

## **Parasitosis debidas a protozoarios intestinales: una actualización sobre su abordaje y tratamiento farmacológico en Costa Rica**

### **Intestinal protozoa parasitosis: an update on its approach and pharmacological treatment in Costa Rica**

Alberto Solano-Barquero y Dennis León-Alán<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup>Departamento de Parasitología, Sección Helminología Médica, Universidad de Costa Rica.

Recibido el 12/12/2017

Aceptado el 18/03/2017

Correspondencia: alberto.solano@ucr.ac.cr

#### **Resumen**

En Costa Rica, las parasitosis intestinales son consideradas por muchos profesionales de la salud una causa de preocupación menor, aun cuando se carece de evidencia epidemiológica actualizada sobre estas. Es común, en nuestro país, encontrar cargas parasitarias mucho mayores a las supuestas para el promedio nacional, en comunidades que reúnen algunos factores de riesgo para parasitosis intestinales. Los efectos a corto y largo plazo de las parasitosis sobre el desarrollo físico y cognitivo en los niños están bien documentados, de ahí la importancia de dar un abordaje y tratamiento correctos y oportunos a las personas que las padecen, pero sobre todo, mejorar las condiciones que permitan prevenir la transmisión de estas infecciones. El objetivo de esta revisión es brindar información actualizada sobre el tratamiento de las parasitosis intestinales debidas a protozoarios más comunes en Costa Rica.

Palabras clave: Parásitos intestinales, diagnóstico, técnicas diagnósticas, amebiasis, giardiasis, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*, diagnóstico, abordaje, terapéutico, tratamiento, fármacos, farmacoterapia, antiparasitarios.

#### **Abstract**

It is widely accepted in Costa Rica that intestinal parasites are a minor source of concern, even though a sufficient state of knowledge about their epidemiology is lacking. It is frequent to find heavier parasitic loads in children than those expected in comparison with the national average in some communities with several risk factors for intestinal parasites. Short and long term effects of parasitic infections on children's growth and cognitive development are well documented. For that reason, a correct and timely approach and treatment must be offered to people infected with these parasites. Moreover, it is very important to develop the adequate conditions in order to prevent the transmission of these infections. In this paper, some actualized information on the correct approach and management of the most common intestinal protozoal parasites in Costa Rica is given, including the pharmacotherapy.

Key words: Intestinal parasites, diagnostic, techniques ,amoebiasis, giardiasis, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*, management, therapeutics, treatment, drugs, pharmacotherapy, antiprotozoal medication.

## Introducción

La percepción de que las parasitosis intestinales en el país son un tema superado ha contribuido a que se dé un abordaje y manejo no óptimos, tanto de los casos de parasitosis intestinales en sí, como de la vigilancia epidemiológica de las zonas en donde las probabilidades de altas incidencias y prevalencias de estas enfermedades son grandes. Parte de esa percepción puede provenir de la generalización realizada a partir de los resultados de la última encuesta nacional de nutrición 2008-2009<sup>(1)</sup>, la cual determinó una prevalencia baja de parasitosis intestinales debidas tanto a protozoarios como a helmintos<sup>(2, 3)</sup>. No obstante, esa baja prevalencia no parece coincidir con los datos observados al analizar muestras de comunidades vulnerables a las parasitosis intestinales, como lo son zonas fronterizas, territorios indígenas y zonas urbanas marginales. Los datos con los que se cuenta actualmente en cuanto a prevalencias de parasitosis intestinales en este tipo de comunidades provienen principalmente de los registros epidemiológicos de la Caja Costarricense del Seguro Social, muchos de los cuales se basan en impresiones diagnósticas y no en un diagnóstico de laboratorio. Otra parte proviene de los datos informalmente conocidos a través de los esfuerzos de diagnóstico parasitológico que se realiza mediante el Trabajo Comunal Universitario “Prevención y diagnóstico de parasitosis intestinales en comunidades vulnerables de Costa Rica”, de la Vicerrectoría de Acción Social de la Universidad de Costa Rica y la Facultad de Microbiología de esta universidad. Es bien conocido el efecto negativo de las parasitosis intestinales debidas a protozoarios y las complicaciones que de ellas derivan, principalmente en los niños, de ahí que algunas de ellas requieran de tratamiento oportuno y apropiado<sup>(4, 5, 6)</sup>. En la experiencia del proyecto “Prevención y diagnóstico de parasitosis intestinales en comunidades vulnerables de Costa Rica”, se ha detectado como parte de los problemas en el manejo de las parasitosis intestinales en estas comunidades, el uso incorrecto de los antiparasitarios, ya sea mediante la utilización de esquemas incorrectos o por la utilización del antiparasitario equivocado. Además, se ha observado la necesidad de conocer mejor algunos detalles de la biología de los parásitos protozoarios que son relevantes a la hora de tomar decisiones para el tratamiento de estas parasitosis. El objetivo de esta revisión es presentar una perspectiva actualizada del abordaje de los casos de parasitosis intestinales debidas a protozoarios más comunes en nuestro medio y su tratamiento farmacológico.

