

DIARREA RECURRENTE POR *Cystoisospora belli* EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH CON TARGA

Raúl Montalvo^{1,2,a}, Eduardo Ticona^{3,a}, Marcos Ñavincopa^{3,a}, Yuri García^{3,a}, Gonzalo Chávez^{3,a}, Víctor Chávez^{3,a}, Jorge Arévalo^{3,a}, Jaime Soria^{3,a}, Alina Huiza^{4,b}.

RESUMEN

La Cystoisospora belli, antes denominada *Isospora belli*, es el agente etiológico de la cistosisporiasis, una infección oportunista que afecta a pacientes inmunodeprimidos, caracterizada por diarrea crónica y pérdida ponderal. La incidencia de diarrea crónica por este agente, en pacientes infectados por el VIH, ha disminuido considerablemente. Ello gracias al advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), con la que se ha logrado mejorar la respuesta inmunológica del paciente y disminuir su carga viral. Se presentan seis casos de cistosisporiasis recurrente y refractaria en pacientes con infección por VIH, en quienes se diagnosticó cistosisporiasis pese a que previamente se encontraban recibiendo profilaxis con trimetropin/sulfametoxazol (TMP/SMX). Cinco de ellos evolucionaron de manera tórpida y fallecieron, a pesar de una buena respuesta al TARGA (adecuado incremento de CD4 y disminución de la carga viral hasta rangos indetectables), y de tratamiento con TMP/SMX por vía oral y otros medicamentos de segunda línea.

Palabras clave: *Coccidioides; Infecciones por VIH; Diarrea; Terapia antirretroviral altamente activa (fuente: DeCS BIREME).*

RECURRENT DIARRHEA DUE TO *Cystoisospora belli* IN HIV/AIDS PATIENTS RECEIVING HAART

ABSTRACT

The *Cystoisospora belli*, before denominated as *Isospora belli*, is the etiologic agent of cistosisporiasis, an opportunistic infection affecting immunocompromised patients, characterized by chronic diarrhea and weight loss. The incidence of chronic diarrhea for this agent, in HIV patients, has decreased considerably. This thanks to the advent of highly active antiretroviral therapy (HAART), which has improved the patient's immune response and decrease viral load. We present six cases of cistosisporiasis recurrent and refractory to treatment in HIV patients, who was being treated with with trimethoprim / sulfamethoxazole (TMP / SMX) orally as a prophylaxis. Five of these patients passed away due to the infection, despite of the fact that they had a good response to HAART (adequate increase in CD4 and viral load undetectable) and they had been treated with second line drugs.

Key words: *Coccidioides; HIV infection; Diarrhea; Antiretroviral therapy, highly active (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

La Cystoisospora belli, antes denominada *Isospora belli*, es el agente etiológico de la cistosisporiasis, una infección oportunista que afecta a pacientes inmunodeprimidos, caracterizada por diarrea acuosa persistente y pérdida ponderal. La infección se produce por la ingesta de alimentos o agua contaminada con oocistos esporulados, tras lo cual el parásito invade los enterocitos del yeyuno proximal para luego eliminarse con las heces⁽¹⁾.

En pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la presencia de diarrea crónica, es decir la persistencia de ella por más de 28 días, define el estadio SIDA de esta infección. Se ha descrito que el 28% de los pacientes en estadio SIDA presentan diarrea severa, definidas ellas como la presencia de seis o más deposiciones por día⁽²⁾. En relación a los agentes etiológicos, un estudio nacional realizado en pacientes con diarrea crónica e infección por HIV, mostró a *Cryptosporidium spp* como el parásito encontrado con más frecuencia (22,8%), seguido por

¹ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Daniel Alcides Carrión. Huancayo, Perú.

² Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

⁴ Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión", Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima- Perú.

^a Médico infectólogo, ^b bióloga.

Recibido: 03-12-12 Aprobado: 20-02-13

Citar como: Montalvo R, Ticona E, Ñavincopa M, García Y, Chávez G, Chávez V, et al. Diarrea recurrente por *Cystoisospora belli* en pacientes con infección por VIH en TARGA. Rev Peru Med Exp Salud Publica.

Cystoisospora (10,6%), *Giardia* (8,3%) y *Strongyloides* (6,9%)⁽³⁾. No se puede dejar de mencionar que en estos pacientes existen otras causas de diarrea crónica, como el uso de antirretrovirales, principalmente ritonavir y nelfinavir; infecciones bacterianas, como la tuberculosis intestinal, y la presencia de enfermedades infiltrativas, como el linfoma o el sarcoma de Kaposi⁽⁴⁾.

