

Tratamiento de la infección por *Blastocystis* spp. con ketoconazol

Treatment of *Blastocystis* spp. infection with ketoconazole

Angel A. Escobedo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6421-3340>

Carlos Z. Acanda¹ <https://orcid.org/0009-0002-6175-6752>

Marcel Sosa-Carabeo² <https://orcid.org/0000-0001-5562-1937>

Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba

Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: escobedo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Blastocystis spp. es un microorganismo de patogenicidad, taxonomía y tratamiento controvertidos. Se presenta el caso de un adulto con diarreas crónicas, en cuyo examen coprológico solo se encontró la infección por *Blastocystis* spp. Al paciente se le prescribieron varios tratamientos que fracasaron en eliminar este microorganismo, a excepción del uso de ketoconazol, el que consiguió remisión total de los síntomas y erradicación del agente de las materias fecales del paciente. El ketoconazol parece ser una opción en el tratamiento de pacientes con infección sintomática por *Blastocystis*, que no puedan usar o no hayan resuelto con otros fármacos. Sin embargo, para proponer su generalización se deben realizar estudios adicionales.

Palabras clave: Blastocystis; ketoconazol; diarrea.

ABSTRACT

Blastocystis spp. is a microorganism of controversial pathogenicity, taxonomy, and treatment. We present the case of an adult with chronic diarrhea, whose stool examination only revealed infection with *Blastocystis* spp. He was prescribed several treatments that failed to eliminate this microorganism, except for the use

of ketoconazole, which achieved total remission of symptoms and eradication of the agent from the patient's feces. Ketoconazole appears to be an option for the treatment of symptomatic *Blastocystis* infection that has not been resolved with other drugs. However, further studies must be carried out to propose its generalization.

Keywords: Blastocystis; ketoconazole; diarrhea.

Recibido: 18/12/2024

Aceptado: 27/12/2024

Introducción

Blastocystis es un microorganismo que ha estado en debate durante muchos años respecto a su clasificación, transmisión, patogenicidad y su posible tratamiento.^(1,2)

Se encuentra distribuido en la naturaleza y se reconoce que puede afectar a humanos y animales.^(3,4) Algunos estudios lo asocian a manifestaciones clínicas como la diarrea, flatulencia, dolor abdominal anorexia y urticaria, entre otras.^(5,6,7)

El tratamiento aún es controvertido. Aunque algunos no recomiendan el tratar las infecciones por este microorganismo; sin embargo, otros sí recomiendan el uso de fármacos antiprotozoos, antifúngicos y antibacterianos.^(8,9,10)

Se presenta y discute un caso clínico de un adulto con síndrome diarreico crónico y la presencia de *Blastocystis* spp en exámenes coproparasitológicos, que fue tratado con ketoconazol.

Presentación de caso

Paciente masculino de 45 años de edad que fue remitido a la consulta de parasitología por llevar más de 3 meses con diarreas, dolores abdominales, flatulencia y pérdida de peso. Su médico de atención primaria le había ordenado coprocultivo y exámenes coproparasitológicos y solo se encontró la presencia de

Blastocystis spp. para lo que se orientó tratamiento con metronidazol durante 7 días. Pasado este tiempo repitió los exámenes y encontró nuevamente la presencia de *Blastocystis* spp. por lo que intentó el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), pero desarrolló un cuadro en piel, posiblemente alérgico y se decidió interrumpir el tratamiento.

Al llegar a la consulta de parasitología, se repitieron hasta tres exámenes de heces directo con eosina y Lugol parasitológico y la técnica de Ritchie. En el examen directo se observó la presencia de *Blastocystis* spp.; no otro agente biológico fue encontrado en los exámenes. Después de comprobar valores normales de transaminasas, se decidió tratar con ketoconazol, 200 mg/día por vía oral durante 10 días.

El paciente evolucionó satisfactoriamente con remisión total de la diarrea, con control de curación, realizado por el examen parasitológico de las heces en la primera semana después de finalizar el tratamiento. Se comprobó la erradicación de *Blastocystis* spp. Tras el tratamiento, el paciente acudió periódicamente, por 3 meses más, a consultas ambulatorias, negando tener diarreas, dolores abdominales y se demostró ganancia de peso corporal. Sus niveles de transaminasa se mantuvieron en valores normales.

Discusión

Desde hace algunos años, la infección por *Blastocystis* spp. ha generado mucho interés y debate en la comunidad científica. Varias han sido las incógnitas relacionadas con este agente biológico; entre ellas, su ubicación taxonómica, el potencial patógeno y las dificultades relacionadas con su tratamiento.

