



# Infección por *Isospora belli* en pacientes con infección por VIH. Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Patricia Neira O., Elizabeth Barthel M., Gonzalo Wilson L. y Nelson Muñoz S.

## *Isospora belli* infection in HIV positive patients. Report of two cases and literature review

Isosporosis is an infection caused by parasitic protozoa of the genus *Isospora*, coccidia affecting various different vertebrate species, including humans. It is an uncommon infection in our country and it is not a zoonosis. We present two cases of *Isospora belli* infection in HIV positive patients from the Valparaíso region. We discuss the clinical events caused by this agent, its epidemiology, cases published in the local and foreign literature, as well as its treatment and prevention measures.

**Key words:** Isosporosis; *Isospora belli*, HIV, molecular diagnosis, nested PCR.

**Palabras clave:** Isosporosis; *Isospora belli*, VIH, diagnóstico molecular, RPC anidada.

**Universidad de Valparaíso, Chile.**

Facultad de Medicina,  
Escuela de Medicina,  
Departamento de Preclínicas  
Cátedra de Parasitología (PNO,  
GWL, NMS).

**Hospital Carlos van Buren Valparaíso, Chile.**

Policlínica de Infectología (EBM).

Recibido: 17 de junio de 2009

Aceptado: 15 de abril de 2010

Financiado por Dirección de Investigación de la Universidad de Valparaíso (DIPUV 01/2005).

**Correspondencia a:**

Patricia Neira Otero  
patricia.neira@uv.cl

## Introducción

La isosporosis es una parasitosis producida en el hombre por *Isospora belli* e *I. natalensis*, protozoos de la familia Eimeriidae, Orden Eucoccidia, Suborden Eimeriorina, Subclase Coccidia, Clase Sporozoa, Phylum Apicomplexa. Es un protozoo cuyas diversas especies infectan al hombre, a primates no humanos y otros vertebrados (gatos, perros, zorros y cerdos).

*Isospora belli* se desarrolla en un ciclo antroponótico y se transmite a través de alimentos o agua contaminados con materia fecal humana y, por lo tanto, no es una zoonosis. Se ha descrito la transmisión sexual, en hombres homosexuales, como consecuencia de prácticas de sexo oro-anal<sup>1</sup>. Un estudio efectuado en población de homosexuales de Chicago, sintomáticos y con diarrea mostró 0,7% de infección en este grupo<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos clínicos han ocurrido en adultos jóvenes, entre la tercera y cuarta década de la vida. Se presenta en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Se ha asociado con brotes diarreicos en instituciones cerradas, en inmigrantes y en pacientes infectados con VIH. También se lo ha mencionado como agente etiológico en la diarrea del viajero, comunicándose en pacientes infectados procedentes principalmente de África y Medio Oriente<sup>3-4</sup>. Presentamos y analizamos dos casos clínicos de pacientes infectados por VIH, que se atienden en la policlínica de Inmunología del Hospital Carlos van Buren, infectados, además, con *I. belli* con diagnóstico etiológico efectuado con técnicas habituales y mediante biología molecular.

## Caso clínico 1

Paciente de 30 años de edad, homosexual, con infección por VIH, procedente de la ciudad de San Antonio, Región de Valparaíso. Relataba una diarrea con tres años de evolución sin control y solicitó el examen coproparasitario debido a que había llegado a presentar 10 evacuaciones líquidas diarias. Manifestaba inapetencia, baja de peso, dolor abdominal, náuseas y vómitos. El último recuento de CD4 era < 10 céls/mm<sup>3</sup>, y su carga viral de 1.200.000 copias ARN/ml. Tenía como antecedente una irregularidad en sus controles y mala adherencia a la terapia antiretroviral (TARV). El examen coproparasitario, con técnica de Telemann modificado y con la tinción de Ziehl-Neelsen reveló la presencia de ooquistes de *I. belli*, cristales de Charcot Leyden y ausencia de ooquistes de *Cryptosporidium* sp y otros parásitos. La RPC anidada y posterior secuenciación identificaron la presencia de *I. belli* y 98% de identidad con lo publicado previamente en GenBank (Nº de acceso GQ355893). Se trató con cotrimoxazol 480 mg cada 12 hrs durante siete días. A los tres meses fue hospitalizado por enterocolitis, deshidratación, vómitos y diarrea y diagnosticado con una infección por *I. belli*. Se indicó ciprofloxacina e. v. cada 12 hrs, por 10 días, cesando la diarrea al 6º día de tratamiento; continuó una profilaxis con cotrimoxazol (sulfametoxazol 400 mg; trimetoprim 80 mg/día). A los doce días se dio el alta. Transcurridos dos meses, nuevamente presentó náuseas, vómitos, alergia cutánea, diarrea y suspendió por propia iniciativa la TARV. Fue hospitalizado durante 5 días en la localidad de San Antonio. En el último control presentaba



diarrea, vómitos, no se encontraba en TARV y su peso alcanzaba los 48 kg. En agosto de 2008 se consultó por el paciente a San Antonio y se informó que había fallecido en su domicilio.

### Caso clínico 2

Paciente de 27 años de edad, bisexual, poliadicto, refería múltiples parejas sexuales. Al momento de la consulta no tenía pareja estable y era seropositivo para VIH. Procedía de la ciudad de Viña del Mar, Región de Valparaíso. Como examen de ingreso al programa de atención de la infección por VIH/SIDA del Hospital Carlos Van Buren, fue derivado para efectuar examen copro-parasitario. No refería factores de riesgo ambientales. A la fecha, el recuento de CD4 era de 144 céls/mm<sup>3</sup> y su carga viral de 110.000 copias ARN/ml; no se encontraba en TARV y no presentaba diarrea. En el examen coproparasitario, con técnica de Telemann modificado y la tinción de Ziehl-Neelsen, se detectó la presencia de ooquistes de *I. belli*, cristales de Charcot Leyden y quistes de *Entamoeba coli* y *Endolimax nana* (protozoos comensales). No se observó ooquistes de *Cryptosporidium* sp. ni otros parásitos. La RPC anidada y posterior secuenciación identificaron la presencia de *I. belli* con 98% de identidad con lo publicado previamente en GenBank (N° de acceso GQ355892). El paciente se encuentra vivo al momento de redactar este escrito, su ficha clínica registra inasistencia a sus controles, motivo por el cual no ha recibido terapia contra isosporosis.

