



ORIGINAL

Escasa eficacia de metronidazol en la erradicación de *Blastocystis hominis* en pacientes sintomáticos: serie de casos y revisión sistemática de la literatura[☆]



Lisette Batista^a, Josefa Pérez Jove^b, Mercè Rosinach^{a,c}, Victoria Gonzalo^a, Empar Sainz^a, Carme Loras^{a,c}, Montserrat Forné^{a,c}, Maria Esteve^{a,c} y Fernando Fernández-Bañares^{a,c,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, CATLAB, Viladecavalls, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

Recibido el 25 de julio de 2016; aceptado el 4 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Blastocystis hominis;
Metronidazol;
Paramomicina;
Trimetropim-
sulfametoxazol;
Respuesta clínica;
Respuesta
microbiológica

Resumen

Introducción: El *Blastocystis hominis* (*B. hominis*) es un protozoo comúnmente encontrado en el tracto gastrointestinal. Existen dudas sobre su significado clínico. El metronidazol (MTZ) es el tratamiento aconsejado de primera línea.

Material y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva entre 2011 y 2012. Se seleccionaron de forma aleatoria 151 de 383 muestras positivas para *B. hominis*. Los criterios de inclusión fueron: clínica sugestiva, indicación de tratamiento y realización de control microbiológico. Se realizó una revisión sistemática de los estudios que evalúan el efecto de MTZ sobre la infestación por *B. hominis*.

Resultados: Cuarenta y seis pacientes cumplían criterios de inclusión (el 64% eran mujeres; edad, $44,2 \pm 2$ años). Se utilizó MTZ en 39 pacientes, de los cuales 31 obtuvieron respuesta clínica (79,5%) pero solo 15 respuesta microbiológica (48,4%). No se apreció una relación dosis-efecto. Veinte pacientes sin respuesta microbiológica inicial recibieron una segunda tanda de tratamiento (MTZ, cotrimoxazol, paramomicina, otros), con una respuesta microbiológica del 70%. De forma global, se consiguió la curación de *B. hominis* en un 72% (IC95%: 57-83%). De 54 tratamientos asociados a respuesta clínica, se produjo respuesta microbiológica en 31 (57%); mientras que de los 12 que se siguieron de ausencia de respuesta clínica solo se observó la curación microbiológica en 2 (17%) ($p = 0,022$). La tasa de erradicación en la revisión sistemática osciló entre 0 y 100%.

[☆] Este estudio se presentó en el congreso de la Asociación Española de Gastroenterología celebrado en Madrid en 2014, y fue publicado como un resumen en GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ffbanares@mutuaterrasa.es (F. Fernández-Bañares).

KEYWORDS

Blastocystis hominis;
Metronidazole;
Paramomycin;
Trimetopim-
sulfamethoxazole;
Clinical response;
Microbiological
response

Conclusiones: Parece existir relación entre la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento de *B. hominis*. En nuestro entorno geográfico la respuesta microbiológica al tratamiento con MTZ es insuficiente. La revisión sistemática muestra que la respuesta a MTZ es muy variable.
© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Low efficacy of metronidazole in the eradication of *Blastocystis hominis* in symptomatic patients: Case series and systematic literature review

Abstract

Introduction: *Blastocystis hominis* (*B. hominis*) is a protozoan commonly found in the gastrointestinal tract. There are doubts about its clinical significance. Metronidazole (MTZ) is the recommended first-line treatment.

Materials and methods: A retrospective review was carried out between 2011 and 2012. A total of 151 samples were randomly selected from 383 samples positive for *B. hominis*. Inclusion criteria were: suggestive symptoms, treatment indication and microbiological follow-up. A systematic review was performed of all studies that evaluated the effect of MTZ on *B. hominis* infection.

Results: Forty-six patients met the inclusion criteria (64% women; age, 44.2 ± 2 years). MTZ was used in 39 patients, 31 of whom obtained a clinical response (79.5%) but only 15 a microbiological response (48.4%). No dose-effect relationship was observed. Twenty patients with no initial microbiological response received a second round of treatment (MTZ, cotrimoxazole, paramomycin, others), with a microbiological response in 70%. Overall, *B. hominis* was cured in 72% (95% CI: 57%-83%). Of 54 treatments associated with a clinical response, a microbiological response occurred in 31 (57%), while in the remaining 12 with no clinical response, microbiological cure was observed in only 2 (17%) ($P = .022$). The eradication rate in the systematic review varied between 0% and 100%.