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la prevalencia de la infecciones oportunistas ha disminuido dramáticamente; sin embargo, existen estudios que señalan que, a diferencia de la microsporidiosis y cryptosporidiosis, la prevalencia de *Cystoisospora* se ha incrementado de 0,4 por 1000 pacientes en la era pre-TARGA, a 4,4 por 1000 pacientes en la era TARGA⁽⁵⁾.

La *cystoisosporiosis* recurrente se define como la identificación de este coccidio en más de dos oportunidades. Comúnmente cursa con pobre mejoría clínica y pobre respuesta a trimetropin/sulfametoxazol (TMP/SMX), fármaco considerado de elección. Otras opciones terapéuticas son pirimetamina, ciprofloxacino, albendazol, nitaxozanida, doxiciclina, y macrólidos como roxitromicina y espiramicina^(6,7).

En los últimos 4 años (2008 a 2012) el Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Dos de Mayo atendió a 1600 pacientes con infección por VIH en TARGA, entre ellos se detectaron seis pacientes que cursaron con diarrea crónica recurrente por *Cystoisospora belli*, refractaria al tratamiento con TMP/SMX, los cuales son reportados a continuación.

REPORTE DE CASO

Se reportan seis pacientes, cinco de ellos de sexo masculino, con media de edad de 38 años (rango: 32-55),

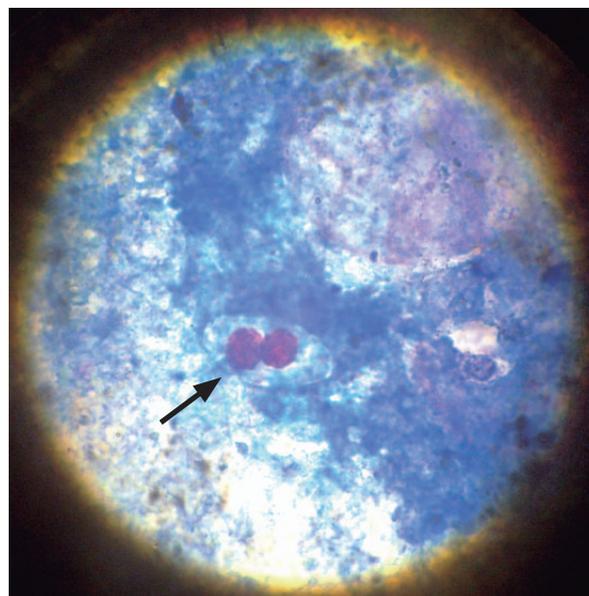


Figura 1. Ooquiste inmaduro de *C. belli* de 10x20 µm, que contiene dos esporoblastos, en muestra de heces (Tinción: Ziehl Neelsen modificado, Aumento x1000)

todos ellos con antecedente de infección por VIH, por lo que recibían de manera habitual profilaxis con TMP/SMX 160/800 mg/día por vía oral (media de tiempo de profilaxis fue 12,5 meses [rango: 8-21]). Quienes entre junio de 2008 a junio de 2012 cursaron con episodios diarreicos. El análisis parasitológico, empleando el método de tinción de ácido alcohol resistente (Ziehl Neelsen modificado), permitió visualizar los ooquistes de *C. belli* en un fondo contrastado de color azul (Figura 1). Tras la confirmación etiológica, se inició TARGA (Tabla 1) y tratamiento con TMP/SMX 320/1600mg bid por vía oral por 14 días. Luego del inicio de esta última se evidencio mejoría en los parámetros laboratoriales de respuesta inmunológica (aumento del recuento de CD4 y disminución de la carga viral

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con cystoisosporiasis refractaria y recurrente

Caso	Edad	Sexo	CD4 inicial (células/mm ³)	Carga viral inicial (copias/mm ³)	TARGA	Tiempo en TARGA (meses)	CD4 final (células/mm ³)	Carga viral final (copias/mm ³)	Hemograma
1	32	F	25	181 456	AZT-3TC-NVP	9	74	<40	Leucocitos: 9346; Eosinófilos: 5%
2	32	M	21	87 307	AZT-3TC-EFV	17	75	<40	Leucocitos: 10 670; Eosinófilos: 3%
3	39	M	69	510 670	AZT-3TC-EFV	9	137	<40	Leucocitos: 3890; Eosinófilos: 4%
4	36	M	271	181 587	AZT-3TC-EFV	12	305	<40	Leucocitos: 4890; Eosinófilos: 9%
5	34	M	248	46 549	DDI / 3TC / EFV	24	636	<40	Leucocitos: 11 840; Eosinófilos: 35%
6	55	M	3	140 301	DDI / 3TC / LPN-RTN	21	381	<40	Leucocitos: 3240; Eosinófilos: 12%