## Diagnóstico de protozoarios intestinales en Costa Rica

A pesar del desarrollo de novedosas técnicas que mejoran la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de protozoarios intestinales<sup>(7, 8, 9)</sup>, el análisis coproparasitológico (examen directo de heces) sigue siendo el más realizado en Costa Rica y gran parte del mundo, pues la relación costo-beneficio se inclina hacia el uso de este tipo de examen<sup>(10)</sup>. El frotis directo es un método con buena sensibilidad para el diagnóstico de las principales parasitosis intestinales debidas a los protozoarios más comunes en nuestra población<sup>(11)</sup>. A pesar de ser un examen de bajo costo y relativamente rápido de realizar, es frecuente en nuestro país que ante cuadros gastrointestinales que sugieran o requieran descartar una parasitosis intestinal, no se intente realizar el diagnóstico específico mediante este examen y se dé el tratamiento de manera

empírica, aún en escenarios donde se podría fácilmente realizar el esfuerzo de diagnóstico. Existen algunos detalles del examen directo de heces que es importante que los médicos conozcan. Por ejemplo, el frotis de heces mejora su sensibilidad si se realiza de manera seriada, es decir, realizar el análisis tres muestras en tres días no consecutivos, principalmente por la discontinuidad en el pasaje de quistes de *Entamoeba histolytica*, *E. dispar* y *Giardia intestinalis* por las heces<sup>(11)</sup>. Algunas especies de protozoarios no son fácilmente diagnosticables mediante el examen directo, en ocasiones, es necesario el uso de tinciones o técnicas de concentración para mejorar la sensibilidad diagnóstica, principalmente para la detección de *Cryptosporidium* spp. y *Cyclospora cayetanensis*, cuya posibilidad de diagnóstico mejora mediante el examen de un frotis de heces tratado con modificaciones de la tinción de Koster o de Ziehl-Neelsen<sup>(10)</sup>. Por lo tanto, es importante la comunicación entre el microbiólogo y el médico para aclarar estas dudas en el diagnóstico, así como el mejoramiento de la formación del médico en este tema específico.

### **Tratamiento de las parasitosis intestinales debidas a protozoarios**

En el cuadro 1 se detallan los esquemas actualizados y recomendados para el tratamiento de las parasitosis intestinales debidas a protozoarios intestinales más comunes en Costa Rica que pueden requerir tratamiento antiparasitario, según el agente etiológico<sup>(12, 13, 14, 15)</sup>.

#### **Amebiasis**

No todas las amebas deben tratarse, sin embargo, las infecciones por *Entamoeba histolytica*, debido al potencial invasor del parásito, sí se tratan de rutina. *E. histolytica* se suele encontrar en el colon. Allí puede provocar daños por sus actividades a nivel luminal (diarrea, dolor abdominal) o tisular (disentería amebiana); puede, eventualmente, alcanzar la circulación y llegar a órganos como hígado, pulmón y cerebro, donde puede provocar complicaciones graves<sup>(16)</sup>. Un número importante de infecciones por *E. histolytica/E. dispar* son asintomáticas<sup>(17)</sup>. La especie *E. dispar*, no patogénica, es indistinguible de *E. histolytica* mediante las técnicas clásicas de parasitología; se debe recurrir a técnicas costosas que no son accesibles como método diagnóstico de forma masiva<sup>(17)</sup>.