Conclusions: There seems to be a relationship between the clinical and microbiological response to *B. hominis* treatment. The microbiological response to MTZ treatment is insufficient in our geographical setting. The systematic review shows that the response to MTZ is very variable.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

El *Blastocystis hominis* (*B. hominis*) es un protozoo unicelular comúnmente encontrado en el tracto gastrointestinal. La parasitosis por *B. hominis* presenta una prevalencia a nivel mundial por encima del 50%, aunque varía según el área geográfica siendo más frecuente en países en vía de desarrollo¹. El *B. hominis* es de los parásitos más comunes identificados en muestras de heces, junto a la *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) y la *Dientamoeba fragilis*. El mecanismo de transmisión es fecal-oral. Existe en forma granular, vacuolar, quística y ameboide, esta última es la que se relaciona con el desarrollo de síntomas².

A pesar de numerosos estudios, el papel patogénico de *B. hominis* sigue siendo controvertido^{3,4}. No existen conceptos claros sobre la relevancia clínica, patogenicidad y necesidad de tratamiento. Se ha sugerido que esta infección se asocia frecuentemente a síntomas gastrointestinales tales como distensión y dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Datos recientes indican que se relaciona también con alteraciones dermatológicas como eritema y urticaria, aunque esta forma de presentación sería menos frecuente¹. En cuanto al mecanismo de acción patogénico, se ha descrito que el *B. hominis* expresa proteasas de la cisteína, las

cuales desempeñan un papel fundamental en la invasión de las células huésped, la respuesta inmune y en la regulación del ciclo celular. En estudios in vivo se ha visto que estas proteasas pueden inhibir la producción de la inmunoglobulina A en la mucosa intestinal, contribuyendo a la supervivencia del parásito⁵.

El *B. hominis* presenta una amplia diversidad genética, existiendo alrededor de 17 subtipos identificados a través del análisis de secuencia de ARN ribosómico. El subtipo más frecuente en humanos es el 3. En España sobre todo se encuentra el subtipo 4⁶. La heterogeneidad de las cepas podría explicar las diferencias en la patogenicidad. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar si existe una relación entre el subtipo y la patogenicidad o si pueden contribuir otros factores.

Aunque existen dudas sobre su significado clínico y hasta qué punto se puede considerar al *B. hominis* como colonizador intestinal, hay estudios que identifican este parásito como único agente causal en infecciones gastrointestinales y dermatológicas en pacientes sintomáticos⁷. Por tanto, existe indicación de erradicación si la sintomatología es persistente, después de descartar otros diagnósticos. Se ha reportado la remisión espontánea en un 22% de los casos de una cohorte de individuos con *B. hominis* en muestras

de heces⁸, mientras que otro estudio realizado en Taiwán muestra una remisión espontánea de un 91,2% al año de seguimiento⁹.

Para la erradicación del *B. hominis* se han utilizado distintos fármacos incluyendo el metronidazol (MTZ), la nitazoxanida, el trimetopim-sulfametoxazol (TMP/SMX), la paramomicina, el iodoquinol, el ketoconazol y el secnidazol, así como probióticos¹⁰. Se considera que el MTZ es el tratamiento de primera línea, sin embargo, la tasa de erradicación es muy variable y en ciertas áreas geográficas claramente insuficiente¹¹. Se desconoce el mecanismo por el cual el MTZ erradica el *B. hominis*, pero está descrito que induce la muerte celular por apoptosis del parásito¹². Las dosis de MTZ utilizadas en la literatura varían entre 250 y 750 mg/8 h durante 10 días¹³. Se ha sugerido que la variabilidad en la respuesta al MTZ puede ser secundaria a propiedades farmacocinéticas, la inactivación del fármaco por parte de la flora bacteriana o el rol de los distintos subtipos de *B. hominis* en la patogenicidad y susceptibilidad antimicrobiana¹⁴.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1. Valorar la respuesta clínica y microbiológica al MTZ en nuestro entorno geográfico, y 2. Realizar una revisión sistemática de los estudios publicados donde se utiliza el MTZ para la infección por *B. hominis*, determinando así mismo la tasa de eficacia.

