(27, 30, 34, 45, 81, 87). Actualmente el consenso es que el número de organismos no está relacionado con sintomatología. Un estudio mostró que pese a que gran número de organismos en heces no estuvieron relacionados a sintomatología, sí lo estuvieron a una presentación aguda y a una menor probabilidad de desaparición del germen en exámenes de seguimiento⁽⁴⁵⁾.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Uno de los más grandes estudios comparando síntomas con muestras de heces positivas para *Blastocystis* sp. fue un estudio desarrollado en Arabia Saudita⁽⁴¹⁾. Se analizaron cerca de 20 000 muestras de heces correspondientes a más de 12 000 pacientes. *Blastocystis* fue hallado en el 17,5 %. 46 por ciento de estos pacientes fueron sintomáticos y 89 por ciento tuvieron gran número de *Blastocystis* en muestras analizadas. Además el 26 % también tuvo algún otro patógeno entérico. Muchos de estos pacientes mejoraron luego de recibir tratamiento.

En contraste, la mayoría de los estudios que incluyeron controles asintomáticos pudieron establecer una diferencia en la prevalencia de *Blastocystis* sp. entre los grupos sintomáticos versus asintomáticos, aportando en contra de un rol patogénico del organismo.^(64,87,88,89)

Miller et. al. Condujo un estudio de 11 pacientes con síntomas de enteritis en los que se halló a *Blastocystis* sp como el único enteropatógeno (luego de descartar otras causas parasitarias y bacterianas), sin embargo se encontró una explicación alternativa para la sintomatología en el seguimiento de todos los sujetos⁽⁸⁰⁾. Este estudio no halló correlación entre la resolución de los síntomas, la desaparición de *Blastocystis* sp de las muestras de heces o la administración de tratamiento.

Si bien la mayoría de reportes de hallazgos endoscópicos en pacientes con *Blastocystis* sp no mostraron invasión de la mucosa (34,90,91), existen algunos reportes de edema e inflamación de ésta (45,92,93), sin embargo no todos los estudios excluyeron pacientes con otros patógenos, haciendo difícil la interpretación de los resultados.

ASOCIACIÓN CON OTROS PATÓGENOS

Blastocystis es frecuentemente asociado a otros patógenos potenciales; algunos reportes han sugerido que más del 50% de sujetos con *Blastocystis* sp. en heces tienen una etiología alternativa encontrada en las siguientes evaluaciones⁽⁸⁰⁾.

Basados en la frecuente asociación de *Blastocystis* con otros organismos, algunos autores creen que el hallazgo de *Blastocystis* sp. serviría como un marcador para otros patógenos no identificados; por ejemplo, un estudio examinó hasta 6 muestras en 32 pacientes con exámenes de heces positivo para *Blastocystis* sp. en los que se halló otro patógeno en 27(84%). Cuando se instituyó tratamiento para el otro patógeno, los síntomas se resolvieron a pesar de la persistencia de *Blastocystis* en los posteriores análisis de heces (81). Sin embargo otro estudio de pacientes con diarrea en Nepal mostró que *Blastocystis* sp. no fue un marcador de otros patógenos entéricos, los que fueron hallados en 68 y 71 por ciento de pacientes con *Blastocystis* y sin este, respectivamente⁽⁸⁷⁾.

Una posible explicación de la asociación de *Blastocystis* y otros patógenos consistiría en la más fácil identificación del parásito en deposiciones líquidas no formadas (probablemente ocasionadas por el patógeno acompañante^(80, 87,94)). A su vez, un incremento en la flora bacteriana durante el episodio diarreico induciría el crecimiento de *Blastocystis*⁽⁸⁰⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Manifestaciones Gastrointestinales

Los síntomas atribuidos a la infección gastrointestinal por *Blastocystis* sp. en humanos son generalmente poco específicos e incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas y flatulencia, usualmente sin fiebre^(3,17,58). La enfermedad puede ser aguda o crónica pudiendo persistir la sintomatología por varios años. Diarrea líquida abundante ha sido reportada en algunos casos agudos⁽⁷²⁾.

Otras manifestaciones asociadas a la infección gastrointestinal por *Blastocystis* sp. incluyen hemorragia rectal, leucocitos en heces, eosinofilia, hepatomegalia, esplenomegalia, rash cutáneo, angioedema y prurito^(3,17,95).

