Infección por *Cystoisospora belli* en pacientes con VIH: análisis de casos con diferente evolución clínica

Heber Silva-Díaz, Darwin Fernández-Valverde, Gustavo Hernández-Córdova y Virgilio E. Failoc-Rojas

Cystoisospora belli infection in HIV patients: Analysis of cases with different clinical evolution

Introduction: *Cystoisospora belli* infection is one of the most important causes of watery diarrhea in patients with HIV and causes high rates of morbidity and mortality. **Methods:** A retrospective study was conducted in patients with HIV and diarrhea by *C. belli*. Clinical and laboratory characteristics were collected by analyzing clinical records. **Results:** Four had recurrent diarrhea despite receiving secondary prophylaxis with cotrimoxazole and specific treatment, two of which had a good viral and immunological response to highly active antiretroviral therapy (HAART) at the time of diagnosis and antiparasitic treatment. While the remaining three did not receive prophylaxis, neither did HAART (two of them), but they responded well to treatment. **Conclusions:** *C. belli* is an important cause of diarrhea in HIV patients on HAART and prophylaxis, being able to have different clinical evolution. We suggest that persistent infection may be due to drug failure by intrinsic or extrinsic to the parasite causes, or to defects in restoration of the intestinal immune system, or both.

Key words: Cystoisosporiasis; isosporiasis; diarrhea; HIV infections; disease eradication; treatment failure.

Palabras clave: Cystoisosporiasis; isosporiasis; diarrea; infecciones por VIH; erradicación de la enfermedad; falla terapéutica.

Hospital Regional
Lambayeque, Chiclayo-Perú.
Laboratorio de Parasitología,
Metaxénicas y Zoonosis (HSD,
DFV).

Universidad Peruana
Cayetano Heredia,
Lima-Perú (GHC).
Universidad Nacional Pedro
Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú.
Facultad de Medicina Humana
(VEFR).

Trabajo autofinanciado.
Los autores declaran no tener
conflicto de interés.

Recibido: 12 de octubre de 2016
Aceptado: 17 de julio de 2017

Correspondencia a:
Heber Silva-Díaz
hsilva@hrlamb.gob.pe

Introducción

Las infecciones oportunistas en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son causa frecuente de morbi-mortalidad, entre las que destacan las de etiología parasitaria¹. *Cystoisospora belli* (syn. *Isospora belli*), es un protozoo del Subphylum *Apicomplexa*, Levine, 1970. Capítulo del Dr. Jacob K. Frenkel (creador del Género *Cystoisospora*) del Libro Parasitología Humana de Werner Apt, 2013, de infección intracelular obligado, principalmente de la mucosa intestinal de pacientes inmunocomprometidos. No obstante, en la infección por VIH, es donde *C. belli* ha manifestado su mayor frecuencia e importancia. Al respecto, dos estudios en Perú revelaron que la cystoisosporosis (8,4 a 10,6%) fue una de las infecciones intestinales más frecuentes en este grupo de pacientes^{2,3}. La enfermedad se caracteriza por diarrea acuosa y recurrente, dolor abdominal y pérdida ponderal⁴. La diseminación extra-intestinal ha sido poco reportada^{5,6}.

La introducción de la terapia anti-retroviral de gran actividad (TARGA) en los últimos años, ha mejorado la capacidad de respuesta inmunológica y disminuido la carga viral. Adicional a ello, el uso extensivo de profilaxis secundaria con cotrimoxazol, ha permitido disminuir las infecciones oportunistas y las tasas de mortalidad asociadas al VIH, principalmente en países en desarrollo^{7,8}. Sin

embargo, *C. belli*, continúa siendo frecuente y es uno de los parásitos más importantes en pacientes con infección por VIH en América Latina^{2,9}.

En el presente estudio se describen siete casos de diarrea por *C. belli* en pacientes infectados con VIH. Además se discute la relación del fallo al tratamiento y las recurrencias con el TARGA, profilaxis secundaria y aspectos inmunológicos.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con infección por VIH y *C. belli* admitidos en el Hospital Regional Lambayeque (categoría III), Chiclayo, Perú, desde enero de 2013 hasta febrero de 2016. Una vez identificados los casos, se realizó un análisis documental de las historias clínicas registrando características clínicas (edad, sexo, infección concomitante, número de episodios de diarrea, evolución), terapéuticas (TARGA, profilaxis secundaria) y de laboratorio (hemograma, carga viral, linfocitos (LT) CD4+, coloración de Ziehl-Neelsen modificado).