Recientemente clasificado como Stramenopile,⁽¹¹⁾ *Blastocystis* es un organismo genéticamente diverso que habita en el tracto intestinal de una amplia gama de especies hospederas a nivel mundial, incluidos los humanos.⁽¹²⁾ Se reconocen más de 20 subtipos (STs), dentro de los cuales varios son capaces de afectar al humano.^(13,14) Entre las STs de *Blastocystis*, los ST1-ST4 son comunes en humanos, incluidas las poblaciones sanas e inmunodeficientes; asociándose, según los

datos recopilados, la presencia de ST1 con infección asintomática, mientras que la presencia de ST4 se asocia con infección sintomática.⁽¹⁵⁾

La ambigüedad al encontrar a este microorganismo igualmente en sujetos asintomáticos como entre pacientes con manifestaciones gastrointestinales ha generado mucho debate.^(2,10) Durante mucho tiempo se consideró que resultaba inofensivo; sin embargo, cada vez son más frecuentes las notificaciones de casos en los que se encuentra como único agente asociado a manifestaciones clínicas gastrointestinales y extraintestinales.^(5,6,7) El debate sobre la patogenicidad de *Blastocystis* spp. sigue siendo relevante, ya que se sugiere que ciertos subtipos de *Blastocystis* están asociados con mayor frecuencia a la presencia de síntomas gastrointestinales.^(14,16)

Blastocystis spp. se encuentra entre los microorganismos más frecuentemente detectados en la encuesta nacional de parasitismo realizada en el año 2009 en Cuba.⁽¹⁷⁾ Otros estudios realizados en poblaciones infantiles también apuntan hacia su elevada frecuencia.^(18,19)

En la infección por este microorganismo, otro tema que despierta interés es su errática respuesta al tratamiento. Aunque fármacos como metronidazol, TMP-SMX, ciprofloxacino, nitazoxanida, paromomicina, emetina, furazolidona, iodoquin, tinidazol y pentamidina se han empleado, la respuesta clínica y parasitológica es inconstante.^(20,21,22,23) Esta variabilidad en las eficacias clínica y parasitológica hace que se complique la gestión clínica de la enfermedad, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas, como el empleo de antifúngicos como el ketoconazol. De hecho, la actividad *in vitro* del ketoconazol ha sido documentada, aunque comparativamente se encontró significativamente menos activo que el metronidazol.⁽²⁴⁾ Por otra parte, se ha notificado en la literatura el tratamiento con este fármaco a pacientes con la infección por *Blastocystis* spp.⁽²⁵⁾ El ketoconazol es un agente fungicida imidazol con un espectro de actividad muy amplio contra muchas especies de hongos que se utiliza para el tratamiento de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas. Sin embargo, su uso no está exento de riesgos, se le reconoce por ser una causa bien documentada de lesión hepática aguda clínicamente aparente inducida por fármacos.^(26,27) De ahí que su uso para tratar

infecciones por *Blastocystis* debe ser cuidadosamente monitoreado debido a su potencial hepatotóxico.

Conclusiones

La infección por *Blastocystis* sigue siendo un desafío desde el punto de vista terapéutico. En nuestro caso, el ketoconazol resultó ser útil en la infección por *Blastocystis* spp. Sin embargo, hasta que se realicen ensayos clínicos bien diseñados y se compare la eficacia de este fármaco con la de los agentes establecidos, su uso debe ser limitado, especialmente, para aquellos pacientes que la presencia de *Blastocystis* spp. se asocie con manifestaciones clínicas y en que exista alergia o intolerancia a otros fármacos, o estos hayan fallado.

Referencias bibliográficas

1. Doyle PW, Helgason M, Mathias R, Proctor M. Epidemiology and pathogenicity of *Blastocystis hominis*. J Clin Microbiol. 1990;28:116-121. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.28.1.116-121.1990>.
2. Stenzel DJ, Boreham PF. *Blastocystis hominis* revisited. Clin Microbiol Rev. 1996;9(4):563-84. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.9.4.563>.
3. Tan KS. *Blastocystis* in humans and animals: new insights using modern methodologies. Vet Parasitol. 2004;126(1-2):121-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.09.017>.
4. Rudzińska M, Kowalewska B, Waleron M, Kalicki M, Sikorska K, Szostakowska B. Molecular characterization of *Blastocystis* from animals and their caregivers at the Gdansk Zoo (Poland) and the assessment of zoonotic transmission. Biology (Basel). 2021;10(10):984. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10100984>.
5. Miller RA, Minshew BH. *Blastocystis hominis*: an organism in search of a disease. Rev Infect Dis. 1988;10(5):930-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/10.5.930>.
6. Bahrami F, Babaei E, Badirzadeh A, Riabi TR, Abdoli A. *Blastocystis*, urticaria, and skin disorders: review of the current evidences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1027-1042. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03793-8>.