Algunos reportes sugieren una correlación entre *Blastocystis* y el Síndrome de Intestino Irritable, aunque una correlación causal no ha sido probada^(96, 97,98).

Infección extraintestinal

Una serie de reportes de caso han sido presentados sugiriendo la posibilidad de infección extraintestinal por *Blastocystis*, sin embargo pocos de éstos presentan información incuestionable. Existe un único reporte de caso mostrando la aparente identificación del organismo en líquido sinovial lo que implicaría que la diseminación de la infección es posible⁽⁹³⁾.

Infección asintomática

La gran cantidad de controles asintomáticos que son positivos para *Blastocystis* sp, sugiere que el estadio de portador existe. Sin embargo esto no necesariamente descarta su potencial rol patógeno. Otros protozoarios, incluyendo *Giardia*, son encontrados con frecuencia en pacientes asintomáticos pero son considerados patógenos cuando se asocian a síntomas clínicos. La misma potencialidad podría existir para *Blastocystis* sp. Es posible que individuos con inmunidad previa sean más propensos a una infección asintomática^(18,99). Alternativamente, su efecto patológico dependería de factores del hospedero tales como alteración de la inmunidad o disturbios de la función gastrointestinal de otras causas⁽¹⁸⁾. Se han descritos síntomas en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos incluyendo pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pacientes trasplantados^(100,101). Aunque hay reportes de casos de gran patogenicidad en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos con VIH y pacientes trasplantados, no se ha observado una mayor severidad en los síntomas y actualmente el organismo no es considerado como un patógeno oportunista^(50, 52,101).

Evaluación Diagnóstica

El diagnóstico se establece a través del análisis en microscopio de luz de muestras de heces disueltas en agua o luego de la adición de alguna tinción^(17,102).

Microscopía

La identificación microscópica puede ser complicada por la variedad de formas con las que el organismo aparece en muestras fecales⁽¹⁷⁾, la dificultad para hallar el organismo en la disolución en agua, y la destrucción del organismo con las técnicas de concentración habituales. El método predilecto para el diagnóstico microscópico es una tinción permanente de una muestra de heces no concentrada con hematoxilina o tinción tricrómica. Leucocitos fecales no son usualmente hallados y la endoscopia usualmente muestra una mucosa macroscópicamente normal y a la histopatología generalmente no se ha demostrado la invasión⁽³⁴⁾.

Cultivo de Heces

Técnicas de cultivo en heces están disponibles (descritas en la sección Biología) sin embargo no se realizan de rutina aunque estudios comparativos reflejan que podrían ser más sensibles que la microscopía óptica^(103,104).

Otras pruebas diagnósticas

Exámenes recientemente desarrollados para el diagnóstico de infección por *Blastocystis* sp son la técnica de ELISA para la detección de anticuerpos séricos⁽¹⁰⁵⁾ y la reacción en cadena de polimerasa, pero actualmente son sólo usadas en investigación⁽¹⁰⁶⁾.

TRATAMIENTO

El hallazgo de *Blastocystis* sp. en pacientes asintomáticos no requiere tratamiento. En los pacientes sintomáticos debe realizarse un examen de heces mediante concentración en búsqueda de otros agentes potencialmente patógenos y deben descartarse causas no infecciosas de la sintomatología. De no hallarse otro patógeno o etiología para la sintomatología sería razonable administrar tratamiento en búsqueda de una respuesta clínica, la cual podría deberse a la erradicación de *Blastocystis* sp o a la eliminación de algún otro patógeno no detectado; sin embargo; la infección por *Blastocystis* es con frecuencia autolimitada, haciendo difícil la evaluación de la eficacia terapéutica. Casos leves se resolverían aproximadamente en tres días sin terapia específica alguna. La respuesta a una terapia específica es errática.

Estudios in vitro han mostrado buena sensibilidad del organismo a emetina, metronidazol, furazolidona, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), quinacrina y pentamidina (14,107). Iodoquinol es inhibitorio in vitro y furoato de diloxanida y paramomicina serían inactivos. Los antimicrobianos que han sido usados en la práctica clínica incluyen metronidazol, tinidazol, iodoquinol, TMP-SMX y furazolidona. El agente generalmente recomendado es metronidazol a una dosis de 250 mg hasta 750 mg tres veces al día de 5 a 10 días.