Se consideró caso clínico de infección por *C. belli* si hubo informe de laboratorio con coloración de Ziehl-Neelsen modificado en heces positivo a ooquistes del parásito.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Lambayeque.

Resultados

Siete pacientes infectados con VIH fueron identificados con infección por *C. belli*, demostrado por la presencia de ooquistes del parásito (Figura 1). Cinco fueron varones, tuvieron una media de edad de 32 años y diarrea crónica. Cuatro habían recibido TARGA y profilaxis secundaria por más de un año. Las características clínicas y de laboratorio de los siete casos se resumen en la Tabla 1. Tres casos son detallados a continuación.

Caso 1

Varón de 45 años, en TARGA hacía cinco años, tuberculosis desde el 2011 y hepatitis C. Ingresó en agosto de 2013 con diarrea acuosa asociada a vómitos y dolor abdominal y un tiempo de enfermedad de tres semanas, con un peso de 41 kg y parámetros hematológicos y signos vitales normales. Recibió tratamiento de rehidratación isotónica, junto con cotrimoxazol 2.880 mg/día VO y ciprofloxacina 400 mg/día EV durante seis días, medicamentos usados regularmente contra diarrea en pacientes con infección por VIH. Fue dado de alta por mejoría clínica. Entre el año 2014 y la actualidad, el paciente presentó múltiples recurrencias diarreicas, siendo 10 episodios los más graves. Las dos últimas recurrencias fueron en mayo y octubre del año 2015; se hizo un estudio copro-parasitológico con la coloración de

Ziehl-Neelsen modificado, encontrando *C. belli* en ambas oportunidades, a pesar de tener una buena respuesta al TARGA y recibir profilaxis secundaria con cotrimoxazol y ciprofloxacina para prevenir recidivas por *C. belli*. En la primera oportunidad recibió tratamiento con cotrimoxazol 3.200 mg/día (de sulfá) VO, ciprofloxacina 2.000 mg/día VO y metronidazol 1.500 mg/día; y la segunda vez recibió nitazoxanida 500 mg/día VO, además de continuar con cotrimoxazol y ciprofloxacina a la misma dosis. A la fecha el paciente continúa con recurrencias periódicas.

Caso 2

Varón de 26 años, con TARGA, profilaxis de cotrimoxazol y en tratamiento para tuberculosis. Ingresó en diciembre de 2014 con diarrea persistente, afebril y con ligera palidez. Su presión arterial fue de 100/60 mmHg, signos vitales normales, peso de 36 kg y hemograma normal. Refirió que en el último mes y medio había perdido 10 kg de peso. Recibió metronidazol 1.500 mg/día EV para tratamiento de la diarrea. El estudio coprológico por coloración de Ziehl-Neelsen modificado reveló ooquistes de *C. belli* y se le adicionó cotrimoxazol 2.880 mg/día VO por 10 días, mejorando clínicamente. Dos semanas después, el paciente ingresó por recurrencia de la diarrea y deshidratación grave e hipotensión arterial (70/30 mmHg). Fue tratado con ciprofloxacina 2.000 mg/día EV y cotrimoxazol 2.880 mg/día y mejoró después de

Figura 1. Ooquiste inmaduro de *C. belli*: **A.** Con esporoblasto (Tinción ácido-resistente modificada); **B.** Sin esporoblasto (tinción ácido-resistente modificada) y **C.** Con esporoblasto (examen directo); **D.** Cristales de Charcot Leyden asociados a la infección por *C. belli* (examen directo).

