



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Grado en Medicina
Trabajo Fin de Grado

**EN BUSCA DE UNA POSIBLE ETIOLOGÍA DE LA DIARREA
CRÓNICA: EL PAPEL DE LOS PROTOZOOS INTESTINALES**

**In search of a possible etiology of chronic diarrhea: the role of
intestinal protozoa**

Autora: Belén María Lambán Per

Directora: María Pilar Goñi Cepero

Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública

Área de Parasitología

Curso académico 2021-2022

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
Abreviaturas.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Diagnóstico diferencial	6
2.2 Diarrea infecciosa	8
2.3 Parásitos intestinales.....	8
2.4 Manejo de la diarrea crónica.....	10
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
5.1 Revisión bibliográfica.....	12
5.2 Protozoos intestinales y diarrea crónica	12
5.3 Epidemiología en Europa y España	13
5.4 Técnicas diagnósticas	18
5.5 Patogenia de las protozoosis intestinales	20
5.6 Síndrome de intestino irritable post infeccioso	20
5.7 Protozoos intestinales	21
<i>Giardia</i>	21
<i>Cryptosporidium</i>	25
Amebas	28
<i>Blastocystis</i>	32
<i>Dientamoeba fragilis</i>	34
6. CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	42
Anexo 1.....	42
Anexo 2.....	43

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La diarrea crónica es aquella que tiene una duración superior a cuatro semanas. Es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población mundial, afectando especialmente a niños en áreas con una situación higiénico-sanitaria deficiente. En países de alta renta también supone un detrimento en la calidad de vida de aquellos que padecen esta enfermedad. Los parásitos podrían ser una causa importante de diarrea crónica, especialmente los protozoos intestinales. En España y Europa los datos epidemiológicos recogidos en los últimos cinco años ponen en evidencia un aumento en la prevalencia de los mismos. La mayoría de infecciones por estos protozoos son asintomáticas y cuando las personas presentan síntomas, estos se manifiestan de forma inespecífica, dificultando el diagnóstico. Diversos estudios demuestran que los protozoos pueden imitar enfermedades gastrointestinales como el síndrome de intestino irritable o la enfermedad inflamatoria intestinal que, acompañado de la falta de sospecha, produce retrasos en el diagnóstico y el consecuente tratamiento. En este estudio se realiza una revisión narrativa de la información relativa a las consecuencias que pueden provocar a largo plazo las infecciones por protozoos intestinales, centrándose en *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis* spp. y *Dientamoeba fragilis*, así como los retos que supone su diagnóstico en la actualidad y su epidemiología en España y Europa. Se concluye que la infección por estos protozoos debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con diarrea crónica en países de alta renta, siendo necesaria la mejora de los métodos de diagnóstico que se aplican de forma rutinaria. Se requiere una investigación más exhaustiva del papel de estos parásitos en el tracto gastrointestinal para comprender mejor su patogenicidad.

Palabras clave: diarrea crónica, protozoos intestinales, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba*, *Blastocystis*, síndrome de intestino irritable

Chronic diarrhea is defined as diarrhea which lasts more than four weeks. It is a major cause of morbidity and mortality in the world's population, especially affecting children in areas with poor sanitary and hygienic conditions. In high income countries it is also detrimental to the quality of life of those suffering from this disease. Parasites may be an important cause of chronic diarrhea, especially intestinal protozoa. In Spain and in Europe, epidemiological data collected over the last five years shows an increase in the prevalence of these parasites. Most infections caused by these protozoa are asymptomatic and when people present symptoms, these manifest in a non-specific manner, making diagnosis difficult. Several studies show that protozoa can mimic gastrointestinal diseases, such as irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease, which, combined with a lack of suspicion, leads to delays in diagnosis and subsequent treatment. This study provides a narrative review of information on long-term consequences of intestinal protozoan infections, focusing on *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis* spp. and *Dientamoeba fragilis*, as well as the challenges associated with their current diagnosis and epidemiology in Spain and in Europe. It is concluded that infection by these protozoa should be considered in the differential diagnosis of patients with chronic diarrhea in high-income countries and that improvement of routinely applied diagnostic methods is necessary. Further investigation of the

role of these parasites in the gastrointestinal tract is required for a better understanding of their pathogenicity.