### Discusión

*Isospora* fue observada por primera vez por Hake en 1839; en 1860 Virchow y Kjellberg lo describen en el intestino delgado del hombre<sup>5</sup>. El género *Isospora* fue establecido por Schneider en 1881, observado en 1915 por Woodcock<sup>6</sup>. En 1923 Wenyon<sup>7</sup> efectuó la primera descripción detallada de los ooquistes y esporas las que primero habían sido estudiadas por Railliet y Lucet en 1891<sup>8</sup>. Wenyon<sup>7</sup> denominó *Isospora belli* (del latín: bellum, guerra) a la especie que hoy conocemos que infecta al hombre y que fue la causante de diarrea en las tropas británicas que retornaron de Turquía durante la Primera Guerra Mundial. Hasta 1935 sólo se reportaron 200 casos humanos de isosporosis en el mundo<sup>9</sup>. Otra revisión efectuada en 1960 para el hemisferio occidental reportó 800 casos, 43 de ellos en E.U.A., la mayoría en los estados del sur<sup>10</sup>. Por estudios moleculares se ha demostrado que las especies de *Isospora* de primates y carnívoros presentan una relación más estrecha con la Familia *Sarcocystiidae*, por lo que, probablemente el coccidio será transferido a esta familia y al género *Cystoisospora*. En las publica-

ciones futuras, la transición al nuevo nombre del género probablemente ocurra en los próximos años. Sin embargo, actualmente el organismo está en la familia *Eimeriidae*<sup>11</sup>. En este texto, el coccidio será referido como *Isospora belli* y la enfermedad como isosporosis.

### Epidemiología

La isosporosis humana, de distribución cosmopolita, es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales, es endémica en muchas partes de África, sudeste asiático y Sudamérica<sup>10-12</sup>. La frecuencia de *I. belli* está relacionada con el saneamiento ambiental fecal humano defectuoso. En general, la infección por este coccidio es más frecuente en los países en desarrollo; el método predominante de transmisión es la vía fecal-oral. La transmisión puede ser directa o producirse mediante fomites, vectores mecánicos, a través de agua y alimentos con contaminación fecal<sup>13</sup>.

El coccidio produce cuadros de diarrea aguda autolimitada en individuos inmunocompetentes, reportándose una prevalencia que fluctúa entre 0,07%<sup>14</sup> y 13,1%<sup>15</sup> en pacientes con diarrea. En personas inmunocomprometidas la infección produce diarrea prolongada o crónica grave y eliminación simultánea de formas infectantes, por lo que representa un problema de salud pública. Es un oportunista frecuentemente encontrado en pacientes infectados con VIH y la isosporosis está considerada como una de las enfermedades definitorias de SIDA<sup>16</sup>. En pacientes que padecen de la infección por VIH/SIDA, la prevalencia de la isosporosis es variable, lo que refleja la frecuencia con que se observa el parásito en los diferentes países<sup>17</sup>.

Se han establecido cifras de prevalencia en pacientes con infección por VIH/SIDA, que fluctúan entre 0,2% y 6% en Norteamérica<sup>18-19</sup>, 1,5%<sup>20</sup> y 15%<sup>21</sup> en países centroamericanos y 1,8 y 32,2%<sup>22-24</sup> para Sudamérica. En Santiago de Chile, se reportó 10,1% en pacientes con SIDA y diarrea crónica<sup>25</sup>. El estudio prospectivo de enteroparasitosis en pacientes infectados por VIH atendidos en el Hospital Carlos van Buren, entre marzo del año 2007 y marzo del año 2008 reveló la presencia de ooquistes de *I. belli* en 3,3% de los casos.

En países asiáticos, se han comunicado prevalencias que fluctúan entre 0,07% en Japón<sup>14</sup> y 41,1% en India<sup>26</sup>. En países Africanos, se reporta entre 1,9% de infección en Camerún<sup>27</sup> y 16% en Zambia<sup>28</sup>.

En España entre los años 1997 y 2003, la incidencia disminuyó después de la introducción de la TARV<sup>29</sup>; la mayoría de las infecciones se han presentado en inmigrantes de África Sub Sahariana.

### Casos de isosporosis humana en Chile

Desde que fuera reportado el primer caso de isosporosis humana en el país<sup>30</sup>, un total de 1.190 infecciones se



han comunicado en Chile (Tabla 1). Ha afectado principalmente a personas entre la tercera y cuarta década de vida, preferentemente de sexo masculino<sup>31-33</sup>. La presencia de cristales de Charcot Leyden en las deposiciones ha sido un hallazgo frecuente<sup>32-35</sup>, relacionado con el infiltrado inflamatorio de la pared intestinal, rico en eosinófilos. Las eosinofilia absolutas y relativas elevadas son útiles en el diagnóstico y la presencia de cristales de Charcot Leyden se considera una importante ayuda para el microscopista<sup>32</sup>.

### Isosporosis en pacientes con infección por VIH/SIDA en Chile

El primer caso de isosporosis en paciente con infección por VIH con diarrea crónica fue comunicado en 1985<sup>44</sup>. Posteriormente, en 1989 en la ciudad de Valparaíso, se detectó la presencia del coccidio en deposiciones de un varón de 40 años que cursaba con diarrea crónica<sup>45</sup>. En pacientes con SIDA y diarrea crónica fue detectado en 9/89 (10,1%), no se encontró en 43 pacientes con infección asintomática por VIH, ni en 186 pacientes inmunocompetentes con diarrea aguda<sup>25</sup>. Desde 1995 no existen más antecedentes en la literatura nacional, probablemente debido a que la incidencia de isosporosis ha disminuido después de la introducción generalizada de la TARV, excepto entre las personas con recuentos de CD4 < 50 céls/mm<sup>3,29</sup>.