Tabla 1. Resumen clínico de siete pacientes con VIH y diarrea por *C. belli*, con y sin profilaxis secundaria

Número de caso	1	2	3	4	5	6	7
Sexo/edad (años)	M/45	M/26	M/37	M/35	M/19	F/24	F/36
Infección concomitante	Hepatitis C	TB	Ninguna	Ninguna	<i>Cryptosporidium</i> spp. y sífilis	Ninguna	Ninguna
Diarrea (n de episodios)	Sí (10)	Sí (4)	Sí (3)	Sí (8)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)
Leu/Hb/Eo *	5 250/12,0/26	6 660/11,2/6	11 700/12,7/6	3 460/14,1/1	8 270/13,5/1	5 720/9,7/6	6 860/11,0/8
Carga viral (copias ARN/mL) *	1 647	No detectado	110 986	246 879	282 286	161 185	206
CD4+ (cél/mm ³)*	309	309	227	158	143	2	42
TARGA (tiempo en meses)*	Sí (60)	Sí (13)	Sí (12)	Sí (81)	No (recién diagnosticado)	No (recién diagnosticado)	Sí (1)
Esquema TARGA*	ABC, 3TC, NVP	ABC, 3TC, ETV	ABC, 3TC, EFV	TDF, ATV, 3TC, EFV	No	No	TDF, 3TC, EFV
Profilaxis secundaria (dosis)*	Sí (SXT 1.920 mg/d más CIP 500 mg/d)	Sí (SXT 1920 mg/d)	Sí (SXT 960 mg/d)	Sí (SXT 1.920 mg/d más CIP 500 mg/d)	No	No	No
Tratamientos con cotrimoxazol recibidos	Siete: dos (único) y cinco (asociado a CIP o nitazoxanida)	Dos (único)	Dos (único)	Tres: dos (único) y uno (asociado a CIP)	Uno (único)	Uno (único)	Uno (único)
Evolución	Diarrea persiste con recurrencias periódicas	Fallecido por las complicaciones	Diarrea persiste con síntomas leves	Diarrea persiste con recurrencias periódicas	Síntomas resueltos	Síntomas resueltos	Síntomas resueltos

*Características clínicas cuando el parásito fue detectado por primera vez (*C. belli*). Leu = leucocitos sanguíneos (células/uL); Hb = hemoglobina (g/dL); Eo = eosinófilos sanguíneos (%); SXT = cotrimoxazol; CIP = ciprofloxacina; ABC = Abacavir; 3TC = Lamivudina; NVP = Nevirapina; ETV = Etravirina; EFV = Efavirenz; TDF = Tenofovir; ATV = Atazanavir.

una semana por lo que fue dado de alta con profilaxis de cotrimoxazol 1.600 mg/día (de sulfá) VO para prevenir recaídas. En enero de 2015 volvió a ingresar por sala de emergencias presentando el mismo cuadro, pero falleció a los pocos días, a pesar de su reconstitución inmune y tratamiento a dosis altas de ciprofloxacina, cotrimoxazol, metronidazol; además de ceftazidima y amikacina.

Caso 5

Varón de 19 años, que ingresó en agosto de 2015 por diarreas acuosas, un peso de 65 kg y presión arterial de 100/60 mmHg. El examen serológico se demostró infección por VIH y sífilis. El estudio copro-parasitológico detectó quistes de *Entamoeba histolytica* / *E. dispar*, quistes de *Entamoeba coli*, quistes de *Endolimax nana* y trofozoitos de *Blastocystis hominis*, mientras que la coloración de Ziehl-Neelsen modificado demostró ooquistes de *C. belli* y *Cryptosporidium* sp. Se trató con cotrimoxazol 2.880 mg/día VO y metronidazol 1.500 mg/día VO por siete días, e inició TARGA y tratamiento

contra la sífilis. El paciente resolvió los síntomas y en los controles posteriores mostró un peso normal, refiriendo no presentar molestias intestinales.

Discusión

En el presente estudio, se presentan siete casos de pacientes con infección por VIH y diarrea por *C. belli*. Dos de ellos recientemente diagnosticados por lo que no recibían TARGA y un paciente que había iniciado un mes anterior al diagnóstico de *C. belli*, pero los tres no habían recibido profilaxis secundaria con cotrimoxazol y sus concentraciones de LT CD4+ eran inferiores a 200 células/mm³. No obstante, respondieron favorablemente al tratamiento contra *C. belli*, sin presentar recurrencias. Mientras que los otros cuatro pacientes, recibían TARGA, profilaxis secundaria y tres de ellos presentaron evidencia de restauración inmunológica (>200 LT CD4+/mm³); sin embargo, el tratamiento estándar falló en la erradicación

del parásito. Esta contradicción clínica ha sido reportada anteriormente con algunas particularidades¹⁰⁻¹².