Key words: chronic diarrhea, intestinal protozoa, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba*, *Blastocystis*, irritable bowel syndrome

ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

EEE: Espacio Económico Europeo

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SII: síndrome de intestino irritable

SII-D: síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea

SII-PI: síndrome de intestino irritable postinfeccioso

UE: Unión Europea

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

2. INTRODUCCIÓN

La diarrea se define como la aparición de tres o más deposiciones líquidas al día o como deposiciones mal formadas con un volumen superior a 250 g al día. Se trata de un signo que pone en evidencia una alteración fisiopatológica de una o varias funciones del intestino (secreción, digestión, absorción o motilidad) y que, en último término, indica un trastorno del transporte intestinal de agua y electrolitos (Farreras Valenti et al., 2018).

Para diferenciar entre diarrea aguda y crónica, el criterio utilizado es puramente temporal, definiendo la diarrea crónica como un cuadro de más de 4 semanas de duración de disminución en la consistencia de las heces o aumento en el número de deposiciones (Schiller et al., 2017).

Respecto a la prevalencia de la diarrea crónica, varios estudios han abordado este tema. Gómez-Escudero & Remes-Troche en su revisión realizada en 2021, hablan de una prevalencia de 3-5% en la población adulta, aunque no especifican si la población se refiere a México o al total de la población mundial (Gómez-Escudero & Remes-Troche, 2021). Headstrom y Surawicz (2005) estiman también en un 5% de la población la prevalencia de la diarrea crónica con cerca del 40% de estos sujetos mayores de 60 años (Fernández-Bañares et al., 2016; Headstrom & Surawicz, 2005). Estos datos se han ido transmitiendo de unos estudios a otros, pero realmente no se encuentra bibliografía que aporte datos concretos ni a nivel mundial ni por países.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diarrea fue en 2019 la octava causa de muerte en el mundo, situándose en quinto lugar para los países de ingresos medios-bajos, en los que se considera la tercera causa de muerte debido a enfermedades infecciosas (Das et al., 2012; Khurana et al., 2021). Por poner un ejemplo concreto, en 2008 la diarrea representó el 15% de las muertes estimadas en niños menos de 5 años, habiéndose producido el 51% de ellas en India, Nigeria, Afganistán, Pakistán y Etiopía. En estos territorios, alrededor del 50% de las muertes provocadas por la diarrea están asociadas a la cronificación de la misma y suelen ocurrir con mayor frecuencia en regiones rurales donde las condiciones sanitarias son deficientes (Fagundes-Neto, 2013).

En los países de baja renta, las diarreas son más frecuentes por la mayor presencia de agentes que las producen, afectando más a niños, entre los que puede suponer causa de muerte. Los adultos adquieren un cierto grado de inmunidad por el constante contacto con el parásito, y hay una gran proporción de personas asintomáticas (Roka et al., 2012).

En países de alta renta, la mayoría de episodios de diarrea son agudos y autolimitados, y generalmente son debidos a infecciones. En pacientes inmunocompetentes, la diarrea aguda infecciosa se resuelve por norma general en aproximadamente 1 semana, pudiendo extenderse hasta las 4 semanas en algunos casos (Schiller et al., 2017). Sin embargo, la diarrea crónica también está presente en estos países, afectando a la vida diaria de las personas que la padecen, como ponen en evidencia las múltiples personas que forman parte de grupos de afectados en redes sociales.