7. Sheehan DJ, Raucher BG, McKittrick JC. Association of *Blastocystis hominis* with signs and symptoms of human disease. J Clin Microbiol. 1986;24(4):548-50. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.24.4.548-550.1986>.
8. Basak S, Rajurkar MN, Mallick SK. Detection of *Blastocystis hominis*: a controversial human pathogen. Parasitol Res. 2014;113(1):261-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3652-4>.
9. Markell EK. Is there any reason to continue treating *Blastocystis* infections? Clin Infect Dis. 1995;21(1):104-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/21.1.104>.
10. Kurt Ö, Doğruman AI F, Tanyüksel M. Eradication of *Blastocystis* in humans: Really necessary for all? Parasitol Int. 2016;65(6 Pt B):797-801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.01.010>.
11. Arisue N, Hashimoto T, Yoshikawa H, Nakamura Y, Nakamura G, Nakamura F, et al. Phylogenetic position of *Blastocystis hominis* and of stramenopiles inferred from multiple molecular sequence data. J Eukaryot Microbiol. 2002;49(1):42–53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2002.tb00339.x>.
12. Stensvold CR. *Blastocystis*: genetic diversity and molecular methods for diagnosis and epidemiology. Trop Parasitol. 2013;3:26–34. DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5070.113896>.
13. Stensvold CR, Clark CG. Pre-empting Pandora's box: *Blastocystis* subtypes revisited. Trends Parasitol. 2020;36(3):229-232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.009>.
14. Popruk S, Adao DEV, Rivera WL. Epidemiology and subtype distribution of *Blastocystis* in humans: A review. Infect Genet Evol. 2021;95:105085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105085>.
15. El Safadi D, Gaayeb L, Meloni D, Cian A, Poirier P, Wawrzyniak I, et al. Children of Senegal River Basin show the highest prevalence of *Blastocystis* sp. ever observed worldwide. BMC Infect Dis. 2014; 14(1):164. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-164>.
16. Nemati S, Zali MR, Johnson P, Mirjalali H, Karanis P. Molecular prevalence and subtype distribution of *Blastocystis* sp. in Asia and in Australia. J Water Health. 2021;19(5):687-704. DOI: <https://doi.org/10.2166/wh.2021.011>.

17. Rojas L, Núñez FA, Aguiar PH, Silva-Ayçaguer LC, Álvarez D, Martínez R, et al. Segunda encuesta nacional de infecciones parasitarias intestinales en Cuba, 2009. Rev Cubana Med Trop. 2012;64(1):15-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000100002&lng=es.
18. Escobedo AA, Cañete R, Núñez FA. Intestinal protozoan and helminth infections in the Municipality San Juan y Martinez, Pinar del Rio, Cuba. Trop Doct. 2007;37(4):236-8. DOI: <https://doi.org/10.1258/004947507782332991>.
19. Cañete R, Navarro S, Alpízar J, Brito K. Prevalence of intestinal parasites and associated risk factors among schoolchildren from Union de Reyes municipality, Matanzas Province, Cuba. Trop Doct. 2024;54(2):136-138. DOI: <https://doi.org/10.1177/00494755231212692>.
20. Abdo SM, Ghallab MMI, Zaghoul MS, Elhadad H. Efficacy of nitazoxanide, nitazoxanide-garlic combination and tinidazole in treatment of *Giardia duodenalis* and *Blastocystis hominis*: coproscopic assessment. Iran J Parasitol. 2023; 18(1):48-55. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijpa.v18i1.12379>.
21. Rojas-Jaimes J, Vesco-Monteagudo E. Remission of chronic blastocystosis using ciprofloxacin. Clin Case Rep. 2023; 11(6):e7446. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.7446>.
22. Batista L, Pérez Jove J, Rosinach M, Gonzalo V, Sainz E, Loras C, et al. Low efficacy of metronidazole in the eradication of *Blastocystis hominis* in symptomatic patients: Case series and systematic literature review. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(6):381-387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.11.003>.
23. Cimerman S, Ladeira MC, Iuliano WA. Blastocystosis: nitazoxanide as a new therapeutic option. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(3):415-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822003000300016>.
24. Dunn LA, Boreham PF. The *in-vitro* activity of drugs against *Blastocystis hominis*. J Antimicrob Chemother. 1991;27(4):507-16. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/27.4.507>.
25. Cohen AN. Ketoconazole and resistant *Blastocystis hominis* infection. Ann Intern Med. 1985;103(3):480-1. DOI: https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-3-480_2.

26. Yan JY, Nie XL, Tao QM, Zhan SY, Zhang YD. Ketoconazole associated hepatotoxicity: a systematic review and meta- analysis. Biomed Environ Sci. 2013;26(7):605-10. DOI: <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.07.013>.
27. Banankhah PS, Garnick KA, Greenblatt DJ. Ketoconazole-associated liver injury in drug-drug interaction studies in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2016;56(10):1196-202. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.711>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.