El metronidazol es la droga de elección para la disentería amebiana y otras complicaciones derivadas de la infección por *Entamoeba histolytica*. Se absorbe muy rápido después de su administración oral<sup>(18)</sup> por lo cual tiene poco efecto a nivel luminal. Es eficaz eliminando trofozoitos pero no tanto los quistes de *E. histolytica/E. dispar*, por lo que es muy útil en el tratamiento de las afecciones debidas a la forma tisular de la infección, pero no para la fase infectante, involucrada en la transmisión<sup>(17)</sup>. Dados los numerosos efectos secundarios del metronidazol y la importancia de disminuir las probabilidades de generar resistencia a esta droga, sería prudente considerar si realmente es necesario tratar con metronidazol a todos los pacientes con heces positivas por *Entamoeba histolytica/E. dispar*<sup>(19,20, 21)</sup>. En muchos casos asintomáticos o con pocos síntomas (quienes probablemente no tengan una afectación extraintestinal) la nitazoxanida<sup>(22, 23)</sup> o la paromomicina<sup>(24)</sup>, que tienen pocos efectos secundarios y tienen escasa absorción, han mostrado ser una opción eficaz, con tasas de curación que llegan a superar el 85%<sup>(22, 23, 24,25)</sup>. Se encuentra un buen sinergismo al usar la paromomicina una vez concluido el esquema con metronidazol para disminuir el estado portador y el potencial de transmisión<sup>(24, 25)</sup>. La quinfamida es otro fármaco que ha mostrado eficacia (tasas de curación que rondan entre el 75 y el 90%) en el tratamiento de la amebiasis por *E. histolytica/E. dispar*, con la ventaja de poder aplicarse en un esquema de dosis única

vía oral, igualmente es activa principalmente contra los trofozoitos y solo a nivel luminal. Los estudios con quinfamida han sido estudios con un diseño experimental que presenta riesgo de sesgo por lo que no es posible tomar sus conclusiones como recomendaciones de alto grado de certeza, aunque parece un fármaco promisorio y sería importante investigarlo con un mejor diseño experimental<sup>(26, 27, 28, 29)</sup>. La quinfamida no está disponible en el país, y tanto la paromomicina como la nitazoxanida solo están disponibles a nivel privado.

### ***Giardia intestinalis***

La *Giardia intestinalis* tiene una fase de trofozoito, móvil, que se divide rápidamente sobre las vellosidades del intestino delgado proximal, produciendo en algunos casos daño a las vellosidades intestinales y en ocasiones tapizando gran parte de la superficie de la mucosa intestinal; de esta forma disminuye la absorción de nutrientes. La infección puede transcurrir de manera asintomática (mayoría de los casos), en forma aguda con diarrea y otros síntomas digestivos, o comportarse como una diarrea persistente que alterna con periodos de estreñimiento y otros malestares abdominales crónicos<sup>(30)</sup>. En conjunto, *Cryptosporidium* sp. y *Giardia intestinalis* son responsables de más de tres cuartas partes de los brotes y epidemias de diarrea de etiología parasitaria relacionadas con agua contaminada alrededor del mundo<sup>(31)</sup>. La fase de quiste está implicada en la transmisión a través de la contaminación de fuentes de agua de consumo humano o alimentos que se contaminan con heces que contienen dichos quistes<sup>(31)</sup>. Se requiere tan poco como 10 a 25 quistes de este parásito para inducir una infección sintomática en una persona susceptible<sup>(32, 33)</sup>. La infección en algunos casos transcurre asintomática. Sería razonable valorar la necesidad real de tratamiento en personas adultas inmunocompetentes en quienes es posible brindar un seguimiento adecuado del paciente. Principalmente en niños pequeños, puede generar dolor abdominal, esteatorrea y un síndrome de mala absorción intestinal en el caso de las infecciones que no logran resolverse y se tornan crónicas<sup>(34)</sup>.

El tratamiento farmacológico de elección para las giardiasis en nuestro país es el metronidazol, que muestra ser más eficaz que los tratamientos alternativos<sup>(35, 36, 37)</sup>. La resistencia de *Giardia intestinalis* a metronidazol ha sido reportada en estudios en otras partes del mundo, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>(38, 39, 40)</sup>. En Costa Rica, no contamos con estudios que permitan conocer si existe resistencia de *Giardia intestinalis* al metronidazol. El albendazol es una droga tan efectiva como el metronidazol para la giardiasis; ambas son efectivas en más del 90% de los casos, con menos efectos adversos para el albendazol<sup>(41)</sup>. No obstante, el esquema del albendazol que debe utilizarse es de 400 mg por día, vía oral, durante 5 días consecutivos<sup>(37)</sup>. La tasa de cura con el uso de la nitazoxanida para la giardiasis en humanos es variable<sup>(22, 42, 43)</sup>.