En Perú, un estudio demostró que los coccidios intestinales se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH³. Asimismo, en una serie de casos realizado en Francia en pacientes infectados con VIH y TARGA, *C. belli* se encontró en aquellos con concentraciones de LT CD4+ de 154 céls/mm³, a diferencia de otros coccidios como *Cryptosporidium* spp. con 24 LT CD4+/mm³¹².

De los pacientes que tenían diarrea recurrente asociado a *C. belli* (casos 1 a 4 de Tabla 1), se observó que tenían buena respuesta inmunológica al TARGA; incluso, el único paciente que falleció tenía carga viral indetectable y LT CD4+ mayor a 300 céls/mm³, lo que se podría explicar por las siguientes hipótesis:

- Deficiente respuesta defensiva por parte del sistema inmune intestinal. Esto debido al deterioro celular (LT CD4+ y LT Th17) por la infección viral temprana y a su incompleta restauración, incluso con TARGA¹³.
- Desarrollo de mecanismos de resistencia farmacológica. Evento posible debido al entorno de presión selectiva que promueve la profilaxis secundaria⁷. Si bien, se ha demostrado la emergente resistencia de algunos protozoos humanos a fármacos de uso común¹⁴, es necesario más estudios que muestren mayores evidencias de la resistencia de *C. belli* a fármacos como cotrimoxazol y ciprofloxacina.
- Reclusión del parásito en sitios extra-intestinales en forma de quistes unicelulares, a partir del cual podría re-infectar la mucosa intestinal en determinadas circunstancias^{5,6}.
- Reinfección debido a la ingestión de alimentos contaminados con ooquistes esporulados de *C. belli*, lo que es posible en países en desarrollo y endémicos, como Perú.
- Malabsorción intestinal de fármacos debido al deterioro del sistema digestivo. Sin embargo; también se ha visto fallo al tratamiento parenteral y no se corresponde con la buena respuesta al TARGA administrado vía oral.
- Inadecuada adherencia al tratamiento profiláctico y al TARGA.

Por otro lado, la persistencia de *C. belli* en tres pacientes con más de 200 céls/mm³ de LT CD4+ observado en este estudio, indican la necesidad de reevaluar las concentraciones convencionales de este parámetro, por cuanto a partir de éste, se toman decisiones clínicas para el manejo del paciente con infección por VIH. Al respecto, un estudio reciente concluye que, la iniciación de TARGA en infección temprana, cuando el paciente presenta más de 500 LT CD4+/mm³, provee beneficios sobre aquellos que lo inician después, en niveles inferiores

a 350 LT CD4+/mm³¹⁵. En este sentido, el inicio temprano del tratamiento anti-retroviral evitaría el agotamiento de LT CD4+ y mantendría el fenotipo Th17 intestinal, permitiendo la restauración inmunológica intestinal y consecuente mejoría clínica^{15,16}.

El medicamento de elección para el tratamiento y profilaxis de la infección por *C. belli* es cotrimoxazol forte (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol), pero varía de acuerdo al estado de inmunocompromiso^{7,17}. Sin embargo, también se ha descrito el uso de ciprofloxacina y nitazoxanida^{10,11,17}. El control de la infección por *C. belli*, así como de otras infecciones oportunistas, requerirá probablemente de una nueva generación de fármacos específicos o el mejor uso de los mismos, así como el manejo integral del paciente. Al respecto, un estudio previo mostró que la competencia inmune y la terapia antimicrobiana específica en conjunto mejoran la respuesta contra los enteropatógenos¹.

En conclusión, la infección por *C. belli* es causa importante de diarrea en pacientes infectados con VIH, observándose distinta evolución clínica. Asimismo, algunos pacientes podrían experimentar infección persistente y diarrea recurrente a pesar de una adecuada respuesta al TARGA y profilaxis secundaria con cotrimoxazol, tal como también ha sido reportado en otras series de casos^{10,11}. Las causas de la persistencia de la infección son poco conocidas, pero puede estar relacionado al fallo farmacológico por causas intrínsecas o extrínsecas al parásito, o a defectos en la restauración del sistema inmune intestinal.