Material y métodos

Estudio de casos

Se evaluó el registro de estudio de parásitos en muestras de heces del servicio de Microbiología de CATLAB (Viladecavalls, Barcelona), que corresponden al área de salud del Hospital Universitari Mutua Terrassa (Terrassa, Barcelona). El área de salud del hospital corresponde a un medio rural y urbano y abarca 215.214 habitantes según el censo del año 2015. Durante 2011 y 2012 se solicitaron 9.844 estudios de parásitos en heces, de los cuales el 3,8% de las muestras (383 muestras) fueron positivas para *B. hominis* y el 11,7% (1.160 muestras) para *G. lamblia*. Del grupo de *B. hominis* se seleccionó de forma aleatoria una muestra de 151 pacientes adultos, 100 pertenecían a los Centros de Asistencia Primaria del área y 51 al propio hospital, en el cual se efectúan visitas de especialista de digestivo, tanto procedentes de la asistencia primaria como de consultas externas del Hospital. Se revisó la historia clínica compartida electrónica y el sistema integrado de receta electrónica de los pacientes (SIRE; Conselleria de Salut, Generalitat de Catalunya), de forma retrospectiva. Se seleccionaron todos los pacientes sintomáticos en los cuales se indicó tratamiento para erradicar *B. hominis* y en los que se había realizado un control microbiológico para comprobar la erradicación del parásito. Se excluyeron los casos con información insuficiente o no fiable.

Se registró la forma de presentación clínica, el tratamiento utilizado (fármaco, duración y dosis), la respuesta clínica y la respuesta microbiológica. Se consideró respuesta clínica la desaparición de los síntomas y respuesta microbiológica, un estudio de parásitos en heces negativo, ambas evaluadas al menos un mes después de completar el tratamiento. Como se trata de un estudio retrospectivo con datos

anonimizados no fue necesario obtener el consentimiento del paciente.

Revisión sistemática

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para identificar aquellos estudios que evalúan el efecto del tratamiento con MTZ sobre la infestación por *B. hominis* en niños y adultos. Se efectuó la búsqueda electrónica en PubMed y Scopus hasta mayo de 2016 utilizando el siguiente algoritmo: (Blastocystis and treatment and human) OR (Blastocystis and metronidazole and human). Se revisaron los resúmenes presentados en los congresos de la «American Gastroenterological Association» (AGA) en los últimos 10 años. Además, se revisó la lista de citas bibliográficas de cada artículo seleccionado para identificar otros artículos. El proceso de búsqueda, selección de manuscritos y la extracción de datos fue realizado independientemente por L.B y F.F-B, y las discrepancias se resolvieron por consenso. Se excluyeron las revisiones científicas, las series de casos con una N menor de 6, presencia de enfermedades concomitantes (enfermedad inflamatoria intestinal, estados de inmunosupresión, neoplasias, infección por VIH, otras parasitosis asociadas) y los estudios en donde no se valoró la respuesta microbiológica.

Se registró el tamaño muestral, dosis de MTZ, respuesta microbiológica a MTZ, año de publicación y país de realización del estudio.

Análisis microbiológico

Se recogieron de forma rutinaria 3 muestras fecales de días diferentes por paciente. Todas las muestras fecales fueron remitidas al laboratorio de Microbiología fijadas con solución de acetato de sodio, ácido acético y formalina al 10% (SAF). Se detectó el *B. hominis* mediante microscopía óptica, previa concentración de la muestra con el sistema COPRO-PACK fijador SAF (Biomedics, S.L., Alemania).

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media $\pm$ EEM y como proporciones con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) cuando se consideró apropiado. Se utilizó el test de Chi cuadrado para analizar diferencias entre variables cualitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Estudio de casos

De los 151 pacientes seleccionados, solo 46 cumplían los criterios de inclusión (64% mujeres; edad media $44,2 \pm 2$ [20-78 años]). El 90% de los casos tuvieron clínica de diarrea acuosa sin sangre y/o dolor abdominal y en el 71,7% la diarrea fue el síntoma predominante. El 10% restante presentaba clínica de dispepsia y/o hinchazón abdominal. Ningún paciente presentó fiebre ni pérdida de peso.