### ***Blastocystis hominis* y otros comensales**

Por lo general, este protozooario es reportado únicamente cuando existen evidencias en el examen de heces de que el parásito está posiblemente relacionado con el cuadro clínico del paciente<sup>(44)</sup>. Existe una gran cantidad de grupos genotípicos de este parásito, y es probable que haya diferencias entre estos en su potencial patogénico<sup>(45)</sup>. Aunque no es clara siempre una relación causal entre *B. hominis* y enfermedad<sup>(44)</sup>, en los casos en que hay moderados a severos síntomas de infección intestinal probablemente causados por este protozooario, se

tiene como primera línea el metronidazol<sup>(46, 47)</sup>, en esquema como el mostrado en el cuadro 1, y como segunda línea se ha utilizado con éxito el trimetoprim con sulfametoxazol<sup>(48, 49)</sup>(cuadro 1). En casos sintomáticos por *Blastocystis hominis*, se han tenido buenos resultados con paromomicina<sup>(50)</sup> y nitazoxanida<sup>(51)</sup>, se ha visto, incluso, la paromomicina superior al metronidazol en algunos estudios<sup>(50)</sup>. Otras alternativas con resultados variables incluyen el uso de yodoquinol, ketoconazol, tinidazol, y el uso de probióticos como *Sacharommyces boulardii* (250 mg de concentrado de *S. boulardii* cada 12 horas vía oral por 10 días)<sup>(49, 52)</sup>. En el caso de *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nanay* otros comensales, la evidencia de que estos microorganismos se encuentren causando patología en el ser humano proviene en su mayoría de reportes de casos y pequeños estudios que no logran demostrar la relación de causalidad o que utilizan muy pocas muestras; y esta evidencia es aún menos clara para *B. hominis*<sup>(53, 54)</sup>. Es importante tener en cuenta que el hecho de encontrar estos comensales en las heces de una persona debe hacer pensar al clínico que la persona se ha encontrado expuesta a alimentos o aguas contaminadas con heces fecales; y esto, a su vez, incrementa las posibilidades de que la persona presente infección con virus y bacterias que pueden ser la causa real de los síntomas. En todo caso, son necesarios estudios mejor estructurados para poder probar la patogenicidad o no de cepas de estos microorganismos considerados comensales.

**Cuadro 1. Opciones de tratamiento farmacológico recomendadas para protozoarios intestinales más comunes en Costa Rica que requieren o pueden requerir tratamiento**

Parásito	Fármacos	Clasificación	Dosis pediátrica	Dosis adulto
<i>Entamoeba histolytica/ E. dispar</i>	<b>Metronidazol</b> (se puede dar paromomicina al concluir el metronidazol, para eliminar los quistes)	Primera línea	35 a 50 mg/kg por día, dividida en tres tomas o dosis PO por 5 a 10 días.	500 a 750 mg cada 8 horas PO por 5 a 10 días.
	<b>Paromomicina</b> (considerar como monoterapia en casos seleccionados)	Alternativa	25-35mg/kg por día, dividida en tres tomas o dosis PO por 5 a 10 días. Dar con comidas.	25-35mg/kg por día, dividida en tres tomas o dosis PO por 5 a 10 días. Dar con comidas.
	<b>Nitazoxanida<sup>a</sup></b>	Alternativa	100 mg cada 12 horas PO, por 3 días en niños de 12 a 47 meses, 200 mg cada 12 horas PO para niños de 4 a 11 años, ambos casos por 3 días.	500 mg cada 12 horas PO por tres días.