2.1 Diagnóstico diferencial

La diarrea crónica es una de las entidades clínicas con un diagnóstico diferencial más amplio debido a las múltiples causas que pueden provocarla (Farreras Valenti et al., 2018). Normalmente, se suelen realizar varias pruebas complementarias antes de llegar al diagnóstico definitivo y a pesar de estas en un gran número de pacientes no se encuentra la causa de la enfermedad, por lo que son diagnosticados de diarrea funcional o idiopática (Fernández-Bañares et al., 2016). Entre las principales causas de diarrea crónica en países de alta renta se encuentran trastornos de la motilidad, infecciones, efectos secundarios de algunos fármacos, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndromes de malabsorción o maldigestión, endocrinopatías y neoplasias, así como trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D) o postinfeccioso (SII-PI) (Farreras Valenti et al., 2018; Gómez-Escudero & Remes-Troche, 2021).

Clásicamente, se conocen cuatro mecanismos fisiopatológicos de la diarrea: osmótica, secretora, exudativa y por motilidad alterada, aunque en la práctica clínica es más útil clasificar a los pacientes en función de si presentan características que sugieran “funcionalidad” u “organicidad” (Fernández-Bañares et al., 2016). Por norma general, la diarrea crónica que comienza antes de los 40 años de edad y que no va acompañada de un deterioro del estado general del paciente ni una alteración analítica suelen tener un origen funcional, como el síndrome de intestino irritable (SII). Sin embargo, cuando la diarrea se acompaña de malnutrición, deterioro del estado general o presencia de productos patológicos como sangre o pus, es muy probable una causa orgánica (infecciosa, inflamatoria o tumoral) (Farreras Valenti et al., 2018).

A la hora de enfocar el diagnóstico son esenciales la anamnesis y la exploración física, siendo importante la realización de una buena historia clínica detallada (Gómez-Escudero & Remes-Troche, 2021). Inicialmente es importante valorar los antecedentes familiares de enfermedades como la celiaquía o la EII debido a su predisposición genética, así como antecedentes personales de viajes a zonas endémicas, prácticas sexuales de riesgo, enfermedades sistémicas, antecedentes de cirugía gastrointestinal, ingesta de fármacos con efectos secundarios relacionados con la diarrea o incluso ingesta de chicles o caramelos con sorbitol (Fernández-Bañares et al., 2016). El protocolo a seguir para alcanzar un diagnóstico adecuado se muestra en la **figura 1**.

Hay que tener en cuenta también que los síntomas acompañantes que presenta un paciente pueden ayudar a determinar el tipo concreto de diarrea que padece. De esta manera, el dolor abdominal asociado a fiebre y sangrado gastrointestinal sugiere un origen inflamatorio; la presencia de gas e hinchazón abdominal sugieren una malabsorción de carbohidratos; la pérdida de peso sugiere malabsorción o maldigestión (Schiller et al., 2017), y junto a adenopatías puede orientar a una infección crónica o a malignidad (Juckett & Trivedi, 2011); la fatiga acompañada de sudoración nocturna sugiere linfoma; y la anemia junto con cambios en el calibre de las heces sugiere también malignidad colorrectal (Schiller et al., 2017). Hallazgos oculares como epiescleritis o exoftalmia, sugieren que la diarrea es atribuible a EII y a hipertiroidismo, respectivamente (Juckett & Trivedi, 2011).

