

REVISIÓN CIENTÍFICA

Revisión narrativa: *Blastocystis* spp., el cromista patógeno en la actualidad

Martinez–Da Silva, Owen ^{1,2}.

RESUMEN

La blastocistosis, es una de las parasitosis más prevalentes mundialmente, que continua siendo una entidad inocua, para una comunidad médica que aún no correlaciona los criterios diagnósticos internacionales, con la sintomatología del paciente infectado, que requiere tratamiento. *Blastocystis* spp., es un microorganismo que afecta el tracto gastrointestinal, causando diarrea, que puede ser alternada con episodios de estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia y otros síntomas. Existen 17 subtipos de *Blastocystis*, de los cuales 9, afectan al humano. La taxonomía actual, clasifica al parásito dentro del reino *Chromista*, a pesar de que algunos científicos aún utilicen la clasificación de Silberman, agrupándolo en *Stramenopiles*. Desde el descubrimiento del parásito en 1984, la patogenicidad de *Blastocystis* spp. ha sido cuestionada, pero el mejoramiento tecnológico de los métodos de caracterización molecular, permitió determinar múltiples factores de virulencia *in vivo* e *in vitro*, como la presencia de proteasas, hidrolasas, hialuronidasas y otras moléculas que permiten mecanismos de resistencia y agresión contra el huésped. A pesar de la resistencia terapéutica, la blastocistosis sigue siendo tratada con metronidazol u otras drogas menos efectivas como trimetoprim-sulfametoxazol. Se propone actualizar a la comunidad médico-científica en relación a la blastocistosis, señalando su patogenicidad, epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Se concluye que *Blastocystis* spp. es un cromista patógeno, con una maquinaria enzimática que permite evasión inmunitaria, adhesión y resistencia a medios oxigenados. Son necesarios más estudios sobre los mecanismos inmunopatogénicos extraintestinales, la resistencia al tratamiento o la asintomatología en pacientes francamente infectados. En Venezuela son requeridos más estudios para la estimación epidemiológica de blastocistosis.

Palabras clave: *Blastocystis*, *Blastocystis hominis*, estramenopilos, medicina tropical, parásitos



1. Interno de pregrado del Hospital Dr. Raúl Leoni, Universidad de Oriente, núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.
2. Miembro de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Oriente, SOCIEM UDO Bolívar

Puerto Ordaz, estado Bolívar, Venezuela. CP: 8050

E-mail: owenfmd@gmail.com

Recibido: 8 de octubre 2021.
Aceptado: 24 de febrero 2022.
Publicado: 8 de abril 2022.

Para citar este artículo/For reference this article:
Martinez–Da Silva, Owen. Revisión narrativa: *Blastocystis* spp., el cromista patógeno en la actualidad. Acta Cient Estud. 2022; 14(4): 82–95. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-4-a1/

REVISIÓN CIENTÍFICA

Narrative review: *Blastocystis* spp., the pathogenic chromist nowadays

Martinez–Da Silva, Owen ^{1,2}.

ABSTRACT

Blastocystosis, is one of the most prevalent parasitosis worldwide, that continues to be an innocuous entity, for a medical community that still does not correlate the international diagnostic criteria, with the infected patient's symptomatology, that requires treatment. Blastocystis spp., is a microorganism that affects the gastrointestinal tract causing diarrhea, that can be alternated with constipation episodes, abdominal pain, flatulence and other symptoms. There are 17 subtypes of Blastocystis, of which 9, affect humans. Actual taxonomy classifies the parasite within the kingdom Chromista, although some scientists still uses Silberman's classification, grouping it in Stramenopiles. Since the parasite discovery in 1984, the pathogenicity of Blastocystis spp. has been questioned, but the technological improvement of molecular characterization methods, allowed to determine multiple in vivo and in vitro virulent factors, like the presence of proteases, hydrolases, hyaluronidases and other molecules, that allows resistance and aggression mechanism against the host. Despite the therapeutic resistance, blastocystosis continues to be treated with metronidazole or other less effective drugs, like trimethoprim-sulfamethoxazole. It is proposed to update the medical-scientific community in relation to blastocystosis, pointing out its pathogenicity, epidemiology, diagnosis and treatment. It is concluded that Blastocystis spp. is a pathogenic chromist, with an enzymatic machinery that allows immune evasion, adhesion and resistance to oxygenated media, although more studies are needed about the extraintestinal immunopathogenic mechanisms, treatment resistance or asymptatology in frankly infected patients. In Venezuela, more studies are required for the epidemiological estimation of blastocystosis.

Keywords: *Blastocystis, Blastocystis hominis, parasites, Stramenopiles, tropical medicine.*



1. Interno de pregrado del Hospital Dr. Raúl Leoni, Universidad de Oriente, núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.
2. Miembro de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Oriente, SOCIEM UDO Bolívar

Puerto Ordaz, estado Bolívar, Venezuela. CP: 8050

E-mail: owenfmd@gmail.com

Recibido: 8 de octubre 2021.
Aceptado: 24 de febrero 2022.
Publicado: 8 de abril 2022.

Para citar este artículo/For reference this article:
Martinez–Da Silva, Owen.
Revisión narrativa: Blastocystis spp., el cromista patógeno en la actualidad. Acta Cient Estud. 2022; 14(4):82–95. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-4-a1/

INTRODUCCIÓN

Blastocystis spp., anteriormente *Blastocystis hominis*, es un enteroparásito del reino Chromista visualizado por primera vez por Brittain y Swayne en 1849 y en el año 1900 clasificado por Alexeieff y Brumpt como una levadura inofensiva del tracto intestinal, iniciando desde entonces la diatriba sobre la patogenicidad del parásito [1,2]. En la actualidad se reconoce como un parásito patógeno, capaz de colonizar el tracto intestinal del humano y otros animales, reportándose al menos 17 subtipos del parásito, de los cuales 9, afectan al humano [3]. Además, *Blastocystis* spp. es considerado un microorganismo pleomórfico, al poseer la capacidad de presentarse con distintos morfotipos, siendo el quiste y la forma de vacuola central, las formas más prevalentes, seguido de la forma ameboidal, la avacuolar y multivacuolar [4].

La blastocistosis es considerada una de las infecciones parasitarias de mayor prevalencia a nivel mundial [5]; mientras un porcentaje permanece asintomático, la mayoría de la población infectada manifiesta molestias gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento, siendo las formas severas de la enfermedad mayormente vistas en pacientes inmunosuprimidos [6,7,8]. El papel patógeno de *Blastocystis* spp. ha sido motivo de extenso estudio, determinándose la presencia de factores de virulencia parasitaria como: la presencia de proteasas, hidrolasas, hialuronidasas y otras enzimas que permiten la inmunoevasión, cambios de permeabilidad tisular e inflamación, mediadas principalmente por interleuquina 18 (IL-18), que son en gran medida responsables del desarrollo de la sintomatología [9].