<i>Giardia intestinalis</i>	<b>Metronidazol</b>	Primera Línea	15 mg/kg dividida en tres tomas o dosis PO por 5 a 10 días. Máximo 750 mg por día.	250mg PO cada 8 horas por 5 a 10 días.
	<b>Nitazoxanida<sup>a</sup></b>	Alternativa	Niños de 12 a 47 meses de edad: dar 100 mg cada 12 horas PO por 3 días; niños de 4 a 11 años 200 mg cada 12 horas PO por 3 días	500 mg cada 12 horas PO por tres días.
Parásito	Fármacos	Clasificación	Dosis pediátrica	Dosis adulto
<i>Cryptosporidium</i> spp.	<b>Nitazoxanida<sup>a</sup></b>	Primera línea	Niños inmunocompetentes de 12 a 47 meses de edad: dar 100 mg cada 12 horas PO por 3 días; niños de 4 a 11 años 200 mg cada 12 horas PO por 3 días.	Adultos inmunocompetentes 500 mg cada 12 horas PO por tres días.
			<b>Metronidazol</b>	Primera línea
<i>Blastocystis hominis</i> (casos seleccionados en que se sospecha como agente causal de los síntomas)	<b>Trimetoprim sulfametoxazol</b>	Alternativa	6mg/kg (en términos de trimetoprim) cada día dividida en dos tomas o dosis PO por 7 días.	1 tableta de 160/800 mg cada 12 horas vía oral por 7 días.
	<b>Nitazoxanida<sup>a</sup></b>	Alternativa	Niños de 12 a 47 meses de edad: dar 100 mg cada 12 horas PO por 3 días; niños de 4 a 11 años 200 mg	500 mg cada 12 horas PO por 3 días.

			cada 12 horas PO por 3 días	
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<b>Trimetoprim-Sulfametoxazol</b>	Primera línea	Niños mayores de 2 meses, inmunocompetentes 8-10 mg/kg (en términos de trimetoprim) por día dividida en dos tomas o dosis PO por 7 a 10 días.	Personas inmunocompetentes, 1 tableta de 160/800 de TMP-SMX cada 12 horas vía oral por 7 a 10 días.

**Abreviaturas:** <sup>a</sup>Uso no aprobado por la FDA para esta indicación.

### *Cryptosporidium parvum*

Las especies de *Cryptosporidium* son parásitos apicomplejos formadores de esporas. El diagnóstico de bajo costo de la presencia de *Cryptosporidium* spp. en el intestino de personas se puede hacer mediante la realización de un frotis de heces con tinción de Ziehl-Nielsen o tinción de Koster, al detectar los ooquistes presentes en las heces; no obstante, estos métodos son poco sensibles y requieren de mayor trabajo en el laboratorio, y se realizan solo bajo sospecha de este tipo de infecciones<sup>(10, 55)</sup>. En personas inmunocomprometidas y en niños pequeños estas infecciones son, por lo general, muy sintomáticas, con presencia de diarreas persistentes y numerosos trastornos asociados<sup>(55)</sup>. Junto con *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. juega un papel muy importante como agentes etiológicos de muchos brotes de diarreas asociados a contaminación del agua y alimentos. El tratamiento de esta enfermedad puede ser complejo. La nitazoxanida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la criptosporidiasis en pacientes inmunocompetentes. Se tienen algunas experiencias con la nitazoxanida; a la dosis usual para este medicamento, utilizada sola o en combinación con azitromicina, los resultados han sido variables en pacientes inmunosupresos quienes son la población que normalmente presenta síntomas por la presencia de estos parásitos en su intestino<sup>(56, 57)</sup>. Aún en los pacientes inmunocompetentes, se plantea la necesidad de combinar la nitazoxanida con algún otro fármaco como la azitromicina o la paromomicina<sup>(58)</sup>. En pacientes inmunosupresos no hay evidencia suficiente de la efectividad de la nitazoxanida y azitromicina solas o en combinación; en esta población la terapia antirretroviral es fundamental, y se puede considerar el uso de nitazoxanida concomitantemente<sup>(59)</sup>. Con respecto a esta parasitosis en pacientes inmunocomprometidos, es prometedor el avance que hay en el desarrollo de inhibidores de kinasas tipo BKI (*bumped kinase inhibitors*), que parecen ser seguros y más eficaces, pero se encuentran aún en estudios preclínicos<sup>(60)</sup>.