La respuesta clínica y microbiológica al tratamiento inicial (39 pacientes tratados con MTZ) se describe en la figura 1. En 36 pacientes (78,3%) se obtuvo respuesta

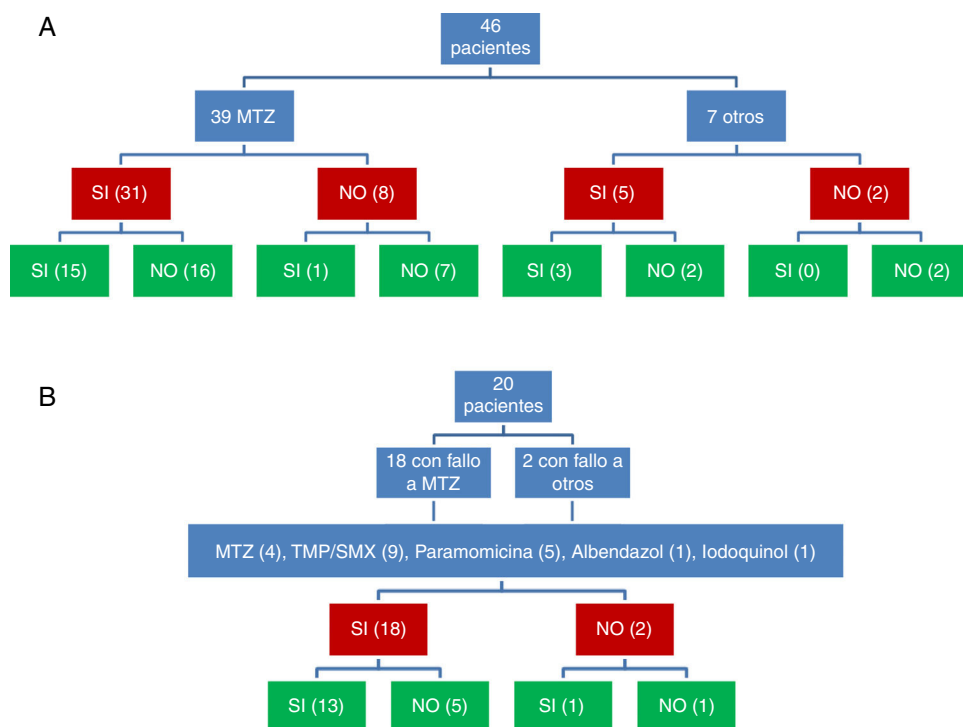


Figura 1 Respuesta clínica y microbiológica al tratamiento: A) Tratamiento inicial; B) Segunda tanda de tratamiento, tras el fallo del tratamiento inicial. Los recuadros en rojo describen la respuesta clínica y los recuadros en verde la respuesta microbiológica.

Tabla 1 Respuesta microbiológica al tratamiento de primera línea en 36 pacientes con respuesta clínica

Antibiótico	Respuesta microbiológica
MTZ (N = 31)	15/31 (48,3%)
TMP/SMX (N = 2)	2/2
Paramomicina (N = 1)	1/1
Tinidazol (N = 1)	0/1
Albendazol (N = 1)	0/1

Tabla 2 Relación entre la dosis del metronidazol y la respuesta microbiológica

Dosis metronidazol	Respuesta microbiológica
750 mg/día	3/8 (37,5%)
1000 mg/día	1/4 (25%)
1500 mg/día	11/23 (47,8%)
2250 mg/día	1/4 (25%)
Total	16/39 (41%)

clínica (31 pacientes tratados con MTZ; 79,5%). En 18 de estos 36 pacientes (50%) se obtuvo respuesta microbiológica (15 tratados con MTZ; 48,4%) (tabla 1). No se apreció una relación dosis-efecto entre la dosis de MTZ utilizada y la tasa de respuesta microbiológica (tabla 2). Veinte pacientes con ausencia de respuesta microbiológica tras el tratamiento inicial recibieron una segunda tanda de tratamiento (18 habían fallado a MTZ y 2 a otros antibióticos) (tabla 3), 18 (90%) de los mismos presentaron respuesta clínica. Se consiguió la respuesta microbiológica en 14 de 20 pacientes (70%), en el

Tabla 3 Respuesta microbiológica tras una segunda tanda de tratamiento en pacientes con fallo inicial al tratamiento (n = 20)

Antibiótico	Respuesta microbiológica
MTZ (N = 4)	1 (25%)
TMP/SMX (N = 9)	6 (66,7%)
Paramomicina (N = 5)	5 (100%)
Albendazol (N = 1)	1
Iodoquinol (N = 1)	1
Total (N = 20)	14 (70%)