Tabla 2. Evolución de los pacientes con cystoisosporiasis refractaria y recurrente

Caso	N.º de recurrencias	Tiempo de evolución (meses)*	Característica de cada hospitalización	Desenlace
1	5	10	Cinco hospitalizaciones, con mejoría a TMP/SMX en las cuatro primeras, posterior recurrencia y sin respuesta a TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV en la última hospitalización.	Fallecido
2	5	17	Cinco hospitalizaciones, mejora con TMP/SMX en las tres primeras, en la cuarta mejora con ciprofloxacino EV y TMP/SMX VO y en la última sin mejoría a TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV.	Fallecido.
3	4	9	Cuatro hospitalizaciones: En las dos primeras mejora con TMP/SMX En la tercera no mejora con TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV se agrega pirimetamina (recibe cuatro dosis) con mejoría, a las dos semanas reingresa, reinicia pirimetamina (recibió por un día).	Fallecido.
4	3	12	Tres hospitalizaciones, mejora con TMP/SMX VO en las dos primeras, sin respuesta en la última.	Fallecido.
5	6	24	Seis hospitalizaciones: En las tres primeras mejora con TMP/SMX VO. En la cuarta hospitalización se identifica <i>Microsporidium</i> y <i>C. belli</i> mejora con TMP/SMX VO y albendazol. En la quinta mejora con TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV. En la última sin mejoría con TMP/SMX VO, nitazoxanida y ciprofloxacino EV.	Fallecido.
6	3	8	Tres hospitalizaciones: En la primera se identificó <i>Blastocystis hominis</i> y <i>C. belli</i> , mejora con TMP/SMX VO. En la segunda mejora con TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV. En la última mejora con TMP/SMX VO y ciprofloxacino EV.	Evolución favorable

*Medido desde la primera hospitalización hasta el desenlace

TMP/SMX: trimetropin sulfametoxazol, AZT: zidovudina, TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad; 3TC: lamivudina, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, DDI: didanosina, LPV: lopinavir, RTN: ritonavir, VO: vía oral, EV: endovenoso

hasta rangos indetectables); adicionalmente, en tres de los pacientes se evidenció eosinofilia persistente (Tabla 1). A pesar de ello, los pacientes continuaron con persistencia de cuadros diarreicos por *C. belli* con pobre mejoría clínica y múltiples hospitalizaciones (media: cuatro hospitalizaciones [rango: 3-6]). Como tratamiento de segunda línea se consideró al ciprofloxacino 400 mg bid por 14 días por vía endovenosa, nitazoxanida 500 mg tid por 10 días por vía oral, o pirimetamina 25mg cada 24 horas por 10 días por vía oral. A pesar de recibir tratamiento de elección y de segunda línea, cinco pacientes fallecieron por complicaciones relacionadas con diarrea crónica, tales como insuficiencia renal, sepsis o peritonitis bacteriana (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los casos presentados corresponden a una presentación inusual de cystoisosporiasis en pacientes con infección por VIH en TARGA, con CD4 promedio >200 células/mm³ y carga viral <40; quienes, además, se encontraban recibiendo profilaxis con TMP/SMX (para prevenir infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, y que previene indirectamente el desarrollo de episodios de diarrea por *C. belli* y las recrudescencias de esta infección) y que a pesar de recibir tratamiento adecuado con TMP/SMX, recurrían en episodios de diarrea causados por este agente.

Aun cuando un recuento de linfocitos CD4 mayor a 200 células/mm³ es un factor protector para el desarrollo

de infecciones oportunistas, en algunos casos la recurrencia de cystoisosporiasis no es dependiente de nivel de respuesta inmune celular restablecido. Al respecto, existen estudios donde el 21,4% de los pacientes con infección por *C. belli* presentaban Linfocitos CD4 mayor a 200 células/mm³ (8).