El tratamiento de primera línea para la blastocistosis se basa en la administración de metronidazol (MTZ) o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX), a pesar de que se han estudiado múltiples opciones terapéuticas,

ninguna ha logrado superar el efecto del MTZ [9]. Actualmente, Venezuela adolece de investigaciones en el campo de la blastocistosis, siendo escasas las publicaciones reportadas que busquen estimar la situación epidemiológica de la parasitosis en el territorio nacional; por ende la presente revisión pretende reseñar la historia de *Blastocystis* spp. y actualizar a la comunidad médico-científica en relación a los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la blastocistosis, así como los esfuerzos en investigación realizados en Venezuela acerca del tema, aclarando cuáles son los criterios diagnósticos de la blastocistosis y actualizando en el metabolismo enzimático del parásito.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de la presente revisión, se procedió a la recopilación de información de artículos científicos, libros y trabajos de grado sobre el tema por medio de las bases de datos SciELO, PubMed, Elsevier y Google Scholar. Para tal fin, fueron utilizadas las siguientes palabras clave: *Blastocystis*, blastocistosis, *Blastocystis hominis*, *Blastocystis* patógeno, *Blastocystis* tratamiento, y *Blastocystis* diagnóstico (en español); *Blastocystis*, *blastocystosis*, *Blastocystis hominis*, *Blastocystis pathogen*, *Blastocystis treatment*, *Blastocystis diagnosis* (en inglés).

La selección de los artículos involucró textos en idioma castellano e inglés, que cumplieran con una vigencia de los últimos diez años, sin embargo, se requirió incluir textos de mayor antigüedad, a efectos de la reseña histórica de *Blastocystis* spp. Los criterios de inclusión manejados fueron: artículos, libros o trabajos de grado relacionados a los aspectos epidemiológicos, clínico-diagnósticos y terapéuticos de la blastocistosis, publicados en los últimos 10 años. Así mismo, los criterios de exclusión empleados fueron:

todos aquellos textos cuya vigencia exceda los 10 años desde su publicación, manteniéndose las consideraciones y excepciones anteriormente mencionadas.

El diagrama de flujo del proceso de selección y revisión de los artículos revisados, se encuentra resumido en la **figura 1**.

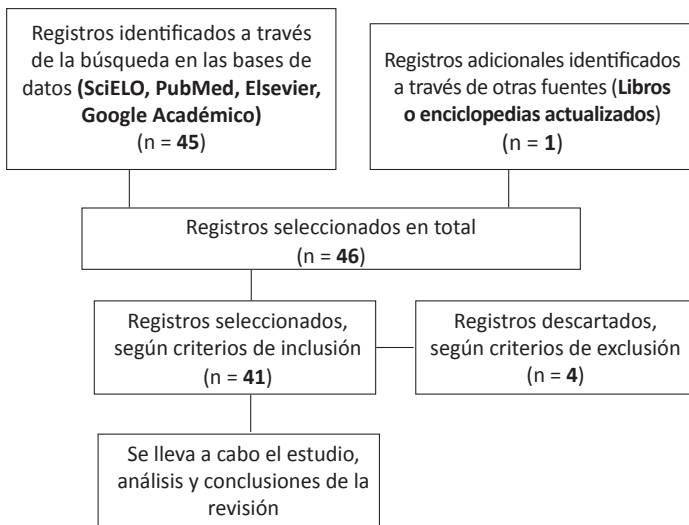


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de recolección de datos.

Fuente: Mother D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*; 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097

HISTORIA Y TAXONOMÍA

La historia de *Blastocystis* spp. ha sido controvertida a lo largo de los años, debido a un constante limbo taxonómico que ha mantenido a este patógeno relativamente desapercibido. Badparva y Kheirandish señalan que el primer reporte de *Blastocystis* spp. fue descrito en 1870 por un científico ruso, aunque fue ignorado por incongruencias taxonómicas [1], sin embargo, otros autores señalan firmemente que fueron Brittain y Swayne quienes, en 1849, durante la epidemia de cólera en Londres, reportaron –erróneamente– el agente causal del brote epidémico tras observar microorganismos que correspondían a *Blastocystis* spp. mas no a *Vibrio cholerae* [2,3].

En 1911, Alexeiff describe al microorganismo como una levadura inocua del aparato digestivo, nombrándolo *Blastocystis enterocola*, sin embargo, Brumpt en 1912 lo renombra como *Blastocystis hominis*, ubicándolo en el subfilo *Sporozoa* [2,4]. Se le atribuye al norteamericano Zierd *et al.* la clasificación del parásito como un microorganismo amebino en el año 1967, dada sus características ultraestructurales, fenotípicas, y la acción de antiprotozoarios en *B. hominis* [2,5]. Ricci *et al.*, publican en 1984 el primer reporte de casos, que propone la hipótesis de patogenicidad de *B. hominis*, asociándolo con la potencial capacidad de alterar la microbiota intestinal, sin embargo, fue ignorado [5,6].

Una década después en 1996, Silberman a través de los avances de la caracterización molecular principalmente de las subunidades pequeñas de Ácido Ribonucleico ribosomal (SSU-rRNA posiciona a *B. hominis* como un organismo eucariota, perteneciente al subfilo *Heterokontophyta* o *Stramenopiles* [2]. El reposicionamiento taxonómico de Silberman representaba una disyuntiva, a pesar de que *B. hominis* compartía características moleculares con los otros organismos del mismo subfilo –algas, oomicetos y otros protistas botánicos– carecía de similitud fenotípica con respecto a ellos, siendo el único organismo de su grupo que parasita el colon [2,5]. La reclasificación de *B. hominis* en un sexto reino llamado “*Chromista*”, fue propuesta por Irikov *et al.* en el año 2009 [7].

Es necesario puntualizar que *Blastocystis* es capaz de colonizar una variedad de especies, no solo al humano (*B. hominis*), sino a otros mamíferos, reptiles, anfibios y aves (*B. ratti*, *B. python*, *B. lapemi*, entre otros. Dada la amplia diversidad genética de los miembros del género *Blastocystis*, resulta pertinente nombrarlo como *Blastocystis* spp. (*Blastocystis* especies y no como *B. hominis* [2,8]. En la actualidad se reconoce oficialmente a *Blastocystis* como un microorganismo

patógeno ubicado en el reino *Chromista*, manteniendo a *Stramenopiles* como un infrarreino [9], el resto de la clasificación taxonómica se encuentra sintetizado en la **tabla 1**.

Tabla 1. Taxonomía de *Blastocystis* spp.

<i>Blastocystis</i> spp.	
Dominio:	<i>Eukaryota</i>
Reino:	<i>Chromista</i>
Subreino:	<i>Chromobiota</i>
Infrarreino:	<i>Stramenopiles</i>
Phylum:	<i>Sarcomastigophora</i>
Subphylum:	<i>Opalinata</i>

Fuente: Bastidas G, Malave C, Bastidas D. *Blastocystis* sp. puesta al día sobre su papel parasitario. *Gac Med Bol* [internet] 2019 dic [Citado 2021 Ago 8];42(2):182-188. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v42n2/v42n2a19.pdf>

BIOLOGÍA

Se trata de un microorganismo unicelular que coloniza el tracto gastrointestinal de una amplia variedad de hospederos, siendo un anaerobio obligado a pesar de poseer mitocondrias, puesto que estas carecen de enzimas denominadas citocromos, las cuales llevan a cabo la respiración celular. Ante la existencia de condiciones desfavorables, como la presencia de oxígeno o antiparasitarios como el MTZ, el parásito muestra su capacidad apoptótica. Además, tienen capacidad de sintetizar moléculas de almacenamiento energético como fosfolípidos esenciales que guardan a través de vacuolas [2].