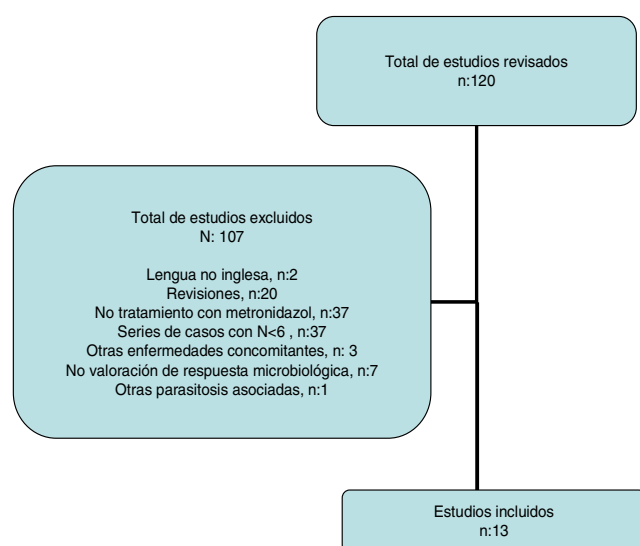
66,7% con TMP/SMX (dosis: 800/160 mg/12 h) y en el 100% con paramomicina (dosis: 500 mg/8 h).

Valorando conjuntamente la respuesta clínica y microbiológica a las 2 tandas de antibiótico se consiguió la respuesta clínica y microbiológica tras 31 de 66 tratamientos (fig. 1). De 54 tratamientos asociados a respuesta clínica, se produjo respuesta microbiológica en 31 (57,4%); mientras que de los 12 que se siguieron de ausencia de respuesta clínica solo se observó la curación microbiológica en 2 (16,7%) ($p=0,022$).

De forma global, se consiguió la curación de *B. hominis* en 33 de los 46 pacientes en los que se valoró la respuesta clínica y microbiológica (71,7%; IC95%: 57,4-82,7%). En 3 de 29 (10,3%) pacientes con respuesta clínica y curación microbiológica se apreciaron recidivas de la infestación en el seguimiento diagnosticadas después de la reaparición de síntomas. En los 26 pacientes restantes no se apreció recidiva clínica después una media de seguimiento de $6,5 \pm 0,8$ meses.

Tabla 4 Tasas de eficacia en la erradicación del *B. hominis* utilizando metronidazol descritas en la literatura

Autor/es, país, año (referencia)	N	Dosis diaria	Eficacia ^a
Moghaddam et al., Irán, 2005 ²⁰	28	250-750 mg	12 (33%)
Armentia et al., España, 1993 ²⁴	10	2.000 mg	0 (0%)
Nigro et al., Italia, 2003 ¹⁹	76	1.500 mg	40 (48%)
Dinleyici et al., Turquía, 2010 ²²	48	30 mg/kg/12 h	15 (93,3%)
Van Hellemond et al., Países Bajos, 2012 ⁸	34	1.500 mg	13 (38%)
Heyland et al., Suiza, 2012 ^{23 b}	25	30 mg/kg/día	11 (44%)
Roberts et al., Gran Bretaña, 2014 ²⁵	6	1.200 mg	0 (0%)
Dina et al., Egipto, 2010 ^{26 b}	8	2.250 mg (adultos) 10 mg/kg/día (niños)	8 (100%)
Qadri et al., Arabia Saudí, 1989 ²⁷	43	500-1.000 mg	43 (100%)
Nagel et al., Australia, 2011 ²⁸	8	1.200 mg	0 (0%)
Telalbasic et al., Yugoslavia, 1991 ²⁹	12	1.500 mg	12 (100%)
Sami et al., Iraq, 1987 ³⁰	74	800 mg	74 (100%)
Kaya et al., Turquía, 2007 ³¹	41	(No especifica dosis)	39 (95%)
Batista, serie actual	39	750-2.250 mg	16 (41%)

^a Respuesta microbiológica.^b Segunda línea de tratamiento.**Figura 2** Diagrama de los estudios seleccionados.

Revisión sistemática

La estrategia de búsqueda proporcionó 116 publicaciones (fig. 2); se excluyeron 103 después de examinar el título y el resumen porque no cumplían los criterios de inclusión.