Se ha demostrado la presencia de tejidos quísticos conteniendo merozoitos de *Cystoisospora belli* en el sistema linfático, en la lámina propia de vasos paraaórticos, el mesentérico, el nódulo mediastinal, el hígado, la vesícula biliar y el bazo. Estos sitios extraintestinales pueden representar focos de reservorio de *C. belli* que pueden recolonizar el intestino y causar recrudescencia de la enfermedad clínica, que sumado a la pobre concentración tisular del TMP/SMX en estos tejidos hacen que estos casos sean difíciles de controlar (9,10). Al respecto, se puede añadir que los esporozoitos de *C. belli* pueden sobrevivir y multiplicarse dentro de los macrófagos; por lo que estas células puede hospedar formas quísticas unizoicas de este coccidio en sitios extraintestinales para luego retornar al intestino delgado y reiniciar el proceso patogénico (11).

Las concentraciones plasmáticas máximas de TMP/SMX se alcanzan entre 1 a 4 horas después de la administración oral (1-2 µg/mL de TMP y 40-60 µg/mL de SMX); sin embargo, la atrofia vellosa y la mala absorción producto de la infección por *C. belli*, puede condicionar concentraciones subterapéuticas de TMP/SMX en

plasma, bilis y tejidos extraintestinales. En contraste, la administración intravenosa alcanza concentraciones superiores (6-9 µg/mL de TMP y 70-105 µg/mL de SMX), con la ventaja adicional que se distribuye rápidamente en varios tejidos (renal, hepático y esplénico) y líquidos (pleural, peritoneal, sinovial, humor vítreo, saliva y líquido prostático) ⁽¹²⁾. Respecto a ello, en Alemania se reportó a un paciente inmunocompetente con diagnóstico de cystoisosporiosis recurrente y colangitis por *C. belli*, con eosinofilia persistente a pesar de 2 años de profilaxis con TMP/SMX, recibió nitazoxanida a la cual no presentó respuesta, posteriormente recibió TMP/SMX endovenoso por 14 días, tras lo cual cursó con mejoría clínica franca al partir del tercer día ⁽¹³⁾.

Los factores relacionados a la heterogeneidad de los diferentes genotipos cumple un papel muy importante en la variabilidad clínica, geográfica y la resistencia a drogas anticoccidiales, esta variabilidad genética se demuestra en los diferentes perfiles de restricción encontrados al usar las endonucleasas *MbolI* y *RsaI* en pacientes con cystoisosporiosis extraintestinal, en los cuales se ha encontrado los polimorfismos en el gen 18S rDNA de *C. belli* ⁽⁸⁾. La identificación de diferentes genotipos CB11 y Cb11b de *Cystoisospora* encontrados en un paciente con infección extraintestinal y recurrente, sugiere la posibilidad de la existencia de infecciones mixtas de *C. belli*, con diferentes genotipos con capacidad de invadir y multiplicarse en sitios extraintestinales con posterior recurrencia ⁽¹⁰⁾.

Entonces, la cystoisosporiosis recurrente, sin respuesta a TMP/SMX, puede ser explicada por los siguientes mecanismos: la resistencia a TMP/SMX, mediada por polimorfismo genético; la reinfección a partir de foco endógeno, y la pobre concentración de TMP/SMX en los quistes tisulares extraintestinales. Donde el polimorfismo genético sumado a la reactivación de focos endógenos extraintestinales de *Cystoisospora*, que no fue erradicado durante la terapia oral con TMP/SMX por la pobre concentración de este en los quistes tisulares unizoicos, facilita el desarrollo de reservorios del parásito que pueden llegar a recolonizar el tracto intestinal con posterior recurrencia del cuadro diarreico ⁽¹⁴⁾.

De otro lado, existen casos similares de diarrea crónica en pacientes con VIH que, a pesar de resultados negativos en el estudio parasitológico de heces, han respondido al tratamiento empírico de *C. belli*, haciéndonos presumir que la cystoisosporiosis crónica era la causa probable en estos casos, por lo que el tratamiento empírico inicial puede ser necesario en áreas donde la biopsia duodenal y colonoscopia no está disponible ⁽¹⁵⁾.

Nuestro estudio enfatiza la tórpida evolución de pacientes inmunocomprometidos que presentan cuadros de diarreas recurrentes debidas a *C. belli*, sin respuesta a TMP/SMX por vía oral. Ello despierta la necesidad de buscar opciones terapéuticas eficaces, que detengan el curso clínico de esta infección. En la literatura biomédica se han señalado opciones potencialmente útiles, tales como el uso de pirimetamina, la combinación de esta con nitazoxanida, o el uso endovenoso de ciprofloxacino (aun cuando en los por nosotros reportados, no se evidenció mejoría clínica con esta fluoroquinolona). Por otro lado, considerando la pobre absorción por vía oral en estos pacientes, la administración endovenosa de TMP/SMX (alternativa actualmente disponible en Perú) ha demostrado en otros casos ser eficiente, logrando una adecuada respuesta clínica. Por ello, es prioritario realizar estudios acerca de los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y de resistencia del TMP/SMX en pacientes con cystoisosporiosis, determinando las concentraciones tisulares en los órganos que probablemente sirvan de foco endógeno extraintestinal, con el fin de verificar la dosis y duración de tratamiento antibiótico.