Gracias al avance de la biología molecular se conoce que las distintas variaciones de SSU-rRNA definen la afinidad que tiene *Blastocystis* hacia distintos hospederos, además permiten ordenarlo en distintos subtipos. Adicionalmente se ha estudiado

la asociación de las subunidades pequeñas de Ácido Desoxirribonucleico ribosómico (SSU-rDNA) las cuales guardan aún mayor relación con los subtipos de *Blastocystis*, conociéndose 17 subtipos de amplia importancia hasta la fecha [2,10].

De acuerdo a esto, los subtipos del 1 al 8 tienen amplia capacidad de colonización, involucrando la infección de animales y humanos, a diferencia del subtipo 9, que solo infecta a estos últimos. Los subtipos del 10 al 17, colonizan a otros animales distintos al humano. La mayor prevalencia viene dada por los subtipos del 1 al 4, siendo el subtipo 3, mayormente encontrado en las infecciones humanas [2, 7,11].

Blastocystis spp. es un parásito pleomórfico, debido a la gran variabilidad de etapas evolutivas, exhibiendo morfotipos predominantes como el vacuolar, granular, amebode y quístico, en menor grado se presentan formas avacuolares o multivacuolares como formas vegetativas, sin embargo, el parásito puede adquirir otras morfologías aún más erráticas en presencia de oxígeno [2]. El morfotipo vacuolar o de cuerpo central, representa la forma parasitaria de mayor prevalencia en el tracto gastrointestinal, estando presente en las deposiciones frescas o en cultivos *in vitro*, con un diámetro promedio de 5–15 μm . Su forma es esférica y contiene en su interior una enorme vacuola o cuerpo central que ocupa alrededor del 50–95% de la totalidad celular, lo que desplaza el resto del contenido citoplasmático hacia la periferia, bien sean sus núcleos (1–2) u organelas, como las mitocondrias que se disponen en rosetas engrosadas. Se encuentra rodeado superficialmente de una capa que le confiere capacidad de captura bacteriana, de nutrición y de protección ante las transgresiones osmóticas. El rol de la vacuola central aún no es del todo dilucidado, ya que mientras algunos autores describen la presencia de materiales granulares finos

de naturaleza glúcida y lipídica que sirven de almacenamiento energético, otros sugieren que pueda fungir como mecanismo reproductivo en un proceso de replicación celular similar a la esquizogonia [2,9,11].

El morfotipo granular presenta una gran similitud fenotípica con el vacuolar, sin embargo, esta forma está caracterizada principalmente por la presencia de gránulos heterogéneos tanto en el cuerpo central como en el citoplasma, además de poseer entre 1-4 núcleos y su diámetro es ligeramente mayor (15-25 μm). De acuerdo a estudios de microscopía electrónica, existen gránulos metabólicos que suelen estar ubicados en el citosol y cumplen vitales funciones metabólicas de la célula. Los gránulos lipídicos que se comportan como moléculas de almacenamiento energético, se distribuyen en la vacuola y el citoplasma, mientras que los gránulos reproductivos que suelen ubicarse solo en el cuerpo central, sugieren una función de perpetuación de la especie. Este morfotipo puede encontrarse tanto en las heces frescas del individuo y en cultivos *in vitro* [2,11,12]

Por años, la forma ameboidea ha sido asociada a una alta patogenicidad, puesto que es el morfotipo mayormente encontrado en los cuadros diarreicos por blastocistosis. Su diámetro oscila entre los 3-8 μm y no suelen presentar más de 2 núcleos, su superficie irregular generalmente viene dada por la presencia de 1-2 pseudópodos que confieren función fagocítica mas no locomotora, ya que este morfotipo es inmóvil. El hallazgo de formas ameboidales representa una alta actividad metabólica de *Blastocystis* spp. ya que su rápida multiplicación y su membrana rica en proteasas generan mayor adherencia epitelial que resulta en la sintomatología gastrointestinal, además de representar un reto para el laboratorista al ser un morfotipo pequeño muy similar a otros elementos fecales [9,11].

Los quistes de *Blastocystis* son esencialmente esferoidales u ovoideos, con

una pared quística multilaminar gruesa, que además está recubierta por una capa fibrilar laxa que involuciona tras el desarrollo del quiste. Su citoplasma condensado puede contener 1 - 4 núcleos, siendo la binucleación el escenario más común y presentan un diámetro que oscila entre los 3-10 μm . El morfotipo quístico es la forma infectante del parásito, encontrándose en las heces frescas del hospedero y pudiendo desarrollar formas vacuolares tras exquistarse, además, es la forma más resistente, ya que logra soportar 19 días en condiciones ambientales, 1 mes a temperatura de 25°C y hasta 2 meses en unos 4°C, sin embargo, los quistes suelen ser lábiles al detergente de uso común o a las temperaturas extremas [2,9,11,12]

Las últimas formas vegetativas, la forma avacuolar y multivacuolar son poco frecuentes y subdiagnosticadas debido a la falta de experticia en el laboratorio, sin embargo, representan el morfotipo más común *in vivo*, y también pueden encontrarse en deposiciones frescas. Mientras que el morfotipo avacuolar mide 5 μm , el multivacuolar oscila entre 5-8 μm , y se caracteriza por numerosas vacuolas pequeñas difusamente distribuidas en el espesor celular. La forma avacuolar, como su nombre lo indica carece de vacuolas y cápsula. Las hipótesis actuales señalan que la forma ameboidal es un estadio intermedio entre la forma vacuolar y la forma quística, aunque la forma multivacuolar es mayormente vista como un estadio transicional entre estas. Las principales formas de *Blastocystis* spp. pueden visualizarse en la **figura 2** [9,11,12].