Finalmente se incluyeron 13 estudios, que se describen en la tabla 4, junto con los datos del presente estudio. Globalmente, se obtuvieron datos de 452 pacientes con infestación por *B. hominis* tratados con MTZ. Las dosis del fármaco fueron muy variables sin apreciarse un efecto dosis-respuesta. La tasa de erradicación fue también muy variable oscilando entre el 0 y 100% (tasa global: 62,6-50% si solo se tienen en cuenta los estudios europeos). La heterogeneidad de los resultados obtenidos han impedido realizar un metaanálisis de los estudios seleccionados.

Discusión

En el presente estudio la determinación de parásitos en heces se solicitó en pacientes con clínica digestiva, sin signos de alarma. Se detectó la presencia de *B. hominis* en un 4% de las muestras estudiadas, siendo este porcentaje inferior a la frecuencia de infestación por *G. lamblia*. En un estudio realizado en Madrid se registró una prevalencia de infección por *B. hominis* del 6,9%¹⁵. Otro estudio en A Coruña muestra una prevalencia del 4,5% en una población pediátrica¹⁶. Por lo tanto, la prevalencia detectada en nuestro medio es similar a la previamente descrita en España. Se obtuvo una respuesta clínica y microbiológica al tratamiento en un 72% de los pacientes. El hecho de que la respuesta clínica fue significativamente más elevada en los pacientes con erradicación del parásito apoya la hipótesis de que *B. hominis* puede ser el causante de estos síntomas. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos controlados para confirmar esta afirmación.

Existe controversia en cuanto al tratamiento de primera línea para la erradicación del *B. hominis*. Este parásito está presente exclusivamente en la luz del colon sin interactuar con la mucosa, por lo tanto el fármaco ideal debe alcanzar altas concentraciones en la luz del colon, tener un tiempo de tránsito corto en el intestino delgado y resistencia a la inactivación por la flora intestinal¹⁷. Actualmente, como ya se ha mencionado, se considera al MTZ como el fármaco de primera línea.

Sin embargo, la efectividad descrita varía desde un 0% a un 100% (tabla 4); una de las principales causas de esta variabilidad puede ser la presencia de diferencias en el grado de resistencia al fármaco. De hecho se ha sugerido que la efectividad de MTZ depende del subtipo de *B. hominis*¹⁸. Por tanto, las diferencias geográficas respecto a las variabilidad en la sensibilidad de *B. hominis* a los antibióticos obliga a disponer de estudios de eficacia a nivel local.

En un estudio controlado con placebo realizado en Italia en 76 pacientes con infección por *B. hominis*, se demostró la resolución clínica un mes después del tratamiento

en un 88% de los pacientes tratados con MTZ vs. un 14% en el grupo placebo. La respuesta microbiológica a MTZ fue del 80%, mientras que la respuesta al placebo fue del 3%. Se realizó un seguimiento a los 6 meses donde el 75% de los pacientes tratados con MTZ estaban asintomáticos; sin embargo, la respuesta microbiológica solo se mantuvo en el 48%¹⁹. Según nuestros resultados la mayoría de los pacientes (79,5%) alcanzaron la respuesta clínica con MTZ. Sin embargo, la respuesta microbiológica fue tan solo de un 38,5%, dato claramente inferior al proporcionado en el mencionado estudio italiano¹⁹. De todas maneras, es llamativa la diferencia entre la respuesta microbiológica inicial y la mantenida en el mencionado estudio italiano, lo que indica que quizás el estudio microbiológico inicial se realizó de forma demasiado temprana. Por otro lado, las diferencias entre la tasa de respuesta clínica y la microbiológica pueden ser debidas a varias posibilidades: puede producirse una disminución del número de parásitos con la consiguiente mejoría clínica pero sin conseguir erradicar la parasitosis definitivamente, o también el MTZ podría actuar indirectamente a través de la inhibición de otros microorganismos patógenos no identificados responsables de la clínica del paciente. Asimismo, no puede descartarse un efecto placebo inicial. De todas maneras, queda claro que valorar únicamente la respuesta clínica inicial al tratamiento es insuficiente para considerar la curación del paciente.

Al realizar el análisis concomitante de la respuesta clínica y microbiológica, se observó que la curación microbiológica fue significativamente más alta cuando se alcanzó la respuesta clínica. Esta observación apoya el papel causal del parásito en la patogénesis de los síntomas de los pacientes.