### Isosporosis en animales

Entre los vertebrados domésticos de nuestro país, la presencia del género con diversas especies se ha detectado en perros: *I. bahiensis* (Stiles, 1901), *I. canis* (Nemeseri, 1959) e *I. ohioensis* (Dubey, 1975); en 9,2% de perros en Santiago<sup>46-47</sup>, en 12,2% de gatos en Santiago<sup>46</sup>, en Chillán: 24% de *I. felis* (Wenyon, 1923), 18% de *I. rivolta* (Grassi, 1881)<sup>48</sup>; en cerdos: *I. suis* (Biester y Murray, 1934)<sup>49</sup>. En la ciudad de Valparaíso no se ha detectado en perros (Oschilewski D., datos no publicados) ni gatos (Neira P., datos no publicados). En un estudio efectuado en animales del zoológico de la ciudad de Quilpué, Región de Valparaíso, no se detectó la presencia de *Isospora* spp en cánidos ni felinos (Neira P., datos no publicados).

En animales de vida silvestre de Chile, la presencia del género se ha diagnosticado en zorro gris, encontrándose *I. ohioensis* (12,5 a 38,0%), *I. canis* (20,8 a 31,0%), *I. burrowsi* (7,1%) e *I. bigemina* (7,1%)<sup>50-51</sup>.

Debido a que los seres humanos no son susceptibles a infecciones por *Isospora* de otros vertebrados, estos coccidios no son agentes zoonóticos.

### Biología

El ciclo de vida se inicia con la ingestión de ooquistes esporulados, de estos se liberan los esporozoítos, que invaden la células del epitelio intestinal (enterocitos)

Tabla 1. Isosporosis en Chile (1950-1986)

Año y procedencia	n pacientes n/N (edades)	Signos y síntomas (%)
1950-Stgo <sup>30</sup>	1 (-)	Diarrea
1953-Stgo <sup>31</sup>	11 (17 a 52 años)	Diarrea, fiebre, dolor fosa ilíaca derecha
1955 a 1959-Stgo <sup>34</sup>	189/5763 (188 adultos, 1 < 2 años)	Diarrea (98,2%), astenia (88,2%), pérdida de peso (86,3%), síndrome febril (75%), anorexia (71,4%), meteorismo (70%), dolor abdominal con carácter de cólico difuso (61,4%), vómitos (44,4%).
1959 <sup>36</sup>	1 (-)	Dispepsia, dolor epigástrico en hipocondrio derecho. Eosinofilia de 13%
1955 a 1.962-Stgo <sup>37</sup>	394 casos/12.398 (-)	-
1959 a 1962-Concepción <sup>38</sup>	30casos/13.000 (2,5 a 65 años)	Diarrea, fiebre discreta, eosinofilia
1963-Stgo <sup>39</sup>	3 casos (-)	Diarrea, fiebre, dolor abdominal difuso, malestar general, eosinofilia elevada
1963-La Unión <sup>35*</sup>	8 (20 a 40 años)	Deposición lientérica, cólico intestinal, borborismo, meteorismo, malestar general, astenia, anorexia, fiebre, náuseas, vómitos, dolor epigástrico. Eosinofilia (75%)
1964 <sup>40</sup>	1 caso (30 años)	Diarrea, dolor cólico abdominal, eosinofilia
1963-1979 <sup>32</sup>	452/55.421 (Adultos)	-
1977-Antofagasta <sup>33*</sup>	90 (72 adultos, 18 niños)	Diarrea (84,5%), meteorismo (78,9%), pérdida de peso (76,7%), síndrome febril (75%), dolor abdominal (67,8%), anorexia (60%), fiebre (34,5%). Eosinofilia (75,9%)
1976 a 1978-Antofagasta <sup>41</sup>	8 casos (2 a 15 años)	Diarrea (42,3%), anorexia (30,7%), dolor abdominal (26,9%), fiebre (23,1%) meteorismo (19,2%). Eosinofilia: entre 1 y 5%
1983-Llanquihue <sup>42</sup>	1/1.100 (< 14 años)	-
1986-Temuco <sup>43</sup>	1 (11 años)	Diarrea, dolor epigástrico, vómitos, baja de peso, eosinofilia de 5%

\* Brote epidémico.

y en una vacuola parasitófora, principalmente en el intestino delgado, (duodeno distal y yeyuno proximal), se multiplican por endogamia, repletan la célula y la rompen. La infección progresa en el enterocito a través de dos etapas: la merogonia, donde los merozoítos liberados ingresan a nuevos enterocitos, reanudando y repitiendo el proceso (esquizogonia). Esta etapa asexual permite que la infección se extienda a muchos enterocitos, incluso si el hospedero no se expone (reinfección) en forma repetida al coccidio. Se continúa con la transformación y diferenciación del parásito (gamogonia), en microgametos (gametos masculinos) y macrogametos (gameto femenino). Los



microgametos se multiplican por endogenia, repletan el enterocito, lo rompen y son liberados al lumen intestinal donde nadan, usando sus flagelos, en busca del enterocito parasitado por el macrogameto, para fecundarlo.

El cigoto genera una cubierta y se transforma en un ooquiste (Figura 1) (esporogonia), se libera al lumen intestinal y es excretado con las heces del hospedero<sup>52</sup>.

En el ambiente externo requiere terminar su maduración y se hace infectante, luego de días a semanas. Son resistentes y permanecen viables, por meses, dependiendo de las condiciones de temperatura, humedad y exposición solar.

El ooquiste inmaduro es ovoidal, mide 20 x 10 µm y contiene un cigoto, a su vez envuelto en una membrana (esporoblasto). En su desarrollo, el esporoblasto se divide en dos y finalmente en el interior de cada uno se forman cuatro parásitos (esporozoitos)<sup>53</sup>.