Metronidazol

Estudios observacionales no controlados con metronidazol han producido resultados variables; en dos estudios, todos los pacientes fueron hallados asintomáticos y con exámenes de heces negativos para *Blastocystis* en el análisis de seguimiento^(41,108). Otros estudios no hallaron respuesta luego de tratamiento con metronidazol⁽⁵²⁾ y ha sido reportada resistencia^(109,110).

La eficacia de metronidazol fue evaluada en un estudio controlado de 76 pacientes con diarrea en quienes *Blastocystis* fue el único agente potencialmente patógeno encontrado en muestras de heces⁽¹⁰⁴⁾. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con metronidazol (1,5 g/día) o placebo por 10 días. La desaparición de los síntomas fue mucho más común en el grupo tratado con metronidazol al mes (88% vs 14%) y a los 6 meses (75 vs 33 %). Además la desaparición de *Blastocystis* en heces fue significativamente más común en el grupo tratado con metronidazol en ambos momentos.

Trimetoprim-Sulfametoxazol

La eficacia de TMP-SMX (6 mg/kg TMP (máximo 320 mg) y 30 mg/kg SMX (máximo 1600 mg)por día por 7 días)

en la sintomatología fue evaluada en una serie de 53 pacientes con dos exámenes de heces positivos para *Blastocystis* y negativos para otros patógenos⁽¹⁰¹⁾. La sintomatología desapareció en 39 (74 por ciento) y la mejoría ocurrió en otros 10 pacientes (19 por ciento). El tratamiento resultó en erradicación de *Blastocystis* en 50 de 53 pacientes (94 por ciento). Los autores concluyeron que TMP-SMX afectaría directamente a *Blastocystis* o a la flora bacteriana necesaria para su crecimiento.

Nitazoxanida

En un estudio realizado en Egipto en pacientes con diarrea y enteritis en los que *Blastocystis* fue identificado, Los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Nitazoxanida o placebo (111). La Nitazoxanida fue administrada dos veces al día por un intervalo de tres días en las siguientes dosis: 500 mg para pacientes de 12 años o mayores, 200 mg para pacientes entre los 4 y 11 años y 100 mg para pacientes entre 1 y 3 años. Cuatro días luego de completar la terapia, 36 (86 por ciento) de los 42 pacientes que recibieron Nitazoxanida mostraron resolución de los síntomas comparado con 16 (38 por ciento) de 42 pacientes que recibieron placebo ($P < .0001$). No es claro si tal respuesta fue efecto de la droga en el *Blastocystis* o en algún otro patógeno no identificado.

PRONÓSTICO

La infección por *Blastocystis* cuando es sintomática ha sido asociada a manifestaciones gastrointestinales inespecíficas, presentación clínica generalmente aguda y probablemente autolimitada, aunque esporádicos reportes de caso han sido publicados asociando *Blastocystis* a enfermedad crónica. El curso de la infección por *Blastocystis* dependería de características del hospedero, tales como estado nutricional e inmune así como de los subtipos de *Blastocystis* presentes y de su interacción con otros microorganismos. El tratamiento de pacientes sintomáticos en los que otra causa ha sido descartada, parece limitar los síntomas si bien evidencia definitiva no se encuentra disponible.

PREVENCIÓN

En base a la información disponible, parece razonable afirmar la transmisión de *Blastocystis* por la vía fecal-oral^(17,44) mientras otros mecanismos posibles serían la transmisión a través del agua⁽⁶⁵⁾, alimentos e incluso vectores mecánicos como moscas⁽⁶⁶⁾. Por lo tanto medidas de prevención y control incluyen la educación para el mantenimiento de los estándares de higiene personal y comunal así como el mejoramiento de los sistemas de saneamiento en la búsqueda de minimizar la ingesta de agua y alimentos contaminados.

Respecto de la posible transmisión de *Blastocystis* desde reservorios animales, no se dispone de información definitiva, sin embargo recientes estudios filogenéticos han dado luz con mayor intensidad a esta posibilidad⁽¹⁶⁾, por lo que se recomienda la reducción de la exposición humana a materia fecal animal.

CONCLUSIONES

Pese a su distribución mundial, alta prevalencia y número de investigaciones del que ha sido objeto, importantes aspectos de *Blastocystis* permanecen por resolver incluyendo puntos fundamentales como taxonomía y patogenicidad. El análisis genético de *Blastocystis* ha traído nuevas luces respecto de su ubicación taxonómica, subclasificación y epidemiología, incluyendo modos de transmisión y prevalencia. Con todo, los estudios enfocados en la patogenia del germen no han arrojado conclusiones definitivas, probablemente debido a la existencia de 9 subtipos descritos a la fecha, de los que sólo algunos serían patógenos, además de su interacción con características del hospedero, con otros microorganismos y con factores físicos del microambiente gastrointestinal.