El ciclo vital parasitario inicia con la ingestión del quiste de *Blastocystis* spp., para posteriormente sufrir un proceso de exquistación, que liberará morfotipos vacuolares capaces de iniciar un proceso de replicación asexual (fisión binaria principalmente, esquizogonia, plasmotomía, endodiogenia) y colonización del epitelio entérico; el morfotipo vacuolar puede producir formas ameboides y multivacuolares. La

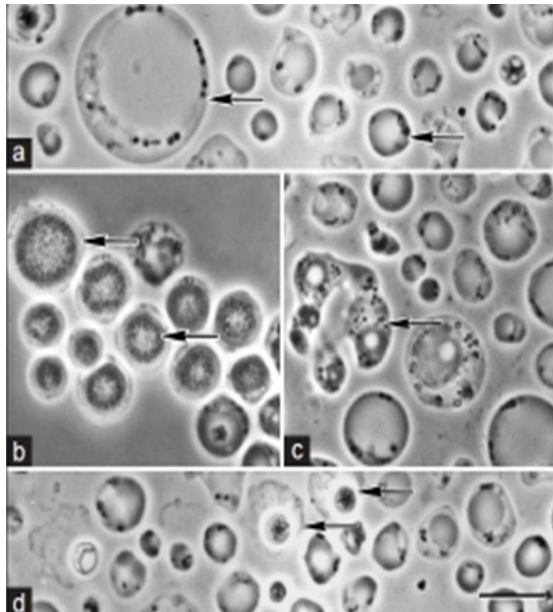


Figura 2: a) Morfotipos de cuerpo central b) Morfotipos granulares c) Morfotipo ameboidal con pseudópodo d) Quistes

Fuente: Parija S, Jeremiah S. *Blastocystis: taxonomy, biology and virulence. Trop Parasitol* [internet] 2013 jun 24 [Citado 2021 Ago 8];3(1):17-25. Disponible en:

forma ameboidea es la responsable de perpetuar la distribución de *Blastocystis* en el exterior, mediante la formación de un prequiste que, tras un proceso de esquizogonia, se transforma en el quiste típico excretado por las heces, mientras que la forma multivacuolar producirá prequistes, capaces de producir autoinfección en el hospedero, mediante el desarrollo de quistes de pared delgada [12,13]. **Figura 3.**

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de *Blastocystis* varía en las distintas latitudes, siendo dramáticamente más prevalente en países subdesarrollados que en países industrializados. La distribución del parásito es mundial y está estrictamente relacionada con las condiciones biosanitarias, la cultura y la situación socioeconómica de la población, englobando así: el consumo de aguas no tratadas, falta de higiene, contacto directo con animales, patologías de la esfera psiquiátrica y edades inferiores a los 5 años, como

factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de la blastocistosis. Además, la capacidad inmunitaria del individuo se presenta como un factor vital, en donde la población inmunocomprometida se ve afectada con mayor frecuencia, reflejando una prevalencia mundial estimada de 10% en este grupo [14,15].

La vía fecal-oral es el mecanismo de transmisión idóneo para la infección parasitaria, pudiendo ser posible la transmisión persona-persona por vía oral-anal, en poblaciones que llevan a cabo prácticas sexuales de riesgo [14]. Sin embargo, la infección por vía oral, a través de la ingesta de aguas o comidas contaminadas con quistes e incluso, por contaminación de fómites resulta viable para el desarrollo de la enteroparasitosis [16,17].

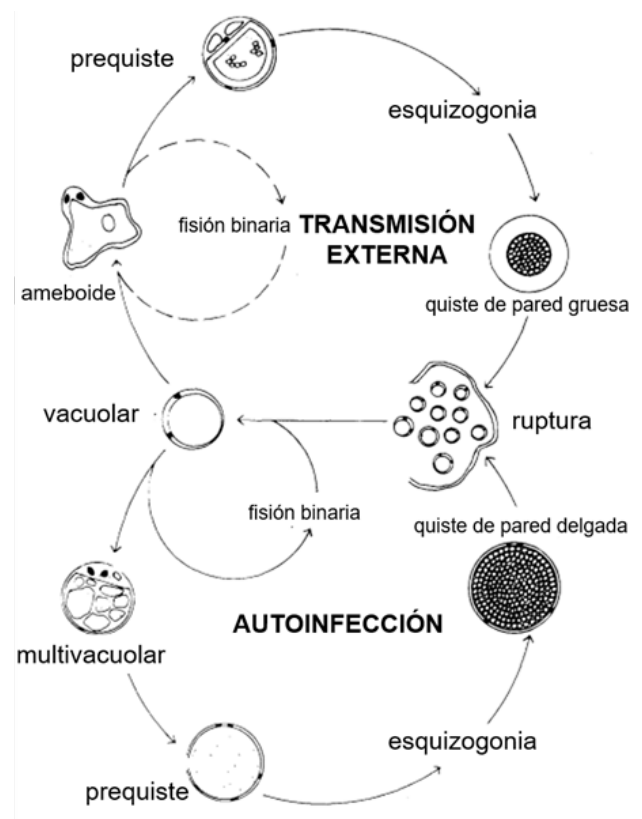


Figura 3: Ciclo vital de *Blastocystis* spp.

Fuente: Singh M, Suresh K, Ho L, Ng G, Yap E. *Elucidation of the cycle of the intestinal protozoan Blastocystis hominis. Parasitol Res* [internet] 1995 ene 19 [Citado 2021 Sep 11];81:446-450. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih>.

En la región norteamericana las infecciones suelen estar provocadas por los subtipos del 1 al 4, mientras que los subtipos del 1 al 3, se encuentran mayormente en Europa y Latinoamérica, siendo Argentina el país de Sudamérica con mayor prevalencia de blastocistosis predominando el subtipo 3, aunque es posible encontrar los subtipos del 5 al 9, en distintos hospederos de todo el continente americano, incluyendo aves, reptiles, anfibios, y otros animales, evidenciándose la capacidad zoonótica de *Blastocystis* [19, 20].

FACTORES DE VIRULENCIA

Para que la infección por *Blastocystis* spp. pueda desarrollar la enfermedad parasitaria (blastocistosis), es necesario que se conjuguen una serie de factores propios del hospedero (factores de riesgo), del patógeno (virulencia) y del entorno (malas condiciones biosanitarias). A pesar de que la patogenicidad de *Blastocystis* ha sido un tema controversial durante décadas, los factores de virulencia del microorganismo se encuentran en su mayoría, bien documentados, en especial el subtipo 1, caracterizado como el subtipo de mayor virulencia. La virulencia del parásito se manifiesta a través de una maquinaria enzimática capaz de evadir la respuesta inmunológica, causar daño directo a los epitelios e incluso, sobrevivir en medios oxigenados y a ciertos tratamientos [1].

Sin lugar a dudas, las principales proteínas patógenas parasitarias, son las proteasas y las hialuronidasas. Las primeras, son capaces de degradar el moco intestinal protector rico en inmunoglobulina A (IgA), siendo uno de sus mecanismos esenciales para la inmunoevasión, además de inducir la producción de citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina 8 (IL-8) [1,9]. Las cistein-proteasas de *Blastocystis* spp. de tipo legumaina y catepsina B y las

metaloproteasas esencialmente, manejan una relación directamente proporcional entre la cantidad de cistein-proteasas y su capacidad patogénica, otras proteasas han sido descritas como las serina-proteasas (triptasa de las células cebadas) capaces de aumentar la permeabilidad intestinal, tras acoplarse al receptor activado de proteasas tipo 2, las aspártico-proteasas y los inhibidores de proteasas (proteína similar a inhibidor de endopeptidasa, cistatina e inhibidor de proteasa tipo 1) que logran alterar la homeostasis intestinal al afectar las proteasas producidas por el hospedero, promoviendo el desbalance en la microbiota intestinal [9,19,20]. Por otro lado, las hialuronidasas son enzimas que descomponen las proteínas de la matriz extracelular, por medio de la degradación del ácido hialurónico, además aumentan la permeabilidad intestinal al influir en la distribución de la proteína del citoesqueleto "acción-F", lo que se traduce en un desequilibrio hidroelectrolítico [1,9]