Contribuciones de autoría: RM, YG, MÑ, ET, GC, VC, JA y JS participaron en el diseño del estudio, supervisión de la recolección de muestras y seguimiento de los pacientes. RM y ET participaron en análisis e interpretación de datos. RM escribió el borrador del artículo, AH realizó el procesamiento y lectura de las muestras. Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión a publicar.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):429-41.
2. Bern C, Kawai V, Vargas D, Rabke-Verani J, Williamson J, Chavez-Valdez R, et al. The epidemiology of intestinal microsporidiosis in patients with HIV/AIDS in Lima, Peru. *J Infect Dis.* 2005;191(10):1658-64.
3. García C, Rodríguez E, Do N, López de Castilla D, Terashima A, Gotuzzo E. Parasitosis intestinal en el paciente con infección VIH-SIDA. *Rev Gastroenterol Peru.* 2006;26(1):21-4.
4. Reijers MH, Weigel HM, Hart AA, Ten Kate RW, Mulder JW, Reiss P, et al. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS.* 2000;14(1):59-67.
5. Lagrange-Xélot M, Porcher R, Sarfati C, de Castro N, Carel O, Magnier

- JD, et al. *Isosporiosis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France*. HIV Med. 2008;9(2):126-30.
6. Malik S, Samantaray JC, Bagga A, Das A. *Refractory isosporiosis*. Indian J Pediatr. 2005;72(5):437-9.
 7. Frenkel JK, Silva MB de O, Saldanha JC, de Silva-Vergara ML, Correia D, Barata CH, et al. *Presença extra-intestinal de cistos unizóicos de Isospora belli em paciente com SIDA. Relato de caso*. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(3):409-12.
 8. De Oliveira-Silva MB, de Oliveira LR, Resende JCP, Peghini BC, Ramirez LE, Lages-Silva E, et al. *Seasonal profile and level of CD4+ lymphocytes in the occurrence of cryptosporidiosis and cystoisosporidiosis in HIV/AIDS patients in the Triângulo Mineiro region, Brazil*. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(5):512-5.
 9. Lindsay DS, Dubey JP, Toivio-Kinnucan MA, Michiels JF, Blagburn BL. *Examination of extraintestinal tissue cysts of Isospora belli*. J Parasitol. 1997;83(4):620-5.
 10. Jongwutiwes S, Sampatanukul P, Putaporntip C. *Recurrent isosporiosis over a decade in an immunocompetent host successfully treated with pyrimethamine*. Scand J Infect Dis. 2002;34(11):859-62.
 11. Resende DV, Lages-Silva E, Assis DC, Prata A, Oliveira-Silva MB. *Experimental infection of murine and human macrophages with Cystoisospora belli*. Acta Trop. 2009;111(2):177-80.
 12. Suthar AB, Granich R, Mermin J, Van Rie A. *Effect of cotrimoxazole on mortality in HIV-infected adults on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis*. Bull World Health Organ. 2012;90(2):128C-138C.
 13. Bialek R, Overkamp D, Rettig I, Knobloch J. *Case report: Nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiosis*. Am J Trop Med Hyg. 2001;65(2):94-5.
 14. Resende DV, Pedrosa AL, Correia D, Cabrine-Santos M, Lages-Silva E, Meira WSF, et al. *Polymorphisms in the 18S rDNA gene of Cystoisospora belli and clinical features of cystoisosporosis in HIV-infected patients*. Parasitol Res. 2011;108(3):679-85.
 15. Boyles TH, Black J, Meintjes G, Mendelson M. *Failure to eradicate Isospora belli diarrhoea despite immune reconstitution in adults with HIV--a case series*. PLoS ONE. 2012;7(8):e42844.

Correspondencia: Raúl Montalvo Otivo
 Dirección: Av. Daniel A. Carrión 1556,
 Huancayo, Perú.
 Teléfono: 992406768
 Correo electrónico: otivo3@hotmail.com

Consulte la versión electrónica de la
 Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública en

www.scopus.com

SCOPUSTM