La mayoría de los estudios epidemiológicos, inmunológicos y terapéuticos han sido incompletos, por lo que son necesarios estudios prospectivos incluyendo pacientes sintomáticos y asintomáticos haciendo uso de la tecnología actualmente disponible. Desde el punto de vista clínico parece razonable brindar tratamiento a pacientes sintomáticos en los que una patología alternativa haya sido descartada.

REFERENCIAS

- BRITTAN F. Report of a series of microscopical investigations on the pathology of cholera. *London Med Gaz* 1849; 9:530-542.
- SWAYNE JG. An account of certain organic cells peculiar to the evacuations of cholera. *Lancet* 1849; 2: 368-371.
- ZIERDT CH. *Blastocystis hominis*—past and future. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:61-79.
- ALEXEIEFF A. Sur la nature des formations dites "kystes de *Trichomonas intestinalis*." *C R Soc. Biol.* 1911; 71:296-298.
- BRUMPT E. Colite a *Tetramitus mesnili* (Wenyon 1910) et colite a *Trichomonas intestinalis* Leuchart 1879. *Blastocystis hominis* n sp et formes voisines *Bull Socww Pathol Exot* 1912; 5:725-730.
- ZIERDT CH, RUDE WS, Bull BS. Protozoan characteristics of *Blastocystis hominis* *Am J Clin Pathol* 1967; 48:495.
- SILBERMAN JD, SOGIN ML, LEIPE DD, CLARK CG. Human parasite finds taxonomic home *Nature* 1996; 380:398.
- STENSVOLD CR, SURESH GK, TAN KS, THOMPSON RC, TRAUB RJ, VISCOGLIOSI E, YOSHIKAWA H, CLARK CG. Terminology for *Blastocystis* subtypes—a consensus *Trends Parasitol* 2007; 23(3):93-6.
- BENSEN, W. *Trichomonas intestinalis* und *vaginalis* des Menschen *Arch Protistenkd* 1909; 18:115-127.
- BOHNE A, PROWAZEK S. Zur Frage der Flagellaten-dysenterie *Arch Protistenkd* 1908; 12:1-8.
- HAUGHWOUT FG. The tissue-invasive powers of the flagellated and ciliated protozoa with especial reference to *Trichomonas intestinalis* A critical review *Philipp J Sci* 1918; 8:217-258.
- JAMES WM. A study of the Entamoebae of man in the Panama Canal zone *Ann Trop Med Parasitol* 1914; 8:133-320.
- BOREHAM PFL, STENZEL DJ. *Blastocystis* in humans and animals: morphology, biology, and epizootiology *Adv Parasitol* 1993; 32:1-70.
- DUNN LA, BOREHAM PFL. The in-vitro activity of drugs against *Blastocystis hominis* *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:507-516.
- ZIERDT CH, SWAN JC, Hosseini J. In vitro response of *Blastocystis hominis* to antiprotozoal drugs *J Protozool* 1983; 30:332-334.
- NOEL C, DUFRERNEZ F, GERBOD D, EDGCOMB VP, DELGADO-VISCOGLIOSI P, HO LC, et al. Molecular phylogenies of *Blastocystis* isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species, and zoonosis *J Clin Microbiol* 2005; 43:348-355.
- STENZEL DJ, BOREHAM PF. *Blastocystis hominis* revisited *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:563.
- Blastocystis hominis*: commensal or pathogen? [Editorial] *Lancet* 1991; 337:521.
- SHEEHAN DJ, RAUCHER BG, MCKITRICK JC. Association of *Blastocystis hominis* with signs and symptoms of human disease *J Clin Microbiol* 1986; 24:548.
- GUGLIELMETTI P, CELLESIC, FIGURAN, ROSSOLINI A. Family outbreak of *Blastocystis hominis* associated gastroenteritis [letter] *Lancet* 1989; 2:1394.
- ZIERDT CH. Pathogenicity of *Blastocystis hominis* [letter; comment] *J Clin Microbiol* 1991; 29:662.
- ASHFORD RW, ATKINSON ea. Epidemiology of *Blastocystis hominis* infection in Papua New Guinea: age-prevalence and associations with other parasites *Ann Trop Med Parasitol* 1992; 86:129-136.
- GUIMARAES S, SOGAYAR mil. *Blastocystis hominis*: occurrence in children and staff members of municipal day-care centres from Botucatu, Sao Paulo State, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio J* 1993; 88:427-429.
- MERCADO R, ARIAS B. *Blastocystis hominis*: frecuencia de infección en pacientes ambulatorios del sector norte de Santiago, Chile. *Bol Chil Parasitol* 1991; 46:30-32.
- PUGA S, FIGUEROA L, NAVARRETTE N. Protozoos y helmintos intestinales en la población preescolar y escolar de la ciudad de Valdivia, Chile. *Parasitol Dia* 1991; 15:57-58.
- TORRES P, MIRANDA JC, FLORES L, RIQUELME J, FRANJOLA R, PEREZ J, et al. *Blastocystosis* and other