El patógeno, en especial su morfotipo ameboidal, posee capacidad de adherencia a cualquier tipo de epitelio [22]. La adhesión intestinal sucede inicialmente por medio de carbohidratos, como α -D-glucosil, N-acetil-B-D-glucosamina y α -D-manosil, pudiendo ser posible la adhesión a lectinas como la concanavalina A y la aglutinina hélix pomatia, resultando en la detección de *Blastocystis* spp. en la microscopía de fluorescencia [1]. Simultáneamente se ha descrito la capacidad fagocitaria de bacterias y su permanencia en lisosomas y fagosomas, provocando interacciones con las proteínas de superficie de la pared bacteriana, e induciendo a una mayor reactividad inmunitaria a través de la síntesis de inmunoglobulina G-2 (IgG2) [1,22]

Blastocystis spp. puede alterar el rendimiento celular mediante la apoptosis de las células parasitadas, activando a la Rho-cinasa y las caspasas sucesivamente; en la blastocistosis la hialuronidasa y la glicosil-transferasas son potenciales

activadores de la Rho-cinasa. En el caso de las glicosil-transferasas, la activación de la Rho-cinasa interacciona con la miosina, fosforilando sus cadenas ligeras, promoviendo la formación de fibras de actina de estrés y, por consiguiente, la contracción de los complejos actina-miosina asociados a las uniones celulares [1,9].

Las enzimas hidrolíticas presentes en la maquinaria enzimática del parásito son las hidrolasas de tipo glúcido-hidrolasa, como la hexosaminidasa, poligalacturonasa y fucosidasa, quienes cumplen la misma función de degradación del moco intestinal que las proteasas [9,22]. Los mecanismos de defensa de *Blastocystis* spp. son considerados también como factores de virulencia, siendo la superóxido dismutasa (SOD) la enzima que garantiza al patógeno una supervivencia limitada ante la presencia de oxígeno en el entorno, razón por la que algunos autores describen a *Blastocystis* spp. como un organismo microaerófilo [23]. La policétido sintasa tipo 1 y la policétido sintasa no ribosomal son enzimas de síntesis de compuestos energéticos esenciales para el patógeno, como toxinas, ácidos grasos, entre otros, que posiblemente intervienen en la disbiosis intestinal [20].

Recientemente se ha descrito que la beta oxidación de ácidos grasos en *Blastocystis* spp. contempla un proceso de catabolismo-anabolismo compartido en la misma organela, así mismo se ha identificado que el equilibrio redox del parásito-proceso de equilibrio químico entre las reacciones donde hay pérdida de electrones (oxidación) y la ganancia de los mismos (reducción) en los sustratos, pudiendo ser numéricamente plasmado como “potencial redox”- no produce Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato (NADPH) a través de la ruta pentosa-fosfato, sugiriendo vías enzimáticas intermediarias productoras de estrés oxidativo. Tales hallazgos proponen una adición importante, aunque no del todo dilucidada, a los mecanismos confirmatorios

de patogenicidad de *Blastocystis* spp. [23]

INMUNOPATOGENIA

El parásito se ubica predominantemente en el lumen ileal y colónico, donde inicia la producción de hialuronidasa que faciliten su invasión al tejido desde la lámina propia hasta la capa muscular de la mucosa. La lámina propia produce IL-8, promoviendo la inflamación y la apoptosis del tejido, por medio de la activación de la Rho-cinasa y secundariamente, las caspasas. Además, se promueve un aumento de la permeabilidad intestinal por destrucción de la ultraestructura del enterocito, proceso que puede potenciarse por acción de las glicosil-transferasas [9].

En paralelo, *Blastocystis* spp. produce proteasas e hidrolasas que degradan el moco intestinal, facilitando la inmunoevasión y la disbiosis de la microbiota intestinal, aumentando también la permeabilidad, permitiendo un mayor paso de leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, células cebadas, monocitos y basófilos), citoquinas proinflamatorias del tipo Th2 y otras bacterias. La cascada de citoquinas proinflamatorias mediada por el factor nuclear kappa B (NF-κB) y la extravasación de leucocitos conducen a la inflamación del tejido intestinal, siendo este proceso, el responsable de la sintomatología gastrointestinal característica de la blastocistosis [20,24].

Existen otros agentes capaces de alterar la mucosa intestinal que, a pesar de haber sido descritos *in vitro*, siguen siendo considerados como mecanismos de respuesta inmunitaria contra el patógeno, como el factor de crecimiento transformador beta (TGF-β), el interferón gamma (IFN-γ), la interleuquina 12 (IL-12) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), que pudiesen suponer una posible métodos como la microscopía electrónica, puede ser útil en la identificación de formas quísticas muy pequeñas y su ultraestructura.

relación en la patogénesis de otras patologías asociadas a la blastocistosis, pero requieren mayores estudios [1,9].

Los cambios en la microbiota intestinal promovidos por el parásito, son asociados a un cambio en la ecología bacteriana, aumentando la flora alfa-bacteriana (diversidad bacteriana estudiada en una sola muestra), alterando la flora beta-bacteriana (variabilidad entre dos comunidades bacterianas) y disminuyendo la calprotectina fecal, biomarcador de inflamación intestinal; los cambios de la flora colónica inducen a su vez un proceso inflamatorio, de la mano de otros microorganismos como *Dientamoeba fragilis*, *Endolimax nana*, *Clostridium*, entre otros [20,23,25].

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes con blastocistosis presentan manifestaciones clínicas inespecíficas, siendo los síntomas más frecuentemente reportados la diarrea aguda o crónica y el dolor abdominal, aunque pueden presentarse flatulencias, náuseas, pérdida de peso asociada a anorexia, prurito, e incluso cuadros diarreicos alternados con constipación [26,27]; un porcentaje considerable de los pacientes con infección por *Blastocystis* spp. permanecen asintomáticos, aun cumpliendo criterios diagnósticos, sugiriendo que la sintomatología está más vinculada con el morfotipo y subtipos parasitario presentes en el paciente, que con la carga parasitaria [28].

En algunos casos la blastocistosis puede presentar manifestaciones extraintestinales. La afectación dermatológica por *Blastocystis* viene dada frecuentemente por la urticaria, aunque también pueden presentarse angioedema crónico, neuritis palmoplantar o eosinofilia periférica. La afectación hematológica involucra el desarrollo de

anemia ferropénica [9,12]. La afectación reumatológica, escasamente reportada, refleja la posibilidad de una artritis reactiva debido a *Blastocystis* spp. e incluso artritis séptica debido a invasiones parasitarias severas, como en el caso de los pacientes inmunocomprometidos [28]. Otras manifestaciones extraentéricas reportadas abarcan casos de abscesos hepáticos, un caso de cervicitis por *Blastocystis* spp. subtipo 1, y un caso que asoma una posible asociación con síndrome de Steven Johnson's. Sin embargo, aún son desconocidos muchos de los mecanismos patológicos responsables de las manifestaciones extraintestinales de la blastocistosis, por lo que mayor investigación es requerida [30,31].