Sólo el ooquiste maduro (conteniendo ocho esporozoitos en dos esporoquistes) es infectante y por lo tanto, *Isoospora* se transmite por fecalismo indirecto y contacto oro-anal<sup>54</sup>; ello supondría que, en esos pacientes, el ooquiste maduró en el intestino del individuo fuente, para ser ingerido ya infectante.

### Manifestaciones clínicas en humanos

Los enterocitos del intestino delgado infectados presentan parásitos intracitoplasmáticos, por lo que la isosporosis puede desarrollarse varios meses o años después de la exposición al agente causal<sup>55</sup>.

*Isoospora belli* produce citolisis epitelial. Se ha sugerido una hipersecreción mediada por una toxina parasitaria que explicaría la patogenia del cuadro digestivo intenso y los síntomas generales; sin embargo, no se ha identificado ninguna toxina<sup>12</sup>.

La infección por *Isoospora* puede ser oligosintomática o asintomática. Puede llegar a presentarse como un cuadro diarreico de tipo litérico, de aparición brusca, acompañado en los primeros días de dolor abdominal y meteorismo, náuseas, fiebre y malestar general. Las heces

son pastosas o líquidas, abundantes y frecuentes (4 a 10 o más evacuaciones diarias). Puede agregarse hiporexia y una pérdida importante de peso (5 kg o más).

En el hemograma es posible detectar leucocitosis y eosinofilia moderada o alta. Es la única coccidiosis en la que se produce eosinofilia<sup>56</sup> y corresponden a las más elevadas de origen parasitario (promedios de 4.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Sin embargo, hay infecciones que no presentan estas alteraciones.

La evolución es de semanas a meses y deja una astenia marcada.

Aparentemente, es una infección poco frecuente en Chile. Se ha visto que se presenta en forma de brotes epidémicos familiares o comunitarios, de preferencia en los meses de otoño. Sin embargo, existe un número indeterminado de infecciones que cursan sin síntomas y otras donde el diagnóstico coprológico no las detecta por ser muy precoz el examen o por ser muy escasos los ooquistes.

En pacientes inmunocomprometidos, en los lactantes y en los niños, la diarrea puede ser grave. En algunos pacientes la enfermedad ha durado más de 20 años con carácter de intermitente<sup>55,57</sup>.

### Infección extra-intestinal

El hábitat principal de *I. belli* es el intestino delgado<sup>121</sup>, sin embargo, en pacientes con SIDA y enterocolitis por citomegalovirus, se ha reportado la aparente ubicación extraintestinal de *I. belli*: nódulos linfáticos mesentéricos, periaórticos, traqueobronquiales y mediastínicos; diseminación que se ha asociado con reacción granulomatosa<sup>58</sup>. Se ha detectado en árbol biliar, hígado y bazo<sup>59-60</sup>. Se han descrito quistes unizoicos de *I. belli* en ganglios linfáticos mesentéricos y gametocitos en el epitelio de la vesícula biliar de un paciente brasileño de 26 años de edad con SIDA, el que había recibido varias terapias con cotrimoxazol<sup>61</sup>. Se ha relacionado con enfermedad biliar, produciendo dos síndromes: colangitis esclerosante de tipo progresivo que ocasiona lesión y dilatación de los conductos biliares intra y extra-hepáticos<sup>61-62</sup> y síndrome de colecistitis acalculosa causado por la infección de la pared de la vesícula biliar, lo que ha sucedido en pacientes con SIDA<sup>63</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico se logra con la detección de ooquistes en el examen directo de heces frescas o concentradas mediante el examen coproparasitario de rutina (Telemann modificado) o mediante la técnica de flotación de Sweater o flotación con sulfato de zinc, al detectar ooquistes que aparecen en las heces una a dos semanas post infección, pudiendo prolongarse por meses. Los ooquistes son difíciles de visualizar, debido a que son eliminados en



**Figura 1.** Ooquiste inmaduro de *Isoospora belli*. Se observan dos esporoblastos en su interior (Aumento 40x).



pequeñas cantidades, en forma intermitente y durante el procesamiento (centrifugación) se rompe la membrana del ooquiste, dificultando el reconocimiento de los esporoblastos u esporoquistes liberados. Con mucha frecuencia la presencia de cristales de Charcot Leyden (Figura 2) orienta la búsqueda de estos elementos.

Los ooquistes inmaduros (Figura 1) se caracterizan por ser elipsoidales y presentar una membrana que se observa como un halo transparente, su tamaño de 25 a 30  $\mu\text{m}$  de largo x 10 a 19  $\mu\text{m}$  de ancho, en su interior presenta un esporoblasto (cigoto). Si las condiciones ambientales lo permiten, el ooquiste esporula (madura). Los ooquistes esporulados se pueden observar si la muestra de heces que contiene el coccidio se mantiene en dicromato de potasio a temperatura ambiente durante más de dos días. Los ooquistes de *I. belli* pueden visualizarse por autofluorescencia mediante microscopio de fluorescencia. Una intensa fluorescencia azul se obtiene con el filtro de excitación UV 330-365 nm y verde, menos intensa, se puede obtener con filtro de excitación 450-490 nm. Su autofluorescencia no sobrevive al procedimiento de tinción<sup>64</sup>.