- intestinal protozoan infections in human riverside communities from Valdivia River Basin, Chile. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; 34:557-564.
27. DOYLE PW, HELGASON MM, MATHIAS RG, PROCTOR EM. Epidemiology and pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1990; 28:116-121.
 28. LOGAR J, ANDLOVIC A, POLJSAK-PRIJATELJ M. Incidence of *Blastocystis hominis* in patients with diarrhoea. *J Infect* 1994; 28:151-154.
 29. MAI NGUYEN X, KRECH T. *Blastocystis hominis*, ein parasitärer Durchfallerreger. *Schweiz. Med Wochenschr* 1989; 119:457-460.
 30. SENAY H, MACPHERSON D. *Blastocystis hominis*: epidemiology and natural history. *J Infect Dis* 1990; 162:987-990.
 31. SUN T, KATZ S, TANENBAUM B, SCHENONE C. Questionable clinical significance of *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84:1543-1547.
 32. VICKERMAN K. PLAYING AT BEING PASTEUR. *Int J Parasitol* 1994; 24:779-786.
 33. YAMADA M, MATSUMOTO Y, TEGOSHI T, YOSHIDA Y. The prevalence of *Blastocystis hominis* infection in humans in Kyoto City. *Jpn J Trop Med Hyg* 1987; 15:158-159.
 34. ZUCKERMAN MJ, HO H, HOOPER L, ANDERSON B, POLLY SM. Frequency of recovery of *Blastocystis hominis* in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:525-532.
 35. FUJITA O, OHNISHI M, DIAZ V, MARTINEZ L, KAMIYA M. Epidemiological investigation for intestinal parasitic infection in children in rural communities in Paraguay. *Jpn J Parasitol* 1993; 42:409-414.
 36. REINTHALERFF, MASCHERF, KLEMG, SIXLW. A survey of gastrointestinal parasite in Ogun State, southwest Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1988; 82:181-184.
 37. LEE MJ. Pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2089. (Letter.)
 38. EL MASRY NA, BASSILY S, FARID Z, AZIZ AG. Potential clinical significance of *Blastocystis hominis* in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:695.
 39. KNOWLES R, DAS GUPTA BM. On the nature of *Blastocystis hominis*. *Ind J Med Res* 1924; 12:31-38.
 40. GARAVELLI PL, SCAGLIONE L. Blastocystosis. An epidemiological study. *Microbiologica* 1989; 12:349-350.
 41. HUSSAIN QADRI SM, AL-OKAILI GA, AL-DAYEL F. Clinical significance of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2407-2409.
 42. MARTIN-SANCHEZ AM, CANUT-BLASCO A, RODRIGUEZ-HERNANDEZ J, MONTES-MARTINEZ I, GARCIA-RODRIGUEZ JA. Epidemiology and clinical significance of *Blastocystis hominis* in different population groups in Salamanca (Spain). *Eur J Epidemiol* 1992; 8:553-559.
 43. GARCIA LS, BRUCKNER DA, CLANCY MN. Clinical relevance of *Blastocystis hominis*. *Lancet* 1984; i: 1233-1234. (Letter.)
 44. KAIN KC, NOBLE MA, FREEMAN HJ, BARTELUK RL. Epidemiology and clinical features associated with *Blastocystis hominis* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 8:235-244.
 45. REQUENA-CERTAD I, DEVERA R, AGREDA Y, CORDOVA Y, CASTILLO H, VELASQUEZ V. Infección por *Blastocystis hominis* en pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Biomed* 1999; 10:199-208.
 46. CEGIELSKI JP, MSENJI EA, DUKES CS, MBISE R, REDDING-LALLINGER R, MINJAS JN, et al. Intestinal parasites and HIV infection in Tanzanian children with chronic diarrhea. *AIDS* 1993; 7:213-221.
 47. CIMERMAN S, CIMERMAN B, SALOMAO D. Enteric parasites and AIDS. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 1999; 117(6):266-73.
 48. CHURCH DL, SUTHERLAND LR, GILL MJ, VISSER ND, KELLY JK, BRYANT HE, HWANG WS, SHARKEY KA. Absence of an association between enteric parasites in the manifestations and pathogenesis of HIV enteropathy in gay men. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:567-575.
 49. GARAVELLI PL, LIBANORE M. *Blastocystis* in immunodeficiency diseases. *Rev Infect Dis* 1990; 12:158. (Letter.)
 50. GARAVELLI PL, ORSI P, SCAGLIONE L. *Blastocystis hominis* infection during AIDS. *Lancet* 1988; ii: 1364. (Letter.)
 51. HENRY MC, DECLERCQ D, LOKOMBE B, KAYEMBE K, KAPITA B, MAMBA K, et al. Parasitological observations of chronic diarrhoea in suspected AIDS adult patients in Kinshasa (Zaire). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80:309-310.
 52. LLIBRE JM, TOR J, MANTEROLA JM, CARBONELL C, FOZ M. *Blastocystis hominis* chronic diarrhoea in AIDS patients. *Lancet* 1989; i: 221. (Letter.)
 53. MOURA H, FERNANDES O, VIOLA JPB, SILVA SP, PASSOS RH, LIMA DB. Enteric parasites and HIV infection: occurrence in AIDS patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio J* 1989; 84: 527-533.
 54. YOSHIKAWAH, et al., Polymerase chain reaction-based genotype classification among human *Blastocystis hominis* populations isolated from different countries. *Parasitol Res* 92 (2004), pp. 22-29.
 55. MARCOS L. et al. Diferencias de prevalencia de parasitosis intestinal entre los hospitales Militar y Regional de Iquitos, Loreto-Perú. *DIAGNOSTICO* (2002); VOL. 41(4).