DIAGNÓSTICO

Blastocystis spp. debe ser visualizado en las heces del hospedero, siendo el examen directo microscópico de las deposiciones frescas en solución salina y lugol o tricrómico de Wheatley, el método más económico y mayormente utilizado para la búsqueda del coproparásito [32]. Es posible encontrar cualquier morfotipo en el estudio fecal, sin embargo, la forma de cuerpo central suele ser la más prevalente; dada la inconstancia de eliminación del parásito en las heces, el estudio coproparasitológico debe realizarse de manera seriada, pudiendo además refinarse la técnica del examen directo a partir de la utilización de métodos de enriquecimiento bifásico [9].

De igual forma, el cultivo del microorganismo representa el “gold-standard” diagnóstico para la blastocistosis, pero presenta limitaciones en el crecimiento de un solo subtipo de *Blastocystis* spp. cuando pudiesen coexistir múltiples en un mismo hospedero. Así mismo el tiempo requerido para el desarrollo parasitario y el costo del estudio, pueden representar barreras y

y retraso en cuanto al diagnóstico [32]. Otros métodos como la microscopía electrónica, puede ser útil en la identificación de formas quísticas muy pequeñas y su ultraestructura. Es posible el empleo de ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) o inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la detección de anticuerpos contra el parásito, y la caracterización molecular de *Blastocystis* a partir de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), que permite una determinación diagnóstica del patógeno y su subtipo, representando una alternativa superior a los otros estudios, aun cuando requiere mayor tiempo, recursos económicos y experticia [9,32].

Para llevar a cabo el diagnóstico de blastocistosis, es necesario que se cumplan ciertos criterios de aceptación internacional resumidos a continuación: 1) >5 formas parasitarias por campos de 40x de *Blastocystis* spp.; 2) Formas vacuolares o de cuerpo central grandes (>10 µm); 3) Ausencia de otras causas que expliquen la sintomatología; y 4) Desaparición de la sintomatología tras tratamiento específico. Cabe mencionar que, es necesaria la acción terapéutica en pacientes con sintomatología persistente, una vez descartadas otras etiologías [9].

TRATAMIENTO

La terapia farmacológica de primera línea para la blastocistosis es el MTZ y otros imidazoles [23]. La dosis de MTZ sugerida en la población adulta varía entre 250–800 mg cada 8 horas por 10 días, mientras que en la población pediátrica se debe administrar en dosis de 15mg/kg de peso cada 12 horas (20–30 mg/kg/día) por 10 días [33,34]. La falla terapéutica del MTZ ha sido reportada en múltiples ocasiones debido a mecanismos de resistencia antimicrobiana, como los observados en el subtipo 4 [35].

En la actualidad aún se discute la hipótesis de ineffectividad del MTZ en ciertos subtipos de *Blastocystis*, debido a una tasa rápida de reinfección parasitaria, baja disponibilidad en el lumen intestinal y la ausencia de ciertos genes (ntr o nim) encargados de la producción del metabolito tóxico del MTZ, efectivo contra *Blastocystis* spp. [34,35].

Una posible estrategia terapéutica fue propuesta en el 2018, tras la demostración de un efecto sinérgico y potenciador de la atorvastatina combinada con el uso de MTZ en ratones infectados, sin embargo, hasta la fecha no han sido reportados ensayos clínicos que evalúen este efecto en humanos [23]. La literatura describe otras alternativas terapéuticas, como el uso de TMP/SMX que, a pesar de demostrar buenos resultados en escasos estudios españoles y turcos, eran necesarios más participantes para evitar alguna limitación o sesgo. Así mismo, autores suizos lograron demostrar una presunta ineficacia de TMP/SMX en niños, infiriendo que este solo controla, mas no erradica al parásito. Por otro lado, la paramomicina en dosis de 500 mg cada 8 horas durante 7–10 días, ha demostrado una tasa de respuesta aceptable, aunque no superior a la del MTZ [36].

BLASTOCITOSIS EN VENEZUELA

Actualmente, existen escasos trabajos de investigación publicados en materia de blastocistosis a nivel nacional, sin embargo, en el estado Bolívar se han logrado estudiar las parasitosis intestinales en diversas poblaciones. Devera R. *et al*, lograron evidenciar una mayor prevalencia de *Blastocystis* spp. por encima de otras parasitosis protozoarias y helmínticas, en niños preescolares del municipio Angostura del Orinoco, estudiados entre los años 2016 y 2018 [37], mientras que en el 2017, Requena I. *et al*/estudiaron las manifestaciones

extraentéricas dermatológicas, en niños con blastocistosis de la comunidad Canaguapana, en el municipio Sucre del estado Bolívar, evidenciando que la urticaria, de tipo palmar, plantar y/o generalizada, fue la única manifestación dermatológica prevalente, concluyendo que ante todo caso de urticaria en población infantil, debe descartarse una parasitosis intestinal, en busca de *Blastocystis* spp. [38]. En el año 2018, Devera describió a *Blastocystis* spp. como el patógeno que predomina en las lechugas comercializadas en supermercados y ferias abiertas del municipio Caroní, de Ciudad Guayana [38], y Traviezo L. *et al* halló una prevalencia de 56,9% de *Blastocystis* spp. en la comunidad indígena Waraos del bajo Delta para el año 2018 [40].

Así mismo en el estado Lara, Traviezo ha demostrado la presencia parasitaria en moscas y distintos fómites, como pasamanos de autobuses e intercomunicadores del estado Lara, en los años 2017 y 2019 respectivamente [16,41,42]. En el estado Carabobo, Bastidas *et al* realizó una actualización del rol patógeno del parásito, publicada en el año 2019, mientras que Vielma J. *et al*, en el estado Zulia, contribuyó a la actualización teórica de los aspectos clínico-epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de la blastocistosis en ese mismo año, y además facilitó el entendimiento de los distintos procesos metabólicos de *Blastocystis* spp., por medio de una revisión del metabolismo intermediario del parásito en mayo de 2021, lo que pudiese encaminar al desarrollo de nuevas terapias farmacológicas [9,20,23].