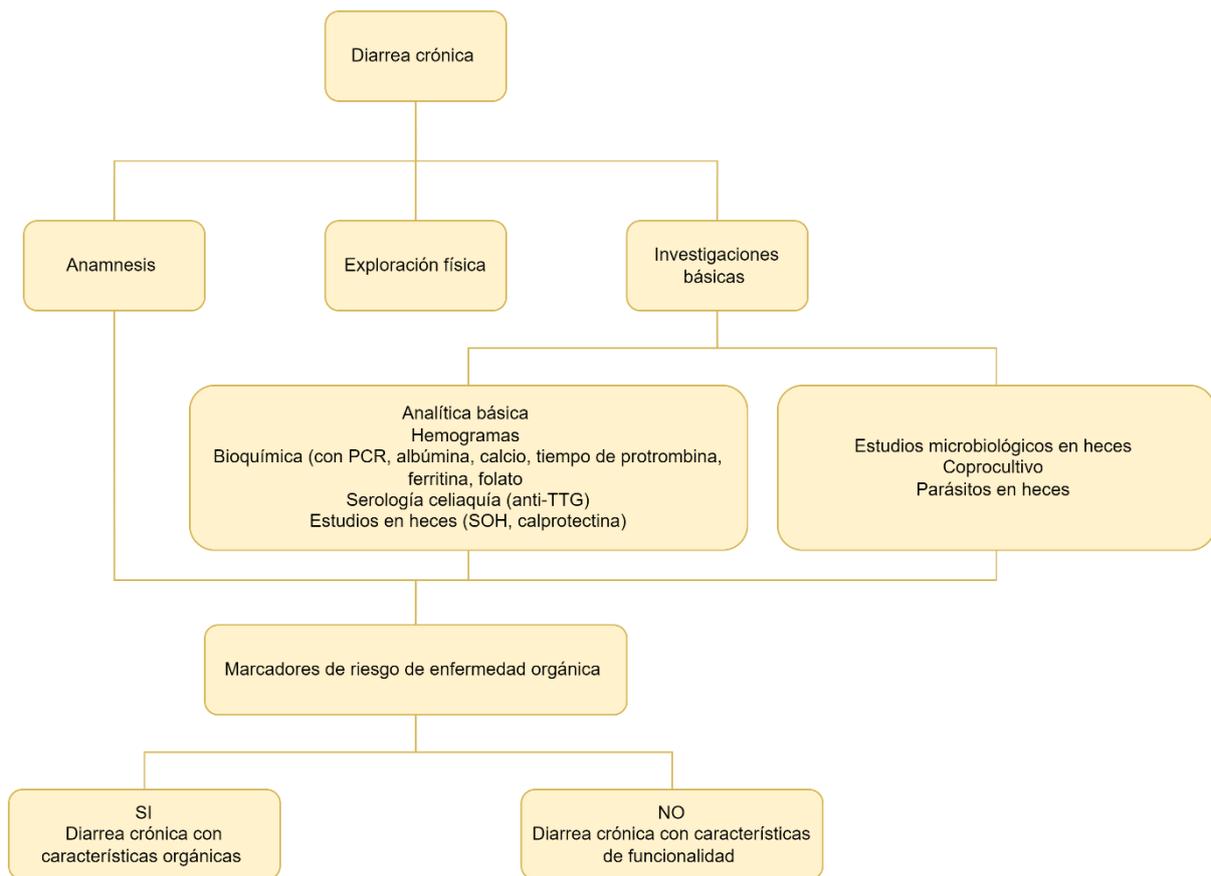


Figura 1. Enfoque diagnóstico inicial de un paciente con diarrea crónica (Tomada de Fernández-Bañares et al., 2016). PCR: proteína C reactiva; SOH: sangre oculta en heces; TTG: anticuerpos anti transglutaminasa tisular IgA

La exploración física del abdomen puede ayudar en el diagnóstico, ya que la presencia de masas o dolores localizados invitan a excluir trastornos funcionales, además de justificar la realización de más pruebas diagnósticas (Hammer, 2021). En diarreas de causa infecciosa o inflamatoria no es raro la presencia de dolor a la palpación, mientras que al encontrar una masa abdominal es necesario descartar una neoplasia. Si el paciente presenta cicatrices de una cirugía previa estas pueden orientar hacia una diarrea de origen quirúrgico. Además, son de gran utilidad un tacto rectal y un test de sangre oculta en heces (Juckett & Trivedi, 2011).

A su vez, diferentes biomarcadores y hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos pueden orientar a conocer la causa u origen del proceso diarreico, así como su mecanismo fisiopatológico (Gómez-Escudero & Remes-Troche, 2021).