56. MARCOS L, MACO V, TERASHIMA A. et al. Parasitosis intestinal en poblaciones urbana y rural en Sandia, Departamento de Puno, Perú. *Parasitol Latinoam* 2003; 58:35-40.
57. MARCOS R, LUIS A, MACO FLORES V, TERASHIMA IWASHITA A. et al. Prevalencia de parasitosis intestinal en niños del valle del Mantaro, Jauja, Perú. *Rev Med Hered*, jul /set 2002; vol.13, no 3, p 85-90.
58. BARAHONA RONDÓN, L, MAGUIÑA VARGAS, C, NÁQUIRA VELARDE, C et al. Blastocystosis Humana: estudio Prospectivo, sintomatología y factores epidemiológicos asociados. *Rev Gastroenterol Perú*, 2003; 23: 29-35.
59. NÁQUIRA F, CÓRDOVA E, NÁQUIRA C. Contribución al estudio del parasitismo I. Observaciones preliminares en algunas localidades del Sur del Perú. *Arch Per Patol Clin* 1962; 16: 41.
60. CONCHA R, HUIZA A, ESPINOZA Y et al. Estudio parasitológico en escolares de cinco centros educativos del distrito de Juan Guerra, provincia de Tarapoto, departamento de San Martín. *III Congreso Peruano de Parasitología*, 10, 1996.
61. PAJUELO CAMACHO, GIOVANNI, LUJAN ROCA, DANIEL Y PAREDES PEREZ, BERTHA. Estudio de enteroparásitos en el Hospital de Emergencias Pediátricas, Lima-Perú. *Rev Med Hered*, jul/set 2005; vol16, no 3, p178-183.
62. TERASHIMA A, SÁNCHEZ C, TELLO R. y col. Prevalencia de enteroparasitosis en 3 localidades del Perú: VES, Chanchamayo, Huayopampa y Pucapuncu (1998-1999). *Libro de Res. XIV Cong Lat de Parasitología, Acapulco, Méx. 11-16 X 1999*: 85.
63. CORDOVA PAZ SOLDAN O. et al. Intestinal parasitism in Peruvian children and molecular characterization of *Cryptosporidium* species *Parasitol Res* 2006 May; 98(6):576-81.
64. NIMRI LF. Evidence of an epidemic of *Blastocystis hominis* infections in preschool children in northern Jordan *J Clin Microbiol* 1993; 31:2706-2708.
65. LEELAYOOVA S. et al. Evidence of Waterborne Transmission of *Blastocystis Hominis*. *Am J Trop Med Hyg* 70(6), 2004; pp. 658-662
66. CARDENAS M, MARTINEZ R. Protozoarios parásitos de importancia en salud publica transportados por mosca domestica linnaeus en Lima, Perú. *Rev Peru biol* (2004)11(2):149-153.
67. YOSHIKAWA H, WU Z, NAGANO I, TAKAHASHI Y. Molecular comparative studies among *Blastocystis* isolates obtained from humans and animals. *J Parasitol* 2003; 89:585-594.
68. CLARK CG. Extensive genetic diversity in *Blastocystis hominis*. *Mol Biochem Parasitol* 1997; 87:79-83.
