

***Cryptosporidium* spp: UN PARÁSITO EMERGENTE ASOCIADO A DIARREA**

CONSUELO ROJAS CRUZ, Bact., MSc.¹

RESUMEN

La criptosporidiosis humana es causada principalmente por *Cryptosporidium parvum* y *C. hominis*, coccidios emergentes asociados a diarrea en inmunodeficientes, niños e inmunocompetentes. Se sugiere que es una zoonosis transmitida por vía fecal-oral, pero se han reportado casos de transmisión nosocomial, brotes en guarderías y por consumo de agua. Su diagnóstico debe ser considerado en pacientes con diarrea persistente, especialmente inmunocomprometidos. La detección de ooquistes se realiza en las heces del paciente por coloración ácido alcohol resistente durante el período de sintomatología, aunque pueden aparecer en forma esporádica después de la resolución del cuadro. Si se sospecha infección extraintestinal, pueden buscarse ooquistes en bilis, lavados gástricos y en muestras respiratorias. Existen métodos de detección de antígenos por inmunofluorescencia en heces, hemaglutinación y ELISA; también mediante técnicas moleculares se ha conseguido diferenciar las diferentes especies y genotipos de *Cryptosporidium*, incluidos algunas zoonóticas, lo cual es importante en la caracterización de brotes.

Palabras claves: *Cryptosporidium* sp.
Cryptosporidiosis, *Diarrhea*, *Emergente*

INTRODUCCIÓN

La criptosporidiosis es causada por *Cryptosporidium* spp., que es de los coccidios asociados a diarrea, el que ha sido más estudiado, es un parásito intracelular del phylum Apicomplexa, clase Sporozoa, subclase Coccidiasina, orden Eucoccidiida, suborden Eimeriina y familia y clasificada como emergente por los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de los Estados Unidos. Se han descrito 20 especies dentro del género *Cryptosporidium* en animales hospederos, pero no ha sido establecida la validez de ellas, puesto que estudios de transmisión cruzada, demuestran que algunos aislados de *Cryptosporidium* son infectivos para varias especies animales. Sólo se acepta menos de una

SUMMARY

Most of the cases of human Cryptosporidiosis are caused by *Cryptosporidium parvum* and *C. hominis*, emergent coccidia associated with diarrhea in children and immunodeficient and immunocompetent adults. It has been suggested that this zoonosis is transmitted by the fecal-oral route, but nosocomial transmission, outbreaks in nurseries and water consumption cases have been reported. The diagnosis must be considered in patients with persistent diarrhea, especially in those immunocompromised. Oocyst detection is performed in the stool of symptomatic patients using acid-resistant stain, but can they appear sporadically after clinical improvement. If extraintestinal infection is suspected oocysts can be detected in bile, gastric lavage and respiratory samples. Antigen detection tests include immunofluorescence, hemagglutination and ELISA. Molecular techniques has been useful in distinguishing the different genotypes and species of *Cryptosporidium*, including some zoonotic, which is important in outbreaks characterization.

Key words: *Cryptosporidium* sp. *Cryptosporidiosis*, *Diarrhea*, *Emerging*

decena especies (*C. parvum*, *C. wrairi*, *C. felis*, y *C. muris* en mamíferos; *C. baileyi* y *C. meleagridis* en pájaros; *C. serpentis* en reptiles y *C. nasorum* en peces) son consideradas por muchos investigadores como especies validas de *Cryptosporidium*.

Las dos especies de *Cryptosporidium* que infecta a humanos son *Cryptosporidium parvum*, para mamíferos incluyendo humanos, y *Cryptosporidium hominis*, principalmente humanos. Se sugiere que la criptosporidiosis es una zoonosis, de hospedero no específico, transmitida por vía fecal-oral, se han reportado casos de transmisión nosocomial, brotes en guarderías y por consumo de agua. *Cryptosporidium* spp. invade y se replica dentro de las microvellosidades de las células epiteliales que recubren el tracto digestivo de los vertebrados y puede colonizar incluso el tracto respiratorio, la mucosa gástrica y las vías biliares. En pacientes inmunocomprometidos ocasiona enteritis severa y colecistitis, especialmente en

¹Bacterióloga. Profesora. Universidad del Valle. Cali, Colombia

aquellos con SIDA, diarrea autolimitada en el huésped inmunocompetente.