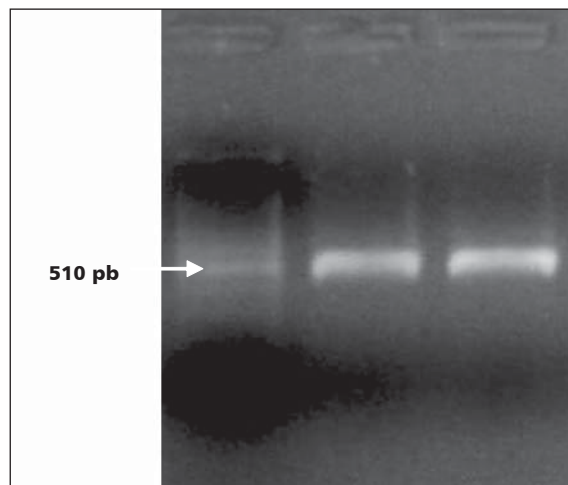
Los métodos de tinción sobre extendidos de muestras fecales, tales como tinción ácido alcohol resistente (Kin-youn modificada, Ziehl Neelsen modificada) ayudan en la detección de los ooquistes. En un fondo contrastado de color azul de los desechos fecales se destacan los ooquistes teñidos en una variante de color desde rosado pálido a púrpura, o bien no se tiñen. Su estructura interna no se visualiza bien. Algunos ooquistes pueden aparecer distorsionados. Estos métodos de tinción son fáciles, prácticos y proporcionan un registro permanente. Con la tinción de safranina, los ooquistes se observan de color rojo anaranjado a rojizo. También pueden aparecer distorsionados o inclinados hacia un lado. Los ooquistes también se tiñen con aureamina rodamina apareciendo fluorescentes. Con la tinción de Giemsa los ooquistes y esporoblastos se tiñen de azul. La tinción tricrómica es de poca utilidad para identificar *I. belli*.

En Chile, el mejor rendimiento se obtuvo usando el método de Telemann modificado, detectándose en 95,6% de los casos cristales de Charcot Leyden<sup>33</sup>.

En deposiciones y bilis se han usado tinciones fluorescentes con Uvitex 2B u otros fluorocromos para la detección de *I. belli* en pacientes con infección por VIH, los que se visualizan blanco brillante/azul fluorescente y muestran una estructura similar a los ooquistes ácido alcohol resistentes<sup>65</sup>. Procedimientos invasores para la obtención de muestras, como sondeo duodenal o biopsias intestinales permiten evidenciar la presencia del coccidio en los enterocitos y son útiles en casos de isosporosis en que no se detecten los ooquistes en las deposiciones. Como alternativa, podría ser necesario efectuar Enterotest<sup>®</sup> o método de la cuerda encapsulada<sup>66</sup>, el que además



**Figura 2.** Cristal de Charcot Leyden (Aumento 40x).



**Figura 3.** RPC anidada en la identificación de *Isospora belli* en humanos (gel de agarosa 2%). Carril 1: marcador de peso molecular (100 pb), carril 2 y 3: muestras positivas para ooquistes de *Isospora belli*.

puede utilizarse como una prueba diagnóstica adicional al examen de heces en pacientes seropositivos para VIH, cuyas ventajas son menor costo, menor invasión, no requiere personal especializado y no emplea sedantes<sup>67</sup>. No existen pruebas serológicas disponibles para detectar la infección por este coccidio.

Aunque *I. belli* se diagnostica por medio de microscopía de luz, las técnicas de biología molecular (RPC anidada (Figura 3) y RPC en tiempo real) y la posterior secuenciación, aunque de alto costo, serían útiles para el diagnóstico de infecciones leves y para constatar la eliminación del parásito post terapia. Esta técnica sería de utilidad para determinar fuentes y modos de transmisión del parásito<sup>68-69</sup>. En nuestro país estos dos casos son los primeros identificados mediante biología molecular.

La visualización de protozoos intestinales se ve interferida por ciertas sustancias y/o medicamentos, tales como: antimicrobianos, aceite mineral, bismuto y preparados antidiarreicos que no se absorben. Tras la administración de cualquiera de estos compuestos, los parásitos no



pueden detectarse en las heces en una a varias semanas, lo que debe tenerse presente en el momento de la toma de muestras. Sustancias de uso común como el bario y antimicrobianos como tetraciclinas puede modificar la microbiota del tracto gastrointestinal y disminuir el número de protozoos. Dada la infrecuencia de esta parasitosis en humanos, las infecciones pueden ser subestimadas y sub-diagnosticadas, principalmente porque los ooquistes en las deposiciones pueden pasar inadvertidos, o bien existir una interferencia por el consumo de sustancias o medicamentos, o por un desfase entre el examen y la eliminación de los ooquistes inmaduros.

Es importante el estudio de toda diarrea crónica mediante parasitológico y tinción de Ziehl Neelsen, con el objeto de buscar ooquistes de este agente además de *Cryptosporidium* sp. Pacientes parasitados con *I. belli* o *Cryptosporidium* sp deberían ser estudiados con serología para VIH. Debido a que la isosporosis cursa con las eosinofilia de origen parasitario más elevadas (promedios de 4.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), detectado el agente y luego del tratamiento del paciente, se debe efectuar controles: hemograma y examen coproparasitario periódicos para asegurar la cura parasitológica y la normalización de los eosinófilos circulantes<sup>56</sup>.

### Tratamiento

Las combinaciones de inhibidores de la dihidrofolato reductasa timidilato sintetasa, como trimetoprim (TMP) o la pirimetamina, con sulfonamidas como sulfametoxazol

(SMX), sulfadiazina o sulfadoxina son de probada eficacia, siendo cotrimoxazol el tratamiento de elección<sup>70</sup>. Esta combinación actúa en la inhibición de la síntesis de folatos y con esto de ácidos nucleicos. Su relativa fácil disposición en los centros de salud y su bajo costo, lo hacen una alternativa terapéutica óptima, a diferencia de la pirimetamina, que no es de tan fácil acceso y manejo en nuestro medio local.

La dosificación de cotrimoxazol generalmente empleada en adultos es de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg trimetoprim pero varía dependiendo de si el paciente es inmunocompetente o si presenta algún inmunocompromiso (Tabla 2). Si el paciente es previamente sano, se sugieren varios esquemas desde cotrimoxazol 800/160 mg cada 12 hrs durante 10 a 14 días, pero las guías españolas<sup>71</sup> recomiendan 800/160 mg cada 6 hrs, durante 10 días. En sujetos inmunodeprimidos, como aquellos con SIDA, se recomienda 1.600/320 mg dos veces al día durante 10 a 14 días, y luego dejar una terapia de mantención por 15 a 21 días más, con cotrimoxazol 800/160 mg cada 12 hrs. Las principales complicaciones de esta terapia son las reacciones alérgicas a los derivados de las sulfas, la hiperkalemia, nefrotoxicidad y anemia, pero su frecuencia es variable.