Resumen

Introducción: La infección por *Cystoisospora belli* es una de las causas más frecuentes de diarrea acuosa en pacientes con infección por VIH y ocasiona altas tasas de morbilidad y mortalidad. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes infectados con VIH y diarrea por *C. belli*. Características clínicas y de laboratorio fueron recolectadas mediante el análisis de historias clínicas. **Resultados:** Se identificaron siete casos. Cuatro presentaron diarrea recurrente a pesar de recibir profilaxis secundaria con cotrimoxazol y tratamiento específico, dos de los cuales tuvieron buena respuesta viral e inmunológica al tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA) al momento del diagnóstico y tratamiento antiparasitario. Mientras que, los tres restantes no recibían profilaxis, tampoco TARGA (dos de ellos), pero respondieron bien al tratamiento. **Conclusiones:** *C. belli* es causa importante de diarrea en pacientes VIH con TARGA y profilaxis, pudiendo tener distinta evolución clínica. Sugerimos que la infección persistente puede ser debido al fallo farmacológico por causas intrínsecas o extrínsecas al parásito, o a defectos en la restauración del sistema inmune intestinal, o ambos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Jha A K, Uppal B, Chadha S, Aggarwal P, Ghosh R, Dewan R. Enteric pathogens, immune status and therapeutic response in diarrhea in HIV/AIDS adult subjects from north India. *Curr HIV Res* 2013; 11 (4): 326-32.
- 2.- 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 Perú* 2006; 26 (1): 21-4.
- 3.- Omayra Chinchá L, Bernabé-Ortiz A, Samalvides F, Soto L, Gotuzzo E, Terashima A. Infecciones parasitarias intestinales y factores asociados a la infección por coccidias en pacientes adultos de un hospital público de Lima, Perú. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 (5): 440-4.
- 4.- Dillingham R, Houtp E R. *Cystoisospora belli* (syn. *Isoospora belli*). *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease*. Elsevier; 2013. p. 683-4.
- 5.- Takahashi H, Falk G A, Cruise M, Morris-Stiff G. Chronic cholecystitis with *Cystoisospora belli* in an immunocompetent patient. *Br Med J Case Rep*. 2015; 2015.
- 6.- Frenkel J K, Silva M B de O, Saldanha J C, de Silva-Vergara M L, Correia D, Barata C H, et al. Extraintestinal finding of *Isoospora belli* unizooic cysts in a patient with AIDS: case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36 (3): 409-12.
- 7.- Cheng W, Wu Y, Wen Y, Ma Y, Zhao D, Dou Z, et al. Cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy: an observational cohort study in China. *Bull World Health Organ* 2015; 93 (3): 152-60.
- 8.- Church J A, Fitzgerald F, Walker A S, Gibb D M, Prendergast A J. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15 (3): 327-39.
- 9.- Cardoso L V, Galisteu K J, Júnior A S, Chahla L A, Canille R M da S, Belloto M V T, et al. Enteric parasites in HIV-1/AIDS-infected patients from a Northwestern São Paulo reference unit in the highly active antiretroviral therapy era. *Rev Soc Bras Med Trop SBMT* 2011; 44 (6): 665-9.
- 10.- 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 con TARGA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2013; 30 (2): 326-30.
- 11.- Boyles T H, Black J, Meintjes G, Mendelson M. Failure to eradicate *Isoospora belli* diarrhoea despite immune reconstitution in adults with HIV - a case series. *PLoS One* 2012; 7 (8): e42844.
- 12.- Lagrange-Xélot M, Porcher R, Sarfati C, de Castro N, Carel O, Magnier J-D, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med* 2008; 9 (2): 126-30.
- 13.- George M D, Asmuth D M. Mucosal immunity in HIV infection: what can be done to restore gastrointestinal-associated lymphoid tissue function? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (3): 275-81.
- 14.- El-Taweel H A. Understanding drug resistance in human intestinal protozoa. *Parasitol Res* 2015; 114 (5): 1647-59.
- 15.- The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373 (9): 795-807.
- 16.- DaFonseca S, Niessl J, Pouvreau S, Wacleche V S, Gosselin A, Cleret-Buhot A, et al. Impaired Th17 polarization of phenotypically naive CD4(+) T-cells during chronic HIV-1 infection and potential restoration with early ART. *Retrovirology* 2015; 38 (12): 1-23.
- 17.- Verdier R I, Fitzgerald D W, Johnson W D Jr, Pape J W. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isoospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (11): 885-8.