En 1976 se describieron los primeros casos de criptosporidiosis humana, en una paciente inmunocomprometida de tres años de edad, quien presentaba enterocolitis, y en un paciente inmunosuprimido con diarrea acuosa severa. Al inicio de la década de los ochenta fueron reportados en la literatura menos de diez casos de criptosporidiosis en humanos. Con la aparición de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), *Cryptosporidium* spp. se ha reconocido como causa de diarrea en individuos con inmunodeficiencias, en niños y adultos inmunocompetentes. Es más común en la población de niños que en adultos, especialmente entre los 6 y 24 meses de edad, se ha estimado que los grupos de mayor riesgo están en los individuos que tienen contacto estrecho con animales, granjeros, viajeros a países no desarrollados, para los que se considera que los alimentos y el agua pueden ser las vías de transmisión del parásito, y personal hospitalario.

MORFOLOGÍA, BIOLOGÍA Y CICLO DE VIDA

La forma infectiva y de diagnóstico es el ooquiste, en materias fecales observadas en fresco, se ven como cuerpos esféricos o elípticos, refringentes y muy pequeños que no permiten hacer el diagnóstico por lo que se requiere hacer coloraciones especiales como técnica modificada de ácido-resistencia o Kinyoun, métodos de Giemsa o nuevos métodos de inmunoensayos. A la coloración se observan cuerpos esféricos, de 4 μm a 6 μm , rojos o rosados o transparentes porque toman el colorante de manera no homogénea, de pared gruesa, con cuatro esporozoitos desnudos, una vacuola y un cuerpo residual. En las células epiteliales del intestino presentan un tamaño entre 2 μm y 6 μm y se encuentran localizados en vacuolas parasitóforas. Tienen ocho cromosomas de tamaños moleculares semejantes y presenta uno de los genomas más pequeños de los organismos unicelulares eucarióticos.

Los merozoitos y los esporozoitos son las formas invasivas, presentan un complejo apical (micronemas, conoide, roptrias y anillo polar), que permite la penetración a la célula blanco, además poseen núcleo, aparato de Golgi y retículo endoplasmático. En su ciclo biológico presenta los estadios de trofozoito,

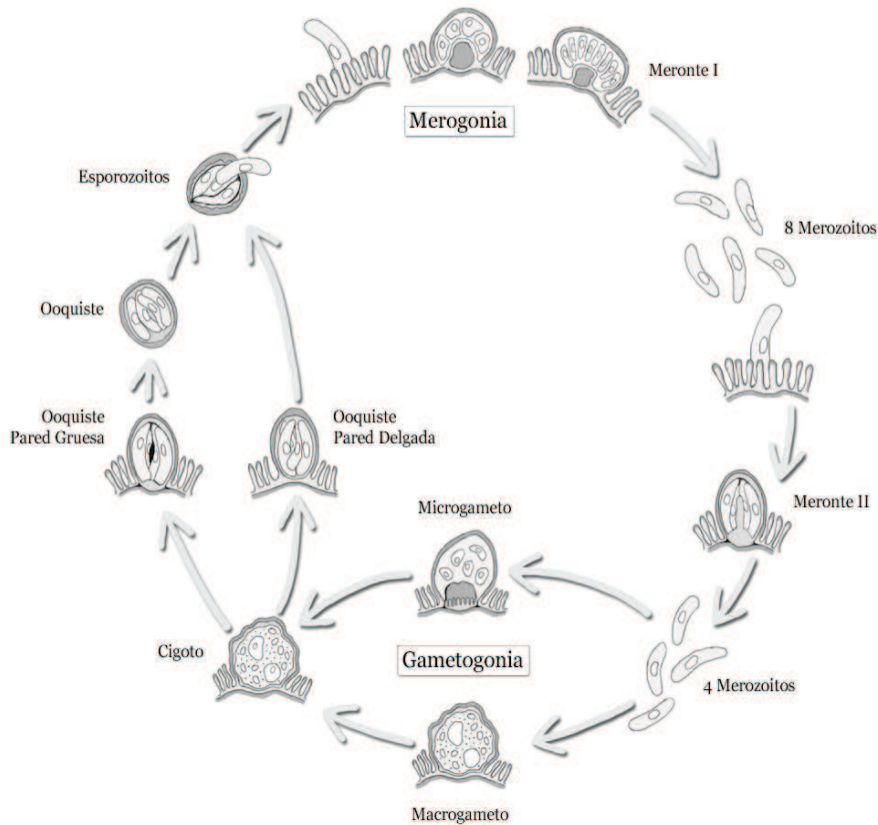
esquizontes (reproducción asexual) y gametos femenino y masculino (reproducción sexual).