69. STENZEL DJ, BOREHAM PFL, MCDUGALL R. Ultrastructure of *Blastocystis hominis* in human stool samples. *Int. J Parasitol* 1991; 21:807-812.
70. MATSUMOTO Y, YAMADA M, YOSHIDA Y. Light-microscopical appearance and ultrastructure of *Blastocystis hominis*, an intestinal parasite of man. *Zentralbl. Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser* 1987; 264:379-385.
71. DUNN LA, BOREHAM PFL, STENZEL DJ. Ultrastructural variation of *Blastocystis hominis* stocks in culture. *Int J Parasitol* 1989; 19:43-56.
72. ZIERDT CH, TAN HK. Ultrastructure and light microscope appearance of *Blastocystis hominis* in a patient with enteric disease. *Z Parasitenkd.* 1976; 50:277-283.
73. NARKEWICZ MR, JANOFF EN, SOKOL RJ, LEVIN MJ. *Blastocystis hominis* gastroenteritis in a hemophiliac with acquired immune deficiency syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:125-128.
74. ZIERDT CH Studies of *Blastocystis hominis*. *J Protozool* 1973; 20:114-121.
75. SCHAEFER FW Methods for excystation of *Giardia*, p. 111-136. In E. A. Meyer (ed.), *Giardiasis*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam.1990.
76. STENZEL DJ, BOREHAM PFL. A cyst-like stage of *Blastocystis hominis*. *Int J Parasitol* 1991; 21:613-615.
77. CLARK CG, DIAMOND LS. Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:329-341.
78. UPCROFT JA., DUNN LA, DOMMETT LS, HEALEY A, UPCROFT P, BOREHAM PFL. Chromosomes of *Blastocystis hominis*. *Int. J. Parasitol.* 1989; 19:879-883.
79. CARBAJAL JA, DEL CASTILLO L, LANUSA MD, VILLAR J, BORRAS R. Karyotypic diversity among *Blastocystis hominis* isolates. *Int J Parasitol* 1997. 27:941-5.
80. MILLER, RA, MINSHEW, BH. *Blastocystis hominis*: an organism in search of a disease. *Rev Infect Dis* 1988; 10:930.
81. MARKELL, EK, UDKOW, MP. *Blastocystis hominis*: pathogen or fellow traveler?. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:1023.
82. CHEN, TL, CHAN, CC, CHEN, HP, et al. Clinical characteristics and endoscopic findings associated with *Blastocystis hominis* in healthy adults. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69:213.
83. VENNILA, GD, SURESH KUMAR, G, KHAIRUL ANUAR, A, et al. Irregular shedding of *Blastocystis hominis*. *Parasitol Res* 1999; 85:162.
84. KEYSTONE, JS. *Blastocystis hominis* and traveler's diarrhea [editorial; comment]. *Clin Infect Dis* 1995; 21:102.
85. BOHM-GLONING B, KNOBLOCH J, WALDERICH B. Five subgroups of *Blastocystis hominis* isolates from symptomatic and asymptomatic patients revealed