### Conclusiones

Existen detalles en el diagnóstico y biología de los protozoarios intestinales que son importantes de comprender al momento de escoger un abordaje o terapia antiparasitaria. En

Costa Rica, se cuenta con un número limitado de fármacos antiparasitarios de uso contra los protozoarios intestinales; a pesar de ello, con frecuencia se utilizan mal. Es importante reforzar la capacitación del personal médico en el abordaje y tratamiento de los protozoarios intestinales, pues en muchas comunidades vulnerables, estos son muy prevalentes. Así mismo, es urgente mejorar los sistemas de información epidemiológica sobre parasitosis en el país, para así tener una mejor idea de las prevalencias e intensidades de infección por parásitos intestinales en cada región, lo cual es un dato importante para poder realizar un seguimiento de la efectividad de los fármacos antiparasitarios con que cuenta el país y detectar el posible surgimiento de resistencia a estos. Con este tipo de información, también será posible crear protocolos más apropiados para tratar las parasitosis intestinales; además, de que se podría justificar eventualmente la adquisición de nuevos fármacos antiparasitarios. Finalmente, es fundamental que nuestros centros de investigación se interesen por el desarrollo de nuevas terapias antiparasitarias.

## Referencias

1. Ministerio de Salud de Costa Rica, INCIENSA. CCSS, INEC, ICD. (2012). Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009. Fascículo 5: Parásitos Intestinales“. San José, Ministerio de Salud.
2. Abrahams-Sandí E, Solano M y Rodríguez B (2005). Prevalencia de parásitos intestinales en escolares de Limón Centro. Costa Rica. *Revista Costarricense De Ciencias Médicas*.**26**, 33-38.
3. Cerdas C, Araya E, y Coto S. (2003). Parásitos intestinales en la escuela 15 de agosto, Tirrases de Curridabat, Costa Rica, mayo-junio de 2002. *Revista Costarricense De Ciencias Médicas*.**24**, 127-133.
4. Lazarte CE, Soto A, Alvarez L, Bergenståhl B, Medrano N y Granfeldt Y. (2015). Nutritional status of children with intestinal parasites from a tropical area of Bolivia, emphasis on zinc and iron status. *Food and Nutrition Sciences*.**6**, 399-411.
5. Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR, Oriá MO y Lima AA. (2008). Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutrition reviews*.**66**, 487-505.
6. Kvalsvig J. (2003). Parasites, nutrition, child development and public policy. World Health Organization.
7. McHardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, Couturier MR y Humphries RM. (2014). Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *Journal of clinical microbiology*. **52**, 712-720.
8. Morgan, FU, PallantL, Dwyer BW, Forbes DA, Rich G y Thompson RCA. (1998). Comparison of PCR and microscopy for detection of *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens: clinical trial. *Journal of Clinical Microbiology*.**36**, 995-998.

9. Spadafora LJ, Kearney MR, Siddique A, Ali IK, Gilchrist CA, Arju T, Hoffstrom B, Nguyen FK, Petri WA, Haque R y Cangelosi GA. (2016). Species-specific immunodetection of an *Entamoeba histolytica* cyst wall protein. *PLoS neglected tropical diseases*.**10**, e0004697.
10. Castro-Castillo A y Guerrero-Bermúdez OM. (2004). Técnicas de diagnóstico parasitológico. Editorial de la Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
11. Hiatt RA, Markell EK y Ng E. (1995). How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *The American journal of tropical medicine and hygiene***53**, 36-39.
12. Brunton L y Chabner B. (2011). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical.
13. Robertson DB, Maibach, HI, Katzung, B y Trevor A. (2015). Basic and Clinical Pharmacology. Nueva York: Mc Graw-Hill.
14. Mehta PN. (2013). Drugs for intestinal helminths. *Pediatric Infectious Disease*. **5**, 22-25.
15. Kappagoda S, Singh U y Blackburn BG. (2011). Antiparasitic therapy. *Mayo Clinic Proceedings*.**86**, 561-583.
16. Nowak P, Mastalska K y Loster J. (2015). *Entamoeba histolytica*: Pathogenic Protozoan of the Large intestine in Humans. *J Clin Microbiol Biochem Technol*.**1**, 10-17.
17. Nair GV y Variyam EP. (2014). Non invasive intestinal amebiasis: *Entamoeba histolytica* colonization without invasion. *Current opinion in infectious diseases*.**27**, 465-469.
18. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE y Lacy MK. (1999). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clinical pharmacokinetics*.**36**, 353-373.
19. Blessmann J, Ali IKM, Nu PAT, Dinh BT, Viet TQN, Le Van A, Graham-Clark G y Tannich E. (2003). Longitudinal study of intestinal *Entamoeba histolytica* infections in asymptomatic adult carriers. *Journal of clinical microbiology*.**41**, 4745-4750.
20. Blessmann J y Tannich E. (2002). Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *New England Journal of Medicine*.**347**, 1384-1384.
21. Gathiram V y Jackson TFH. (1987). A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S. Afr. Med. J.* **72**, 669-672.
22. Speich B, Marti H, Ame SM, Ali SM, Bogoch II, Utzinger J, Albonico M y Keiser J. (2013). Prevalence of intestinal protozoa infection among school-aged children on Pemba