***Cryptosporidium* spp.** Es un parásito monoxeno, cuyo período prepatente, desde el tiempo de la ingestión de ooquistes infectivos hasta completar el ciclo de desarrollo de ooquistes en el humano, es aproximadamente de 4 a 22 días, confiriéndose un período promedio de incubación entre 2 a 14 días. El período de excreción de ooquistes puede tener un rango de 1 a 20 días. Los ooquistes contienen 4 esporozoitos y son excretados por los hospedadores infectados a través de las heces y otras rutas posibles como son las secreciones respiratorias. Al ser ingeridos los oosquistes, se produce el desenquistamiento en el conducto gastrointestinal del huésped, se liberan los esporozoitos, se adhieren a la superficie de la microvellosidad del intestino delgado y entran al enterocito, en estas células el parásito presenta la multiplicación asexual (esquizogonia o merogonia) y posteriormente la multiplicación sexual (gametogonia) produciendo ooquistes que son infectivos al ser excretados. Los ooquistes pueden sobrevivir en el ambiente por largos períodos de tiempo y a temperaturas de 20°C a -30°C. (figura 1). El desenquistamiento espontáneo, en ausencia de sustancias reductoras, explica las infecciones pulmonares.

ASPECTOS PATOLÓGICOS

Histológicamente, las lesiones intestinales por *Cryptosporidium* spp. son inespecíficas y se caracterizan por atrofia, que puede variar de leve a moderada, de las vellosidades intestinales y aumento en el diámetro de las criptas, estos cambios se dan por las interacciones iniciales entre el parásito y el hospedero y varían de acuerdo a la carga parasitaria en el intestino. Hay también un infiltrado de células mononucleares desde la mucosa intestinal hasta la lámina propia. La localización predominante en el yeyuno y el íleon causa un desbalance electrolítico, provocando diarrea acuosa con síndrome de mala absorción en pacientes inmunocomprometidos, para la cual se sugiere un mecanismo de tipo secretor. Se ha postulado que el parásito interfiere con la absorción de nutrientes a consecuencia de su acción destructiva sobre la vellosidad intestinal. Se ha descrito alteración de la absorción de vitamina B12 y D-xilosa y un aumento de la permeabilidad a macromoléculas. En

Cryptosporidium spp



humanos, *Cryptosporidium* spp. se ha encontrado en farínge, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, apéndice, colon, recto, tracto biliar, siendo el yeyuno el sitio más afectado.

Los hallazgos patológicos de la criptosporidiosis biliar basados en casos informados de pacientes con SIDA; *Cryptosporidium* spp. invade las células del epitelio biliar por la superficie luminal de la membrana plasmática y realiza en ella ambos ciclos causando efectos citopáticos y apoptosis. Los parásitos se encuentran adheridos al epitelio de los conductos biliares, observándose edema, infiltración linfocítica y destrucción de la mucosa subyacente. Esta patología no ha sido informada en pacientes inmunocompetentes con criptosporidiosis. En biopsia pulmonar se ha encontrado neumonitis intersticial y trofozoitos de *Cryptosporidium* spp. en el exudado inflamatorio alveolar teñido.

La criptosporidiosis invasiva se da en presencia de inmunodeficiencia severa, se ha planteado que el

protozooario alcanza la vesícula biliar, ductos biliares intrahepáticos y ductos pancreáticos desde el intestino delgado a través de la vía biliar.

ASPECTOS CLÍNICOS

Clínicamente, la infección por *Cryptosporidium* spp. se puede manifestar de forma diferente en huéspedes inmunocompetentes y en inmunocomprometidos, por lo tanto la severidad de la enfermedad se determina por el estado inmunológico del paciente, la edad y el genotipo zoonótico.