Por otra parte, el uso de pirimetamina, se debe asociar al uso de ácido fólico<sup>72</sup>, dada la tendencia de producir hipoplasia medular.

En los casos de los pacientes portadores de VIH, la frecuencia de *I. belli* en las deposiciones ha disminuido con la TARV, y se piensa que puede ser secundario al uso de cotrimoxazol en forma de profilaxis para *P. jiroveci* y *Toxoplasma gondii*.

### Prevención

Entre las medidas de prevención recomendadas está el consumo de frutas y verduras bien lavadas, adecuado lavado de manos antes de llevarse a la boca, antes de comer o de preparar alimentos. Los pacientes infectados por VIH, aquellos con terapia antitumoral o corticoterapia, deben abstenerse de ingerir verduras y frutas crudas. En los pacientes que padecen de SIDA, tratados por isosporosis, debe efectuarse profilaxis secundaria con cotrimoxazol 800/160 mg, tres veces por semana. El uso de 25 mg diarios de pirimetamina se ha sugerido para pacientes hipersensibles a sulfas<sup>73</sup>.

### Conclusiones

*Isoospora belli* es un coccidio que infecta y ocasiona enfermedad en el hombre. Los adultos jóvenes son los más afectados, especialmente los que padecen de infección por

Tabla 2. Terapéutica para isosporosis

Fármaco	Cotrimoxazol 800/160 mg	Pirimetamina
<b>Nombre genérico o comercial</b>	Cotrimoxazol Forte	Daraprim®
<b>Administración</b>	Oral Cada 12 hrs 10 a 14 días (fase inicial) Mantención por 15 a 21 días (inmunocomprometido)	Oral (25 mg/dosis) 10 días
<b>Observaciones</b>	Hipersensibilidad a sulfas/trimetoprim. Embarazo, lactancia. Niños menores de 2 meses. Discrasia sanguínea. Insuficiencia renal y/o hepática severa.	Hipersensibilidad Discrasia sanguínea
<b>Dosis diaria en adultos</b>	2 comprimidos c/12 hrs (fase inicial). Mantención: 1 comp c/12 hrs (inmunocomprometido)	Adultos y niños sobre 14 años: como dosis única 50 a 75 mg (adultos que pesan más de 60 kg deben administrarse dosis mayores)
<b>Niños</b>	40 mg/kg/día de sulfa	9-14 años: dosis única 50 mg 4 a 8 años: dosis única 25 mg < 4 años: dosis única 12,5 mg



VIH/SIDA. En estos la prevalencia ha disminuido desde la introducción de la TARV. El diagnóstico se certifica visualizando los ooquistes en deposiciones frescas o teñidas. El tratamiento se realiza con cotrimoxazol. Entre las medidas de prevención recomendadas está el consumo de frutas y verduras bien lavadas y un correcto lavado de manos antes de llevárselas a la boca.

Para una adecuada atención y manejo de pacientes infectados por VIH/SIDA recomendamos evaluar la presencia de parásitos intestinales, especialmente en aquellos que cursan con diarrea crónica, mediante estudio coproparasitario y tinción de Ziehl-Neelsen. En el caso específico de *I. belli*, en aquellos que no se encuentren en profilaxis contra *P. jiroveci*.

En pacientes con diarrea y eosinofilia, deben efectuarse los estudios que permitan conocer la causa de la eosinofilia, buscando dirigidamente a este parásito.

Los pacientes inmunocomprometidos deben abstenerse de ingerir verduras y frutas crudas. Los pacientes que padecen de SIDA tratados por isosporosis deben recibir

profilaxis secundaria con cotrimoxazol (800/160 mg), tres veces por semana. En pacientes hipersensibles a sulfas, debe administrarse pirimetamina en dosis de 25 mg diarios.

## Resumen

La isosporosis es una infección parasitaria provocada por protozoos del género *Isospora*, coccidio que afecta con diversas especies a diferentes vertebrados, entre los que se encuentra el ser humano. Es una infección poco frecuente en nuestro país y no constituye una zoonosis. Se presentan dos casos con infección por *Isospora belli* en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana procedentes de la Región de Valparaíso. Se analizan las manifestaciones producidas por este agente, la epidemiología de la infección, los casos publicados en la literatura nacional e internacional, así como su tratamiento y las medidas de prevención.