Una entidad específica a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica es el SII, ya que es la causa más común de diarrea funcional en países desarrollados, con tasas de prevalencia del 10-15% en América del Norte y Europa (Juckett & Trivedi, 2011; Stark et al., 2007) Puede distinguirse de otras causas de diarrea crónica por la presencia de dolor antes de la defecación, aliviado por ésta, y su asociación con cambios en la consistencia o la frecuencia de las heces (criterios Roma) (Schiller et al., 2017). Los síntomas son exacerbados por el estrés emocional o la ingesta de determinados alimentos, pero también pueden ser una respuesta a una infección reciente, por lo que es importante conocer que se está estudiando el papel que

tienen determinados protozoos intestinales, como *Blastocystis hominis*, *Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba histolytica* o *Giardia lamblia*, en este síndrome, puesto que se han descrito cuadros clínicos similares y también se han asociado al SII-PI (Juckett & Trivedi, 2011; Stark et al., 2007).

2.2 Diarrea infecciosa

La diarrea de causa infecciosa suele ser aguda y autolimitada, aunque en algunos casos persiste, transformándose en una diarrea crónica inflamatoria, generalmente causada por parásitos y también alguna bacteria, o en el caso de *Giardia*, de características malabsortivas. La cronificación es frecuente en individuos inmunodeprimidos, como aquellos con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en tratamiento con esteroides u otros inmunosupresores. También pueden desarrollarse síntomas crónicos posteriores a la desaparición de la infección aguda, como el SII-D o una colitis ulcerosa (Juckett & Trivedi, 2011; S. D. Lee & Surawicz, 2001). Por ello, la posibilidad de una infección parasitaria debería considerarse en cualquier caso de diarrea crónica en personas con compromiso de la inmunidad, incluyendo pacientes en tratamiento con quimioterapia, pacientes trasplantados que tomen fármacos inmunosupresores, personas en tratamiento corticoesteroide, y personas infectadas de VIH, al igual que en aquellas con historia de viajes a zonas endémicas (Farreras Valenti et al., 2018).

Los parásitos son los agentes infecciosos que más frecuentemente causan diarrea crónica. En los países desarrollados, los protozoos son los más importantes, incluyendo *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis* y *Dientamoeba fragilis*, entre otros. A ellos se unen los helmintos, en los países de baja renta, que pueden causar diarrea crónica también con frecuencia (Fernández-Bañares et al., 2016).

El tipo de diarrea crónica más frecuentemente encontrada en las infecciones por parásitos es de tipo inflamatorio y se caracteriza por: a) emisión de sangre o pus en las heces; b) presencia de síntomas sistémicos (fiebre persistente o recurrente, pérdida de peso) o de manifestaciones inflamatorias extraintestinales (fundamentalmente articulares, cutáneas u oculares); c) elevación de reactantes de fase aguda o de calprotectina fecal > 150 mg/kg en 2 determinaciones separadas en el tiempo, en ausencia de consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Por norma general, en una diarrea crónica de estas características se suele realizar una colonoscopia para valorar la mucosa intestinal y tomar biopsias para una valoración histológica posterior, necesarias para el diagnóstico (Fernández-Bañares et al., 2016).

Es por ello que las infecciones parasitarias deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica, junto con la EII (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), diarreas bacterianas como la producida por *Clostridium difficile*, infecciones virales ulcerativas (por ejemplo, citomegalovirus o virus herpes simple), neoplasias de colon, linfomas, o colitis por radiación (Abdullah & Firmansyah, 2013).