La descripción de fallos terapéuticos con MTZ ha motivado la búsqueda de fármacos alternativos. No existe consenso sobre qué tratamiento ofrecer a los pacientes con fracaso terapéutico con MTZ. Se han propuesto otros fármacos como tratamiento de primera línea que incluyen TMP/SMX y la paramomicina con tasas de erradicación entre 70-95%. En nuestro estudio, un segundo tratamiento con MTZ fue ineficaz (respuesta microbiológica: 25%). En cambio la respuesta microbiológica a TMP/SMX o paramomicina fue buena (67 y 100%, respectivamente), aunque el número de pacientes tratados fue escaso.

Los datos de la literatura respecto al efecto de TMP/SMX son controvertidos. En un estudio turco en una cohorte de 53 pacientes sintomáticos que recibieron tratamiento con este fármaco (niños, dosis de 6 mg/kg TMP y 30 mg/kg SMX; adultos, 320 mg TMP, 1.600 mg SMX por 7 días), se alcanzó una tasa de curación del parásito del 93,3% en adultos y del 94,7% en niños, con una respuesta clínica de un 73%²¹. Sin embargo, autores suizos indican que TMP/SMX solo produce una reducción del número de *B. hominis* y no una erradicación permanente²³; dicho estudio demuestra también que el TMP/SMX parece no ser superior al placebo en el tratamiento de pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente e infección por *B. hominis*, consiguiendo una erradicación del 35% de los pacientes con TMP/SMX y del 44% de los casos con MTZ. Un 29% del grupo placebo tuvo aclaramiento espontáneo. En un estudio controlado con MTZ realizado en Irán, la respuesta a TMP/SMX (1 tab 3 veces/día durante 10 días) fue del 22%, mientras que la respuesta a MTZ fue del 33%²⁰. Como ya se ha mencionado, diferencias en el subtipo de *B. hominis* y en su patogenicidad o grado de resistencia a los

antibióticos podrían explicar las variaciones en la respuesta a TMP/SMX en diferentes áreas geográficas del mundo. En este sentido parece importante disponer de datos propios obtenidos en el entorno geográfico.

Otro fármaco de segunda línea es la paramomicina. Este antimicrobiano de amplio espectro presenta actividad bactericida. Se ha descrito que este fármaco es eficaz en casos de infección por *B. hominis* y urticaria crónica²⁴. Hasta el momento, los estudios realizados en series pequeñas de pacientes describen tasas de curación por encima del 75%. La serie más larga corresponde a un estudio holandés con una población de 52 pacientes y una tasa de erradicación del 77% (dosis 500 mg/8 h durante 7-10 días). En este mismo estudio la respuesta a MTZ fue del 38%⁸. Aunque en nuestro estudio paramomicina se utilizó tan solo en 5 pacientes, todos tuvieron curación microbiológica, resultados que parecen prometedores.

En conclusión, parece existir una relación entre la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento de *B. hominis*, lo que muestra el papel causal del parásito. En nuestro entorno geográfico la respuesta microbiológica al tratamiento con MTZ es claramente insuficiente. La revisión sistemática muestra que la respuesta a MTZ es muy variable oscilando entre 0 y 100%. Son necesarios estudios controlados para evaluar la eficacia de otros fármacos como el TMP/SMX o la paramomicina como tratamientos de primera línea. Estos estudios ayudarán a confirmar el papel patogénico de esta infestación.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Verma R, Delfanian K. *Blastocystis hominis* associated acute urticaria. *Am J Med Sci*. 2013;346:80-1.
2. Stenzel DJ, Boreham PF. *Blastocystis hominis* revisited. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:563-84.
3. Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Irritable bowel syndrome: A review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J parasitol*. 2007;37:11-20.
4. Tan KS. New insights on classification, identification and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:639-65.
5. Amaya AM, Trejos J, Morales E. *Blastocystis* spp.: revisión literaria de un parásito intestinal altamente prevalente. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2015;47:199-208.
6. Mirza H, Teo JD, Upcroft J, Tan KS. A rapid, high-throughput viability assay for *Blastocystis* spp. reveals metronidazole resistance and extensive subtype-dependent variations in drug susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:637-48.
7. Boorom KF, Smith H, Nimri L, Viscogliosi E, Spanakos G, Parkar U. Oh my aching gut: Irritable bowel syndrome, *Blastocystis*, and asymptomatic infection. *Parasit Vectors*. 2008;1:40.
8. Van Hellemond JJ, Molhoek N, Koelewijn R, Wismans PJ, van Genderen PJ. Is paramomicin the drug of choice for eradication of *Blastocystis* in adults? *J Infect Chemother*. 2013;19:545-8.
9. Kuo HY, Chiang DH, Wang CC, Chen TL, Fung CP, Lin CP. Clinical significance of *Blastocystis hominis*: Experience from a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:222-6.