En pacientes inmunocompetentes, los síntomas intestinales pueden estar ausentes o iniciarse en un período que varía entre 3 a 12 días después de la infección, generalmente tienen una duración de 5 a 10 días pero pueden durar hasta 30 días. La excreción de oocistos se presenta desde el primero hasta el décimo octavo día y la sintomatología varía desde una sensación de indigestión hasta un cuadro de enteritis

con diarrea acuosa, aguda a crónica. La diarrea puede ser disintérica y puede estar acompañada de moco pero sin sangre ni leucocitos; se presentan entre 5 y 10 deposiciones diarias que pueden ser seguidas de un período de estreñimiento. Se pueden presentar otros síntomas como fiebre de baja intensidad, anorexia, en raras ocasiones náuseas y vómito, pérdida de peso especialmente en personas desnutridas o deshidratadas.

En individuos inmunocomprometidos los síntomas se presentan de manera insidiosa y aumentan en gravedad conforme la función inmune del paciente se va deteriorando progresivamente. Los pacientes presentan diarreas más severas con pérdida de grandes cantidades de líquido, que pueden ir de 1 a 25 litros al día, y con una duración de 2 semanas hasta años y con pérdida de peso. En estos pacientes, el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho debe hacer sospechar colecistitis o colangitis, que se presentan hasta en el 10% de estos casos. También se han informado, pancreatitis y apendicitis asociados a *Cryptosporidium* spp. Los pacientes con defectos de la inmunidad humoral y celular pueden desarrollar diarrea con pérdidas importantes de agua y nutrientes asociados a malabsorción intestinal. En pacientes con SIDA, las pérdidas de agua pueden ser masivas, semejantes a las observados en individuos infectados con *Vibrio cholerae*.

Otros síntomas incluyen náuseas, vómito, dolor abdominal tipo calambre, fiebre de baja intensidad, anorexia, pérdida de peso, deshidratación severa y desequilibrio hidroelectrolítico; ocasionalmente los pacientes presentan tenesmo, cefalea intermitente, sangre oculta en heces, linfadenopatía y desnutrición severa.

Algunos pacientes tienen períodos asintomáticos, pero generalmente son breves, no hay recuperación plena del paciente y hasta el momento no existe un tratamiento efectivo. Por lo cual los síntomas generalmente persisten hasta que ocurre la muerte, debida a otras infecciones oportunistas o neoplasias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de criptosporiosis debe ser considerado en todos los pacientes que presenten diarrea persistente, especialmente si son inmunocomprometidos. El método más útil para el diagnóstico de las formas intracelulares del parásito se realiza mediante el estudio de biopsias intestinales, estas muestran los estadios parasitarios que

atacan la superficie de las células epiteliales, la mayoría son basófilos y se tiñen bien con hematoxilina-eosina o con tinción de Giemsa, se puede observar la atrofia de las vellosidades, la hiperplasia de las criptas intestinales y la localización de los diferentes estadios del parásito. La detección de ooquistes se realiza en las heces del paciente y su excreción coincide con los síntomas clínicos, aunque pueden aparecer en forma esporádica después de la resolución de los síntomas.

En heces, los métodos de diagnóstico más usados son el Kinyoun modificado y el Ziehl - Neelsen. Con estas tinciones, los ooquistes de *Cryptosporidium* spp. se observan ácido resistentes (de color rojo). La sensibilidad en el diagnóstico se aumenta utilizando muestras seriadas. Entre los métodos de concentración más utilizados están: Sheather (con sacarosa), Faust (flotación con sulfato de zinc) y Ritchie (centrifugación con formol-éter); debe tenerse cuidado durante el procedimiento de concentración para evitar la aerolización de los parásitos. Si se sospecha infección extraintestinal, pueden buscarse ooquistes en bilis, lavados gástricos o en muestras respiratorias.

Existen métodos de detección de antígenos en heces por inmunofluorescencia, hemaglutinación y ELISA que muestran buenos resultados, incluso superiores a los métodos tradicionales. También existen técnicas de inmunofluorescencia para la detección conjunta de *Cryptosporidium* spp. y *Giardia duodenalis*.