2.3 Parásitos intestinales

Giardia lamblia es un parásito flagelado de distribución universal, considerado como uno de los principales agentes etiológicos de las diarreas no víricas. Su presentación clínica incluye desde el estado de portador asintomático a infecciones gastrointestinales agudas o crónicas que pueden causar diarrea y malabsorción, tanto de forma epidémica como esporádica. Las

infecciones crónicas producidas en niños pueden acompañarse de retraso en el crecimiento. Infecta a millones de personas y se transmite por ingesta de aguas y alimentos contaminados, por contacto directo persona a persona en grupos con deficiente higiene oral-fecal, o por transmisión zoonótica cuando existe contacto con animales infectados (Farreras Valenti et al., 2018). Es una importante causa de diarrea a nivel mundial y es una de las principales causas de diarrea del viajero (S. D. Lee & Surawicz, 2001). Además, los pacientes con déficit selectivo de IgA son más propensos a desarrollar infecciones crónicas por este parásito (Kaiser & Surawicz, 2012).

Respecto a *Cryptosporidium*, se conocen infecciones producidas por este coccidio en un gran número de hospedadores que incluyen mamíferos, aves, reptiles y peces. Debido fundamentalmente a la frecuencia con la que causa diarrea grave en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y a la aplicación de técnicas adecuadas para su detección, *Cryptosporidium* ha pasado a ser un agente etiológico implicado con relativa frecuencia en cuadros gastrointestinales (Farreras Valenti et al., 2018). Su transmisión se produce por contaminación de las aguas y de alimentos, transmisión de persona a persona y contacto con animales infectados, siendo sus vías de transmisión similares a las de *Giardia*. Generalmente se presenta en forma de brotes en niños en guarderías o participantes en actividades en grupo como campamentos. La diarrea causada por este parásito puede durar varios meses e ir acompañada de fatiga, flatulencia y dolor abdominal (S. D. Lee & Surawicz, 2001; Pielok et al., 2019).

La amebiosis es una infección producida por un protozoo parásito, una ameba intestinal que afecta al intestino grueso, desde donde puede diseminarse a otros órganos, principalmente el hígado. *Entamoeba histolytica* es la única ameba intestinal considerada como patógena en humanos, aunque existen otras amebas de su mismo género, como *E. dispar* y *E. moshkovskii*, morfológicamente idénticas a *E. histolytica*, que no son consideradas patógenas, pero de las que se existen dudas respecto a su comportamiento como patógenos oportunistas (Farreras Valenti et al., 2018; Heredia et al., 2012; Oliveira et al., 2015) *Entamoeba histolytica* puede encontrarse en todo el mundo con una prevalencia global estimada del 10%. La transmisión ocurre principalmente por vía feco-oral mediante agua y alimentos contaminados. Los síntomas varían desde infecciones asintomáticas a diarreas sanguinolentas, en ocasiones indistinguibles de una colitis ulcerosa (S. D. Lee & Surawicz, 2001). La infección por esta ameba es una importante causa de diarrea y predomina en niños en edad escolar en países de baja renta, así como en inmigrantes y viajeros en países de alta renta (Petri, 2000).

Blastocystis hominis es un parásito que se encuentra comúnmente en el tracto digestivo de muchas especies animales, incluido el ser humano. Es el protozoo hallado con mayor frecuencia en las muestras de heces de humanos. Estudios moleculares revelan la gran diversidad genética entre las cepas y la identificación de más de 10 especies, por lo que actualmente se denomina *Blastocystis* spp.. Se transmite por vía feco-oral, aunque algunos autores sugieren que el agua y la comida contaminada también puede ser fuente de infección. Asimismo, la transmisión entre humanos y animales es posible, por lo que estos actúan como reservorio (Farreras Valenti et al., 2018). Existe una gran controversia en relación a su consideración como comensal o patógeno, ya que algunos estudios muestran la resolución de

un cuadro diarreico tras la erradicación de *Blastocystis*, mientras que otros autores señalan la presencia de este protozoo en las heces de personas asintomáticas (Kaiser & Surawicz, 2012).

Finalmente, *Dientamoeba fragilis* es otro protozoo parásito intestinal de distribución mundial del que también se tienen dudas respecto a su consideración como comensal o patógeno. La infección por este parásito se puede asociar con síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, flatulencia y anorexia, así como eosinofilia, pero en la mayoría de los casos es asintomática y no existe un consenso en cuanto a su verdadero significado clínico. También se ha descrito como causa de diarrea del viajero y, junto con *Blastocystis* spp., se discute su implicación en el SII (Farreras Valenti et al., 2018; S. D. Lee & Surawicz, 2001; Rostami et al., 2017).