10. Sekar U, Shanthi M. *Blastocystis*: Consensus of treatment and controversies. *Trop Parasitol*. 2013;3:35–9.
11. Stensvold CR, Smith HV, Nagel R, Olsen KE, Traub RJ. Eradication of *Blastocystis* carriage with antimicrobials: Reality or delusion. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:85–90.
12. Haresh K, Suresh K, Khairul A, Saminathan S. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. *Trop Med Int Health*. 1999;4:274–7.
13. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. *Blastocystis*: To treat or not to treat. *Clin Infect Dis*. 2012;54:105–10.
14. Roberts T, Stark D, Harkness J, Ellis J. Update on the pathogenic potential and treatment options for *Blastocystis* sp. *Gut Pathog*. 2014;6:17.
15. Cuadros J, Orellana MA, Mazón A. Infección por *Blastocystis hominis* y diarrea. *Med Clin*. 2007;128:638–9.
16. Méndez Bustelo MA, Muiño Joga M, do Garabal Sánchez S, Ben López E, Llovo Taboada J. *Blastocystis hominis*, un gran desconocido. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:39–44.
17. Kurt Ö, Doğruman AF, Tanyüksel M. Eradication of *Blastocystis* in humans: Really necessary for all? *Parasitol Int*. 2016;65 6 Pt B:797–801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2016.01.010>.
18. Beyhan YE, Yılmaz H, Cengiz ZT, Ekici A. Clinical significance and prevalence of *Blastocystis hominis* in Van, Turkey. *Saudi Med J*. 2015;36:1118–21.
19. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F, et al. A placebo controlled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. *J Travel Med*. 2003;10:128–30.
20. Moghaddam DD, Ghadarian E, Azami M. *Blastocystis hominis* and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Parasitol Res*. 2005;96:273–5.
21. Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3245–7.
22. Dinleyici EC, Eren M, Dogan N, Reyhanioglu S, Yargic ZA, Vandenplans Y. Clinical efficacy of *Sacharomyces boulardi* or metronidazol in symptomatic children with *Blastocystis hominis* infection. *Parasitol Res*. 2011;108:541–5.
23. Heyland K, Friedt M, Buehr P, Braegger CP. No advantage for antibiotic treatment over placebo in *Blastocystis hominis*-positive children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:677–9.
24. Armentia A, Mendez J, Gomez A, Sanchis E, Fernandez A, de la fuente R, et al. Urticaria by *Blastocystis hominis*. Successful treatment with paramomycin. *Allergol immunopathol*. 1993;21:149–51.
25. Roberts T, Ellis J, Harkness J, Marriot D, stark D. Treatment failure in patients with chronic *Blastocystis* infection. *J Med Microb*. 2014;63:252–7.
26. Dina M, Hameed A, Hassanin O, Zuel-Fakkar N. Association of *Blastocystis hominis* genetic subtypes with urticaria. *Parasitol Res*. 2011;108:553–60.
27. Qadri SM, Al-Okaili GA, Al-Dayel F. Clinical significance of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol*. 1989;27:2407–9.
28. Nagel R, Cuttall L, Stensvold CR, Mills PC, Bielefeldt-Ohmann H, Traub RJ. *Blastocystis* subtypes in symptomatic and asymptomatic family members and pets and response to therapy. *Intern Med J*. 2012;42:1187–95.
29. Telalbasic S, Pikula Z, Kapi M. *Blastocystis hominis* may be a potential cause of intestinal disease. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:389–90.
30. Guirges SY, Al-Waili NS. *Blastocystis hominis*: Evidence for human pathogenicity and effectiveness of metronidazoles therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1987;14:333–5.
31. Kaya S, Cetin E, Aridogan B, Arikan S, Demirci M. Pathogenicity of *Blastocystis hominis*, a clinical reevaluation. *Turkiye Parazitolo Derg*. 2007;31:184–7.