## Referencias

- 1.- Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of non viral STIs. Sex Transm Inf 1998; 74: 95-100.
- 2.- Peters C S, Sable R, Janda W, Chittom A, Kocka F. Prevalence of enteric parasites in homosexual patients attending an outpatient clinic. J Clin Microbiol 1986; 2 (4): 684-5.
- 3.- Junod C. *Isospora belli* coccidiosis in immunocompetent subjects (a study of 40 cases seen in Paris). Bull Soc Pathol Exot Filiales 1988; 81 (3): 317-25.
- 4.- Goodgame R. Emerging causes of traveler's diarrhea: *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora*, and *Microsporidia*. Curr Infect Dis Rep 2003; 5 (1): 66-73.
- 5.- Liebermann HR. *Isospora hominis* causing acute gastro-enteritis in man. SA Med J 1945; 341-2.
- 6.- Woodcock HM. Notes on the protozoan parasites in the excreta. Br Med J 1915; 2: 709-11.
- 7.- Wenyon CM. Coccidiosis of cats and dogs and the status of the *Isospora* of man. Ann Trop Med Parasitol 1923; 17: 231-76.
- 8.- Railliet A, Lucet A. Note sur quelques especes de coccidies encore peu etudiees. Bull Societe Zoologique France 1891; 16: 246-50.
- 9.- Magath TB. The coccidia of man. Amer J Trop Med 1935; 15: 91.
- 10.- Faust E, Giraldo L, Caicedo G, Bonfante R. Human isosporosis in the Western hemisphere. Am J Trop Med Hyg 1961; 10 (3): 343-9.
- 11.- Franzen C, Müller A, Bialek R, Diehl V, Salzberger B, Fätkenheuer G. Taxonomic position of the human intestinal protozoan parasite *Isospora belli* as based on ribosomal RNA sequences. Parasitol Res 2000; 86 (8): 669-76.
- 12.- Guardis M del V. *Isospora belli*. En: Basualdo JM, Coto C, de Torres RA. Microbiología Biomédica. 2da edición. Ed Atlante, Buenos Aires 2006, pp 1194-7.
- 13.- Pape J W, Johnson W D Jr. *Isospora belli* infections. Prog Clin Parasitol 1991; 2: 119-27.
- 14.- Obana M, Sagara H, Aoki T, Kim R, Takizawa Y, Tsunoda T, et al. The current status of infectious enteritis in Japan-reports of the "Research Group for Infectious Enteric Diseases, Japan" in the last 5 years (1996-2000). Kansenshogaku Zasshi 2002; 76 (5): 355-68.
- 15.- Cranendonk R J, Kodde C J, Chipeta D, Zijlstra E E, Sluiter J F. *Cryptosporidium parvum* and *Isospora belli* infections among patients with and without diarrhoea. East Afr Med J 2003; 80 (8): 393-4
- 16.- Centers for Disease Control: Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985; 34: 373-5.
- 17.- Goodgame RW. AIDS in Uganda-clinical and social features. N Engl J Med 1990; 323: 383-9.
- 18.- Sorvillo FJ, Lieb LE, Seidel J, Kerndt P, Turner J, Ash LR. Epidemiology of isosporiasis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles County. Am J Trop Med Hyg 1995; 53(6): 656-9.
- 19.- Gamboa A, Bencosme C, Kato M. Microsporidiasis en pacientes con SIDA y diarrea crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Rev Gastroenterol Mex 1999; 64 (02): 70-4.
- 20.- Escobedo A A, Núñez F A. Prevalence of intestinal parasites in Cuban acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. Acta Tropica 1999; 72: 125-30.
- 21.- Selik R M, Starcher E T, Curran J W. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, association sand trends. AIDS 1987; 1: 175-82.
- 22.- Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. Int J Infect Dis 1999; 3: 203-6.
- 23.- Oliveira-Silva M, Rodrigues de Oliveira L, Possati J, Peghini B, Ramirez L, 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.
- 24.- Guerra da Rocha I, Andrade dos Santos T. *Isospora belli* en los pacientes con SIDA-Natal/Brasil. Parasitol Latinoam 2002; 57: 161-5
- 25.- Weitz JC, Botelho R, Bryan R. Microsporidiosis en pacientes con diarrea crónica y SIDA, VIH