CONCLUSIÓN

El conocimiento del parásito productor de la blastocistosis ha ido evolucionando con el pasar de los años, en un inicio considerándose una “levadura inofensiva” y en la actualidad, siendo el único cromista patógeno para el hombre, microaerófilo,

cuya patogenicidad ha sido extensivamente estudiada en la actualidad, evidenciándose una maquinaria enzimática que se vale de proteasas, hialuronidasas, hidrolasas, glicosil-transferasas y superóxido dismutasa, para evadir la respuesta inmunológica del hospedero, adherirse al epitelio entérico y sobrevivir limitadamente a medios oxigenados, lo que supone un avance abismal en el conocimiento verídico, de un patógeno que fue por mucho tiempo ignorado por la comunidad médico-científica. Sin embargo, son muchos los mecanismos inmunopatogénicos que comporta *Blastocystis* spp. que aún no han sido dilucidados, en especial los mecanismos de producción de manifestaciones extraentéricas de la blastocistosis, la verdadera causa de la inefectividad del metronidazol en algunos subtipos de *Blastocystis*, y la ausencia de síntomas en hospederos con un contaje superior a 5 formas parasitarias en heces, siendo necesario un mayor número de investigaciones en el área. En Venezuela existe una deficiencia de investigaciones en cuanto a *Blastocystis* spp. siendo poco el conocimiento epidemiológico que se tiene de la blastocistosis, resaltando el hecho de que no ha sido publicado el primer estudio, que reporte los subtipos parasitarios más prevalentes en el territorio nacional.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor ejerce funciones como Editor asociado en la revista *Acta Científica Estudiantil*. Sin embargo, no fue partícipe en el proceso editorial de este artículo. El comité editorial fue comunicado con el fin de conservar las características doble ciego del proceso.

Referencias bibliográficas

1. Badparva E, Kheirandish F. Blastocystis hominis: a pathogenic parasite. Arch Clin Infect Dis [internet]. 2020 nov 16 [Citado 2021 Ago 8];15(4):e97388. Disponible en: <https://archcid.kowsarpub.com/cdn/dl/7ee44a58-32df-11eb-87bd-a77f4cc74b65>
2. Parija S, Jeremiah S. Blastocystis: taxonomy, biology and virulence. Trop Parasitol [internet] 2013 jun 24 [Citado 2021 Ago 8];3(1):17-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745665/>
3. Sekar U, Shanthi M. Recent insights into the genetic diversity, epidemiology and clinical relevance of Blastocystis species. JMR [internet] 2015 ene [Citado 2021 Ago 8]; 1(1): 33-39. Disponible en: http://www.medicinearticle.com/JMR_201511_10.pdf
4. Abd H, Abdelhadi M, Kouseibati F, Saeed A, Elawad G, Alshammari F, et al. Diagnosis and following up the treatment of acute blastocystosis. European Academic Research [internet] 2018 jul [Citado 2021 Ago 8];4(4):1796-808. Disponible en: <https://www.euacademic.org/UploadArticle/3619.pdf>
5. Mercado R. Blastocystosis: la infección protozoaria intestinal de mayor frecuencia en humanos en el mundo. Interfaces Científicas. Saúde e Ambiente [internet] 2019 ago 14 [Citado 2021 Ago 8];7(3):26-31. Disponible en: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/6715/pdf>
6. Ricci N, Toma P, Furlani M, Caselli M, Gullini S. Blastocystis a neglected cause of diarrhoea. Lancet [internet] 1984 abr 28 [Citado 2021 Ago 8];1(8383):966. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(84\)92427-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(84)92427-9/fulltext)
7. Lepczyńska M, Białkowska J, Dzika E, Piskorz-Ogórek K, Korycińska J. Blastocystis: how do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity?. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [internet] 2017 mar 22 [Citado 2021 Ago 8]; 36:1531-1540. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554277/pdf/10096_2017_Article_2965.pdf
8. Figueroa-Lara M, Cedeño-García D. Evaluación clínica y coprológica en sujetos sintomáticos y asintomáticos con infección por Blastocystis spp. Ksmera [internet] 2020 ene 02 [Citado 2021 Ago 8];48(1):e48121092019. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/ksmera/article/view/27540/pdf>
9. Bastidas G, Malave C, Bastidas D. Blastocystis sp. puesta al día sobre su papel parasitario. Gac Med Bol [internet] 2019 dic [Citado 2021 Ago 8];42(2):182-188. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v42n2/v42n2a19.pdf>
10. Skotarczak B. Genetic diversity and pathogenicity of Blastocystis. Ann Agric Environ Med [internet] 2018 ene 23 [Citado 2021 Ago 8]; 25(3): 411-416. Disponible en: <http://www.aaem.pl/pdf-140319-67644?filename=Phenoloxidase%20is%20involved.pdf>
11. Fuentenebro A. Papel patógeno de Blastocystis spp. Trabajo de grado. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2017. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANDREA%20JAEN%20FUENTENEBRO.pdf>
12. Ahmed S, Karanis P. Blastocystis spp., ubiquitous parasite of human, animals and environment. Encyclopedia of Environmental Health. 2da ed. Elsevier; 2019. 429-435pp.
13. Bahrami F, Babaei E, Badirzadeh A, Rezaei T, Abdoli A. Blastocystis, urticaria, and skin disorders: review of the current evidences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [internet] 2019 dic 24 [Citado 2021 Ago 8];39(6):1027-42. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-019-03793-8>
14. Khorshidvand Z, Khazaei S, Amiri M, Taherkhani H, Mirzaei A. Worldwide prevalence of emerging parasite Blastocystis in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. Microbial Pathogenesis [internet] 2020 nov 24 [Citado 2021 Ago 8]; 152. Disponible en: <https://europemc.org/article/med/33246090>
15. Rodríguez-Parrales D, Morales-Cauja E, Muentes-Bailón C, Ramírez-Álvarez D. Factores de riesgo para el desarrollo de parasitismo por "Blastocystis hominis". Dom. Cien [internet] 2021 abr 21 [Citado 2021 Ago 8];7(2):1391-1416. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1887>
16. Traviezo L, Machuca B, López A, Jiménez A, Lozada W, Lee Y, López M. Contaminación enteroparasitaria de intercomunicadores en edificios de Barquisimeto y Cabudare, Venezuela. NOVA [internet] 2019 mar 24 [Citado 2021 Ago 8]; 17 (32): 65-74. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v17n32/1794-2470-nova-17-32-65.pdf>
17. Angelici M, Nardis C, Scarpelli R, Ade P. Blastocystis hominis transmission by non-potable water: a case report in Italy. New Microbiol [internet] 2018 ene 29 [Citado 2021 Ago 8];41 (2): 173-77. Disponible en: http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2018/2/173.pdf
18. Jiménez P, Jaimes J, Ramírez J. A summary of Blastocystis subtypes in North and South America. Parasites Vectors [internet] 2019 jul 29 [Citado 2021 Ago 8];12(376). Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13071-019-3641-2.pdf>
19. Vielma J. Blastocystosis: epidemiological, clinical, pathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects. Invest Clin [internet] 2020 feb 19 [Citado 2021 Ago 8];60(1). Disponible en: <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/30944/31986>
20. Barrios, Emilia E., Contribución de la Infección por Blastocystis spp. en la patogenia del Síndrome de Intestino Irritable. Salus [Internet]. 2017 [Citado 2021 Ago 8];21(2):5-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375953625002>
21. Taylor-Orozco V, López-Fajardo A, Muñoz-Marroquín I, Hurtado-Benítez, Ríos-Ramírez K. Blastocystis sp: evidencias de su rol patógeno. Revista Biosalud [Internet]. 2016 dic [Citado 2021 Ago 8];15(2): 69-86. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v15n2/v15n2a07.pdf>
22. Vielma J, Buelvas N. Metabolismo intermediario de Blastocystis spp. Revista Eugenio Espejo [Internet]. 2021 may [Citado 2021 Ago 8];15(2):115-136. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572866949013>
23. Stensvold C, Tan K, Clark C. Blastocystis. Trends Parasitol [Internet]. 2020 mar [Citado 2021 Ago 8];36(3):315-316. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/>