- by restriction site analysis of PCR-amplified 16S-like rDNA. *Trop Med Int Health* 1997; 2:771-778.
86. KANEDA Y, HORIKI N, CHENG XJ, FUJITA Y, MARUYAMA M, TACHIBANA H. Ribodemes of *Blastocystis hominis* isolated in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:393-396.
 87. SHLIM DR, HOGE CW, RAJAH R, et al. Is *Blastocystis hominis* a cause of diarrhea in travelers? A prospective controlled study in Nepal. *Clin Infect Dis* 1995; 21:97.
 88. UDKOW MP, MARKELL EK. *Blastocystis hominis*: prevalence in asymptomatic versus symptomatic hosts. *J Infect Dis* 1993; 168:242.
 89. LEDER K, HELLARD ME, SINCLAIR MI, et al. No correlation between clinical symptoms and *Blastocystis hominis* in immunocompetent individuals. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1390.
 90. HORIKI N, MARUYAMA M, FUJITA Y, et al. Epidemiologic survey of *Blastocystis hominis* infection in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:370.
 91. ZUCKERMAN MJ, WATTS MT, HO H, MERIANO FV. *Blastocystis hominis* infection and intestinal injury. *Am J Med Sci* 1994; 308:96.
 92. GARAVELLI P L, SCAGLIONE L., MERIGHI A, LIBANORE M. Endoscopy of blastocystosis (Zierdt-Garavelli disease). *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 206.
 93. LEE MG, RAWLINS SC, DIDIER M, DECEULAER K. Infective arthritis due to *Blastocystis hominis*. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:192-193.
 94. MARKELL EK. Is there any reason to continue treating *Blastocystis* infections? [Editorial; comment]. *Clin Infect Dis* 1995; 21:104.
 95. MICHELOUD D, JENSEN J, FERNANDEZ-CRUZ E, CARBONE J. Angioedema crónico e infección por *Blastocystis hominis*. *Rev.Gastroenterol. Peru.* 2007; 191-193.
 96. HUSSAIN R, JAFERI W, ZUBERI S, et al. significantly increased IgG2 subclass antibody levels to *Blastocystis hominis* in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:301.
 97. GIACOMETTIA, CIRIONIO, FIORENTINIA, et al. Irritable bowel syndrome in patients with *Blastocystis hominis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:436.
 98. YAKOUB J, JAFRI W, JAFRI N, et al. Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of *Blastocystis hominis*. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70:383.
 99. CIRIONI, O, GIACOMETTI, A, DRENAGGI, D, et al. Prevalence and clinical relevance of *Blastocystis hominis* in diverse patient cohorts. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:389.
 100. ALBRECHT H, STELLBRINK HJ, KOPERSKI K, GRETEN H. *Blastocystis hominis* in human immunodeficiency virus-related diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:909.
 101. OK UZ, CIRIT M, UNER A, et al. Cryptosporidiosis and blastocystosis in renal transplant recipients. *Nephron* 1997; 75:171.
 102. BURSTEIN-ALVA S. Ciclosporosis: una parasitosis emergente (II). Diagnóstico Microbiológico mediante una nueva técnica de coloración. *Rev Gastroenterol Perú oct. /dic. 2005; vol.25, no.4, p.336-340.*
 103. SURESH K, SMITH H. Comparison of methods for detecting *Blastocystis hominis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:509.
 104. NIGRO L, LAROCCA L, MASSARELLI L, et al. A placebo-controlled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. *J Travel Med* 2003; 10:128.
 105. ZIERDT CH, ZIERDT WS, NAGY B. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibody to *Blastocystis hominis* in symptomatic infections. *J Parasitol* 1995; 81:127.
 106. YOSHIKAWA H, NAGANO I, WU Z, et al. Genomic polymorphism among *Blastocystis hominis* strains and development of subtype-specific diagnostic primers. *Mol Cell Probes* 1998; 12:153.
 107. WOLFE MS. The treatment of intestinal protozoan infections. *Med Clin North Am* 1982; 66:707.
 108. GUIRGES SY, AL-WAILI NS. *Blastocystis hominis*: evidence for human pathogenicity and effectiveness of metronidazole therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14:333.
 109. ZAMAN V, ZAKI M. Resistance of *Blastocystis hominis* cysts to metronidazole. *Trop Med Int Health* 1996; 1:677.
 110. HARESH K, SURESH K, KHAIRUL ANUS A, SAMINATHAN S. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. *Trop Med Int Health* 1999; 4:274.
 111. ROSSIGNOL JF, KABIL SM, SAID M, et al. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:987.