- asintomáticos y pacientes con diarrea aguda. *Rev Med Chile* 1995; 123: 849-56.
- 26.- Gupta S, Narang S, Nunavath V, Singh S. Chronic diarrhoea in HIV patients: Prevalence of coccidian parasites. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26 (2): 172-5.
- 27.- Sarfati C, Bourgeois A, Menotti J, Liegeois F, Moyou-somo R, Delaporte E, et al. Prevalence of intestinal parasites including microsporidia in human immunodeficiency virus-infected adults in Cameroon: a cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 (1): 162-4.
- 28.- Conlon C P, Pinching AJ, Perera C U, Moody A, Luo N P, Lucas S B. HIV-related enteropathy in Zambia: a clinical, microbiological, and histological study. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 83-8.
- 29.- Guiget M, Furco A, Tattevin P, Costagliola D, Molina J M, French Hospital database on HIV Clinical Epidemiology Group. HIV-associated *Isoospora belli* infection: incidence and risk factors in the French Hospital database on HIV. *HIV Medicine* 2007; 8: 124-30.
- 30.- Neghme A, Silva R. Isoosporosis humana (Relato de 1 caso observado en Santiago). *Bol Inf Paras Chilenas* 1950; 5 (3): 31-2.
- 31.- Balmaceda J M, Martini J, Concha M, Jarpa A, Saavedra J, Michell E. Isoosporosis humana. *Bol Inf Paras Chilenas* 1953; 19: 4-7.
- 32.- Jarpa A, Zuloaga M, Zura M L. Coccidiosis intestinales humanas en Chile: Infecciones por *Isoospora belli* y por *Sarcocystis hominis* (*Isoospora hominis*). *Bol Chil Parasitol* 1981; 36: 49-53.
- 33.- Sagua H, Soto J, Délano B, Fuentes A, Becker P. Brote epidémico de isosporosis por *Isoospora belli* en la ciudad de Antofagasta, Chile. Consideraciones sobre 90 casos diagnosticados en 3 meses. *Bol Chil Parasitol* 1978; 33: 8-12.
- 34.- Jarpa A, Montero E, Navarro C, Mayrholz M, Vásquez A, Zuloaga M. Isoosporosis humana. *Bol Chil Parasitol* 1960; 15 (3): 50-4.
- 35.- Daiber A, Vuillemin L, Schleef A. Isoosporosis en el sur de Chile. *Bol Chil Parasitol* 1964; 19(1): 11-5.
- 36.- Orrego F, Faiguenbaum J, Apablaza A. Discovery of *Isoospora belli* in duodenal juice. *Bol Chil Parasitol* 1959; 14: 55-6.
- 37.- Jarpa A. Coccidiosis humana. *Biológica* 1966; 39: 3.
- 38.- Bull F. Frecuencia de isosporosis en Concepción. *Bol Chil Parasitol* 1962; 17 (3): 80-1.
- 39.- Niedmann G. Elementos parasitarios en la mucosa del intestino delgado en biopsias de enfermos con isosporosis. *Bol Chil Parasitol* 1963; 18 (1): 22.
- 40.- Sapunar J, Palma R, Palma J, Muñoz A. Un caso de isosporosis asociada con triquinosis. *Bol Chil Parasitol* 1965; 20 (1): 18-20.
- 41.- Sagua H, Zamorano M, Soto J, Raby M, Fuentes A. Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos de la isosporosis intestinal. Estudio en 26 pacientes pediátricos de la ciudad de Antofagasta. *Rev Chil Pediatr* 1979; 50 (3): 15-20.
- 42.- Gayan A, Norambuena F. Parasitosis intestinales en la población infantil de la comuna de Llanquihue. *Parasitol al Día* 1985; 9: 48-50.
- 43.- Gamboa C, Vidal T, Hebel E, Biolley M A, Henríquez M I. Isoosporosis de evolución crónica. *Rev Med Chile* 1986; 114: 674-7.
- 44.- Figueroa F, Palacios A, Rivero S, Oddo D, Roa I, Honeyman J, et al. Chronic diarrhea due to *Isoospora belli* and Kaposi's sarcoma in a male homosexual. Report of the 1st case of acquired immunodeficiency syndrome in Chile. *Rev Med Chile* 1985; 113 (8): 772-9.
- 45.- Neira P, Villalón L. *Isoospora belli* en un individuo HIV (+). *Rev Med Chile* 1989; 117: 939.
- 46.- López J, Abarca K, Paredes P, Inzunza E. Parásitos intestinales en caninos y felinos con cuadros digestivos en Santiago, Chile: Consideraciones en Salud Pública. *Rev Med Chile* 2006; 134 (2): 193-200.
- 47.- Gorman T, Soto A, Alcaíno H. Parasitismo gastrointestinal en perros de comunas de Santiago de diferente nivel socioeconómico. *Parasitol Latinoam* 2006; 61 (3-4): 126-32.
- 48.- López R. Determinación preliminar de parásitos en fecas de gatos de la ciudad de Chillán. 1995. Tesis MV Departamento de Patología y Medicina Preventiva Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción.
- 49.- Alcaíno H, Gorman T. Parásitos de los animales domésticos en Chile. *Parasitol al Día* 1999; 33-41.
- 50.- Muñoz R. Estudio coproparasitológico en carnívoros residentes en el Parque Zoológico Metropolitano. Tesis MV Universidad Santo Tomás.
- 51.- Castillo C. Estudio taxonómico de ooquistes de protozoos en zorro gris (*Pseudalopex griseus*), en la XII Región de Magallanes. 2005. Tesis MV Instituto de Patología Animal Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad Austral de Chile. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2005/fvc352e/doc/fvc352e.pdf>
- 52.- <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Cystoisosporiasis.htm>
- 53.- <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/MorphologyTables.htm>
- 54.- Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of non viral STIs. *Sex Transm Inf* 1998; 74: 95-100.
- 55.- Sorvillo F, Lieb L, Iwakoshi K, Waterman SH. *Isoospora belli* and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 131.
- 56.- Noemí I. Eosinofilia y parasitosis. *Rev Chil Ped* 1999; 70 (5): 435-40.
- 57.- Ravenel J M, Suggs J L, Legerton C W. Human coccidiosis. Recurrent diarrhea of 26 years duration due to *Isoospora belli*: A case report. *JSC Med Assoc* 1976; 72(6): 217-9.
- 58.- Restrepo C, Macher A M, Radany E H. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 536-42.
- 59.- Michiels J F, Hofman P, Bernard E, Saint Paul M C, Boissy C, Mondain V, et al. Intestinal and extraintestinal *Isoospora belli* infection in an AIDS patient: a second case report. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 1089-93.
- 60.- Bialek R, Overkamp D, Rettig I, Knobloch J. Case report: Nitazoxanide treatment failure in chronic isosporiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65 (2): 94-5.
- 61.- Frenkel J K, Silva M B, Saldanha J C, de Silva-Vergara M L, Correia D, Barata C H, et al. Extraintestinal finding of *Isoospora belli* unizocic cysts in a patient with AIDS: case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36 (3): 409-12.
- 62.- Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, Cadrenal JF, Dohin E, Katlama C, et al. AIDS-related cholangiopathy. Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1113-8.
- 63.- Benator D A, French A L, Beaudet L M, Levy Ch S, Orenstein J M. *Isoospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 663-4.
- 64.- Varela M, Clavel A, Doiz O, Castillo F J, Rubio M C, Gómez-Lus R. Fuchsin fluorescence and autofluorescence in *Cryptosporidium*, *Isoospora* and *Cyclospora* oocysts. *Int J Parasitol* 1998; 28 (12): 1881-3.
- 65.- Franzen C, Müller A, Salzberger B, Hartmann P, Diehl V, Fätkenheuer G. Uvitex 2B stain for the diagnosis of *Isoospora belli* infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 1023-5.
- 66.- Venegas L, Cuéllar L, Tello R, Flores A, Mormontoy W. Método de la cuerda encapsulada (enterotests) comparado con el examen de heces en el diagnóstico de *Cryptosporidium* spp. e *Isoospora belli* en pacientes VIH (+) con síntomas gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Perú* 1998; 18 (2): 106-15.
- 67.- Rosenthal P, Liebman W. Comparative study of stool examinations, duodenal aspiration and pediatric Entero-Test for giardiasis in children. *J Pediatr* 1980; 96: 79.
- 68.- Müller A, Bialek R, Fätkenheuer G,





- Salzberger B, Diehl V, Franzen C. Detection of *Isoospora belli* by polymerase chain reaction using primers based on small-subunit ribosomal RNA sequences. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 631-4.
- 69.- ten Hove R J, van Lieshout L, Brienen EA, Pérez MA, Verweij JJ. Real-time polymerase chain reaction for detection of *Isoospora belli* in stool samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61 (3): 280-3.
- 70.- Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents; 2009. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult\\_OI\\_041009.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI_041009.pdf) (Acceso 7-01-10).
- 71.- Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T. Terapéutica antiparasitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (10): 579-94.
- 72.- Medical Letter. Drugs for parasitic infections, Agosto 2007. [www.medicalletter.org/parasitic\\_cdc](http://www.medicalletter.org/parasitic_cdc)
- 73.- DeHovitz J A, Pape J W, Boncy M, Johnson W D Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isoospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315 (2): 87-90.