Island, Tanzania, and effect of single-dose albendazole, nitazoxanide and albendazole-nitazoxanide. *Parasites & vectors*.**6**, 3.

23. Rossignol JF, Ayoub A y Ayers MS. (2001). Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *Journal of Infectious Diseases*.**184**, 381-384.

24. Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H y Kimura M. (2013). Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. *Parasitology international*.**62**, 497-501.

25. Ali AA, Abdelrahim, ME, Elmoslamy NA, Said AS y Meabed MH. (2014). Comparison between Nitazoxanide and Metronidazole in the Treatment of Protozoal Diarrhea in Children. *Medicine Science*.**3**, 1162-1173.

26. Padilla-Raygoza N, Díaz R y Muñoz M. (2000). Efficacy and safety of quinifamide versus secnidazole in the management of amoebic non-dysenteric colitis in children. *Clinical drug investigation*.**20**, 89-93.

27. Padilla-Raygoza N, Alarcón-Ginori A, Figueroa-Ferrari RC y Muñoz-Rodríguez M. (1998). Comparación del efecto de la quinifamida y de la nitazoxanida en el tratamiento de la amibiasis intestinal no disintérica, en niños. *Revista Mexicana de Pediatría*. **65**, 196-199

28. Davila-Gutierrez CE, Vasquez C, Trujillo-Hernandez B y Huerta M. (2002). Nitazoxanide compared with quinifamide and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. *The American journal of tropical medicine and hygiene*.**66**, 251-254.

29. Romero-Cabello R, Robert-Guerrero L, Martínez-Barbabosa I, Vázquez-Tsuji O, Ruiz Sánchez D, Tay-Zavala J y Calderón-Romero L. (2005). Evaluation of the efficacy And security of quinifamide administered in a single dose of 300 mg in adult patients with intestinal amebiasis. *Par. Lat*.**60**, 57-60.

30. Schmidt GD y Roberts LS. (2013). Foundations of parasitology. Nueva York: McGraw-Hill.

31. Efstratiou A, Ongerth JE Y Karanis P. (2017). Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks-An update 2011–2016. *Water Research*.**114**, 14-22.

32. Nash TE, Herrington DA, Losonsky GA Y Levine MM. (1987). Experimental human infections with *Giardia lamblia*. *Journal of Infectious Diseases*.**156**, 974-984.

33. Rendtorff RC. (1954). The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules. *American Journal of Hygiene*.**59**, 209-20.