- pii/S1471-4922(20)30001-5
24. Walters K, Martiny J. Alpha-, beta-, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 23 [Citado 2021 Sep 11];15(9): e0233872. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510982/>
 25. Villafañá-Becerra D, Martínez-Méndez L, Dávila-Solís B, Jiménez-Jiménez M, López-Martínez B, Parra-Ortega I. Estandarización de un modelo in vitro para evaluar la sensibilidad de antiparasitarios contra *Blastocystis* spp. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Ago 8];66(3):132-138. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2019/pt193a.pdf>
 26. Ocaña-Losada C, Cuenca-Gómez J, Cabezas-Fernández M, Vázquez-Villegas J, Soriano-Pérez M, Barrera-Cabeza I, Salas-Coronas J. Características clínicas y epidemiológicas de la parasitación intestinal por *Blastocystis* hominis. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Ago 8];218(3):115-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256518300213?via%3DIihub>
 27. Figueroa-Lara M, Cedeño-García D. Evaluación clínica y coprológica en sujetos sintomáticos y asintomáticos con infección por *Blastocystis* spp. *Kasmera* [Internet]. 2020 ene 02 [Citado 2021 Ago 8];48(1):e48121092019. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/27540/pdf>
 28. Alamli L, Abufaiad M, Al-Allaf A. An unusual cause of reactive arthritis with urticarial: a case report. *Qatar Med J* [Internet]. 2020 oct 06 [Citado 2021 Ago 8];2020(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537644/pdf/qmj-2020-01-025.pdf>
 29. Escutia-Guzman Y, Martínez-Flores W, Martínez-Ocaña J, Martínez-Pimentel R, Benitez-Ramírez M, Martínez-Hernández F, et al. An unusual case of extra-enteric blastocystosis in the uterine cervix. *Korean J Parasitol* [Internet]. 2020 oct [Citado 2021 Ago 8];58(5):571-576. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7672234/pdf/kjp-58-5-571.pdf>
 30. Singh A, Priyadarshi K, Rai T, Banerjee T. A case report of Blastocystis infection and Steven Johnson's syndrome. *Trop Biomed* [Internet]. 2019 dic 01 [Citado 2021 Ago 8];36(4):978-92. Disponible en: <https://www.msptm.org/files/Vol36No4/987-992-Banerjee-T.pdf>
 31. Elsayad M, Tolba M, Argiah H, Gaballah A, Osman M, Mikhael I. Electron microscopy of *Blastocystis hominis* and other diagnostic approaches. *Egyptian Society of Parasitology* [Internet]. 2019 ago [Citado 2021 Ago 8];49(2):373-80. Disponible en: https://jesp.journals.ekb.eg/article_68145_a1b383aa89f8678be78b3c366b403c24.pdf
 32. Abd I. Review article blastocystosis. *Al-Kindy College Medical Journal* [Internet]. 2019 [Citado 2021 Ago 8];15(1):1-5. Disponible en: <https://www.iasj.net/iasj/download/69eeaa23ce097d6a>
 33. Adao D, Rivera W. Recent advances in *Blastocystis* sp. research. *Sci Engg J* [Internet]. 2018 [Citado 2021 Ago 8];11(1):39-60. Disponible en: <http://philsciletters.net/2018/PSL%202018-vol11-no01-p39-60%20Adao%20and%20Rivera.pdf>
 34. Rajamanikam A, Hooi H, Kudva M, Samudi C, Kumar S. Resistance towards metronidazole in *Blastocystis* sp.: a pathogenic consequence. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 feb 22 [Citado 2021 Ago 8];14(2): e0212542. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0212542&type=printable>
 35. Batista L, Pérez J, Rosinach M, Gonzalo V, Sainz E, Loras C, et al. Escasa eficacia de metronidazol en la erradicación de *Blastocystis* hominis en pacientes sintomáticos: serie de casos y revisión sistemática de la literatura. *Gastroenterol y Hepatol* [Internet]. 2017 mar 06 [Citado 2021 Ago 8];40(6):381-87. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570516301820>
 36. Devera R, Amaya I, Blanco-Martínez Y. Prevalencia de parásitos intestinales en niños preescolares del municipio Angostura del Orinoco, estado Bolívar, Venezuela. 2016-2018. *Kasmera* [Internet]. 2020 nov 20 [Citado 2021 Ago 8];48(2):e48231681. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/31681/pdf>
 37. Requena I, Rihuana R, Amaya I, Blanco I, Devera R, Nastasi J. Manifestaciones dermatológicas en niños parasitados por *Blastocystis* spp., comunidad Canaguapana, municipio Sucre, estado Bolívar, Venezuela. *SABER UDO* [Internet]. 2019 ene [Citado 2021 Ago 8]; 31:158-64. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rodolfo-Devera/publication/344586378_DERMATOLOGICAL_MANIFESTATIONS_IN_PARASITIZED_CHILDREN_BY_Blastocystis_spp_COMMUNITY_CANAGUAPANA_SUCRE_MUNICIPALITY_BOLIVAR_STATE_VENEZUELA/links/5f81ee7d458515b7cf76fa10/DERMATOLOGICAL-MANIFESTATIONS-IN-PARASITIZED-CHILDREN-BY-Blastocystis-spp-COMMUNITY-CANAGUAPANA-SUCRE-MUNICIPALITY-BOLIVAR-STATE-VENEZUELA.pdf
 38. Devera R, Cova L, Zaghab M. Formas parasitarias de interés médico en muestras de lechugas comercializada en el municipio Caroní, estado Bolívar, Venezuela. *Revista Venezolana De Salud Pública* [Internet]. 2021 may 25 [Citado 2021 Ago 8]; 9(1):20-36. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/rvsp/article/view/3243/2012>
 39. Traviezo L, Rivero F, Pinto N. Parasitosis intestinal con predominio de flagelados comensales, en indígenas Waraos, estado Delta Amacuro, Venezuela. *Gac Med Bol* [Internet]. 2018 jun [Citado 2021 Ago 8];41(1):10-13. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v41n1/v41n1a3.pdf>
 40. Traviezo L, Alejos M, Antonini M, Escobar C, Pérez M, Pérez F, et al. Contaminación enteroparasitaria de moscas capturadas en el municipio Palavecino, estado Lara, Venezuela, 2017. *Rev Méd Urug* [Internet]. 2018 dic [Citado 2021 Ago 8];34(4):217-21. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902018000400070&lng=es
 41. Traviezo L, Villamediana C, Jaimés L. Frecuencia de contaminación por enteroparásitos en pasamanos de autobuses de Barquisimeto, Venezuela. *MedUNAB* [Internet]. 2020 nov 26 [Citado 2021 Ago 8]; 23(3): 434-440. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/3913/3349>