Se han descrito métodos de amplificación, basados en PCR, con la utilización de cebadores específicos para *Cryptosporidium*, se logra una alta sensibilidad y especificidad en la detección de este parásito en muestras clínicas y ambientales. También mediante técnicas de biología molecular se ha conseguido diferenciar las diferentes especies y genotipos de *Cryptosporidium*, lo cual es importante en las situaciones de brotes.

Actualmente los estudios sobre criptosporiosis están dirigidos al reconocimiento de las distintas fuentes de infección, los factores de riesgo, la caracterización ecológica del parásito, identificación de las vías metabólicas indispensables para los desarrollos terapéuticos contra el parásito y el estudio de la respuesta inmune en los procesos patológicos. Actualmente los estudios moleculares han permitido la secuenciación del genoma de *C. parvum*, *C. hominis* y *C. muris*.

No existe aún una droga determinada como tratamiento específico contra la criptosporidiosis, son considerados recomendables pero no curativos.

REFERENCIAS

1. Arango M, Rodriguez D, Prada N. Frecuencia de *Cryptosporidium* spp en materia fecal de niños entre un mes y trece años en un Hospital local colombiano. *Colomb Med* 2006; 37:121-125
2. Ballal M, Prabhu T, Chandran A, Shivananda PG. *Cryptosporidium* and *Isospora belli* diarrhoea in immunocompromised hosts. *Indian J Cancer* 1999; 6: 38-42
3. Botero D, Restrepo M. Otros protozoos intestinales. En: Botero D, Restrepo M, editores. *Parasitosis humanas*. Quinta edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas 2012: 98-113
4. Carreño M, Velasco CA, Rueda E. Prevalencia de *Cryptosporidium* spp en niños menores de 13 años con afecciones oncológicas. *Colomb Med* 2005. 36 (Supl 1): 6-9
5. Chen XM, Keithly J, Paya C, Larusso N. *Cryptosporidiosis*. *N Engl J Med* 2002; 346:1723-1731
6. Del Coco VF, Córdoba MA, Basualdo JA. *Cryptosporidiosis*: una zoonosis emergente. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 185-196
7. Dillingham R, Alado L, Guerrant R. *Cryptosporidiosis*: epidemiology and impact. *Microbes Infec* 2002; 4:1059-1066
8. Fayer R. *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite. *Vet Parasitol* 2004; 126:37-56
9. Lujan N, Garbossa G. *Cryptosporidium*: cien años después. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42: 195-201
10. Ming Chen X, Keithly J, Paya C, Larusso N. *Cryptosporidiosis*. *N Engl J Med* 2002; 346: 1723-1731
11. Mosier DA, Oberst RD. *Cryptosporidiosis*: A global challenge. *Ann New York Acad Scien* 2000; 916:102-111
12. Newman RD, Sears C, Moore S, Nataro J. Longitudinal study of *Cryptosporidium* infection in children in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 1999; 180:167-185
13. Pollok R. *Cryptosporidiosis* and *microsporidiosis*. *Gut* 2001; 49: 457
14. Quesada L. Key aspects of coccidia associated with diarrhea in HIV patients. *Acta Med Costarric* 2012; 54: 139-145
15. Tyzzer E. A Sporozoon found in the peptic glands of the common mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 1907; 5:12-13
16. Velasco CA, Sarmiento I, Calderon J, Fonseca RA, Castro P, Carreño M. Prevalence of *criptosporidiosis* in children younger than 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 437-438
17. Vergara C, Nuñez S, Freire F, Ares E. La *criptosporidiosis* en la región andina de Colombia: seroprevalencia y reconocimiento de antígenos. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2000; 8: 373-379
18. Xiao L, Fayer R, Ryan U, Upton S. *Cryptosporidium* Taxonomy: Recent Advances and Implications for Public Health. *J Clin Microbiol* 2004; 17: 72-97
19. Xiao L. Overview of *Cryptosporidium* Presentations at the 10th International Workshops on Opportunistic Protists 2009
20. Yoseph O, Aldo L, Guerrant R. *Cryptosporidiosis*. En: Guerrant R, Walter D, Weller P, editors. *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practice*. Second edition. Publisher Curchill Livigstone: Washington 2005: 1936