34. Erlandsen SL y Meyer EA.(Eds.). (2013). *Giardia and giardiasis: biology, pathogenesis, and epidemiology*. Springer Science & Business Media.
35. Pasupuleti V, Escobedo AA, Deshpande A, Thota P, Roman Y y Hernandez AV. (2014). Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* **8**, e2733.
36. Mejia R. (2016). Current Treatment Options for Giardiasis and Cryptosporidiosis. *Current Tropical Medicine Reports.***3**, 115-118.
37. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP.(2012).Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.doi: 10.1002/14651858.CD007787.pub2.
38. Ansell BR, McConville MJ, Ma'ayeh SY, Dagley MJ, Gasser RB, Svärd SG y Jex AR. (2015). Drug resistance in *Giardia duodenalis*. *Biotechnology advances.***33**, 888-901.
39. Upcroft JA y Upcroft P (1993) Drug resistance and *Giardia*. *Parasitol Today.***9**, 187–190.
40. Meltzer E, Lachish T y Schwartz E. (2014). Treatment of giardiasis after nonresponse to nitroimidazole. *Emerging infectious diseases.***20**, 1742.
41. Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA y Singer SM. (2010). A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS neglected tropical diseases.* **4**, e682.
42. Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne NL y Favennec L. (2001). Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Alimentary pharmacology & therapeutics.***15**, 1409-1415.
43. Escobedo AA, Alvarez G, González ME, Almirall P, Cañete R, Cimerman S y Pérez R. (2008). The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology.***102**, 199-207.
44. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM y Tanowitz HB. (2011). *Blastocystis*: to treat or not to treat. *Clinical infectious diseases*.doi.org/10.1093/cid/cir810.
45. Mohamed AA, Zaghlool DA, EL-Malky MA, El-Bali MA, Abdel-Fatah MA, Mowafy NM, Zaghlool DA, Bakri RA y Al-Harhi, S. A. (2017). Subtyping of *Blastocystis sp.* isolated from symptomatic and asymptomatic individuals in Makkah, Saudi Arabia. *Parasites & vectors.***10**, 174.
46. Nigro L, Larocca L, Massarelli L, Patamia I, Minniti S, Palermo F y Cacopardo B. (2003). A placebo-controlled treatment trial of *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. *Journal of travel medicine.***10**, 128-130.

47. Moghaddam DD, Ghadirian E y Azami M. (2005). *Blastocystis hominis* and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Parasitology research*.**96**, 273-275.
48. Ok UZ, Girginkardeşler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioğlu AA. (1999). Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol*. **94**, 3245-7.
49. Sekar, U y Shanthi, M. (2013). *Blastocystis hominis*: treatment and controversies. *Tropical Parasitology*. **3**: 35-39.
50. Van Hellemond JJ, Molhoek, N, Koelewijn R, Wismans PJ y Van Genderen, P. J. (2013). Is paromomycin the drug of choice for eradication of *Blastocystis* in adults? *Journ. Inf. Chem*.**19**, 545-548.
51. Rossignol JF, Kabil SM, Said M, Samir H y Younis AM. (2005). Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with *Blastocystis hominis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.**3**, 987-991.
52. Dinleyici EC, Eren M, Dogan N, Reyhanioglu S, Yargic ZA y Vandenplas Y. (2011). Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* or metronidazole in symptomatic children with *Blastocystis hominis* infection. *Parasitology research*.**108**, 541-545.
53. Poulsen CS y Stensvold CR. (2016). Systematic review on *Endolimax nana*: A less well studied intestinal ameba. *Tropical parasitology*.**6**, 8-29.
54. Graczyk TK, Shiff CK, Tamang L, Munsaka F, Beitin AM y Moss WJ. (2005). The association of *Blastocystis hominis* and *Endolimax nana* with diarrheal stools in Zambian school-age children. *Parasitology Research*.**1**, 38-43.
55. Shirley DAT, Moonah SN y Kotloff KL.(2012). Burden of disease from cryptosporidiosis. *Current opinion in infectious diseases*.**25**, 555-563.
56. Rossignol JF. (2006). Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*.**24**, 887-894.
57. Florescu DF Y Sandkovsky U. (2016). *Cryptosporidium* infection in solid organ transplantation. *World Journal of Transplantation*.**6**, 460-471.
58. Ali S y Kumar S. (2015). Treatment Outcomes with Nitazoxanide in Immunocompetent Adults Naive Patients with Cryptosporidiosis; Do We Need Combination Therapy with Paromomycin or Azithromycin? *Tropical Medicine & Surgery*.**3**, doi:10.4172/2329-9088.1000198.

59. Abubakar II, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR y Usman N. (2007). Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *The Cochrane Library*. DOI: 10.1002/14651858.CD004932.pub2.

60. Hulverson MA, Choi R, Arnold SL, Schaefer DA, Hemphill A, McCloskey MC, Betzer DP, Müller J, VidadalaRSR, Whitman GR, Rivas KL, Barret LK, Hackman RC, Love MS, McNamara CW, Shaughnessy TK, Kondratiuk A, Kurnik M, Banfor PN, Lynch JJ, Freiberg GM, Kempf DJ, Maly DJ, Riggs MW, Kayode KO y Van Voorhis WC. (2017). Advances in bumped kinase inhibitors for human and animal therapy for cryptosporidiosis. *International journal for parasitology*. 47, 753-763.