2.4 Manejo de la diarrea crónica

Finalmente, respecto al tratamiento de la diarrea crónica, éste tiene como objetivo reponer la pérdida de fluidos y electrolitos, así como el tratamiento específico de las enfermedades responsables de las alteraciones intestinales (Corinaldesi et al., 2012). De forma global, el manejo de la diarrea crónica puede dividirse en dos grupos: tratamiento de soporte y farmacológico, ambos útiles tanto para causas infecciosas como no infecciosas. El tratamiento farmacológico se subdivide a su vez en dos clases, incluyendo tratamiento sintomático y causal (Abdullah & Firmansyah, 2013).

Una adecuada hidratación es una parte esencial en el manejo de la diarrea crónica. Es recomendable la toma de soluciones de rehidratación que, cuando no pueden administrarse de forma oral, puede llevarse a cabo por vía intravenosa. El tratamiento de soporte también incluye la educación del paciente y pretende evitar el consumo de medicaciones innecesarias, así como la ingesta de alimentos que puedan favorecer la persistencia de la diarrea crónica (Abdullah & Firmansyah, 2013).

La terapia farmacológica incluye la toma de fármacos antidiarreicos para paliar los síntomas de esta enfermedad, cuyo principal objetivo es reducir la pérdida de agua. Estos medicamentos incluyen inhibidores de motilidad y secreción intestinal, agentes compactadores de heces o fármacos antiseoretos (Abdullah & Firmansyah, 2013).

El tratamiento causal se debe guiar por las posibles causas, tanto para infecciosas (administrando fármacos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoos y antihelminfos), como para causas no infecciosas (Abdullah & Firmansyah, 2013). El tratamiento antibiótico puede considerarse como terapia inicial si la prevalencia de infecciones por bacterias y protozoos es alta en la comunidad (Corinaldesi et al., 2012).

Todo lo expuesto anteriormente plantea la cuestión de si la diarrea crónica y su aumento entre la población puede estar asociada a la presencia de determinados protozoos intestinales. Dado que esta relación está clara y muy demostrada en los países de baja renta, la pregunta realmente se plantea para los países de alta renta, en los que se da por hecha la casi eliminación de los protozoos intestinales patógenos. Por ello, en esta revisión narrativa se ha intentado recoger y sintetizar la información disponible en la literatura científica referente a las consecuencias orgánicas a largo plazo de los diferentes protozoos intestinales, haciendo especial hincapié en la diarrea crónica.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es recoger, analizar y sintetizar la información existente sobre la relación entre los protozoos intestinales y la diarrea crónica en los países de alta renta.

Para su consecución se plantearon los siguientes objetivos concretos:

1. Conocer y analizar los datos epidemiológicos tanto referidos a diarrea crónica como a los protozoos intestinales tanto en España como en países europeos, y su variación a lo largo de los últimos años.
2. Recoger la información presente en la literatura científica, realizando una revisión bibliográfica sobre el tema.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura científica disponible hasta febrero de 2022, sin restricciones de idioma ni fecha de publicación.

La búsqueda se llevó a cabo de forma fragmentada. Primero se realizó una búsqueda general y posteriormente una búsqueda en función de microorganismos concretos. Para la realización de la primera búsqueda se utilizaron los términos:

“Chronic diarrhea”

“Parasite”

El segundo bloque, centrado en protozoos intestinales, se llevó a cabo utilizando los siguientes términos:

“*Giardia*”

“*Cryptosporidium*”

“*Entamoeba histolytica*”

“*Blastocystis hominis*”

“Chronic diarrhea”

Se utilizó como base bibliográfica *Medline* y fijando en el motor de búsqueda todos los campos (“all fields”) se aplicó la búsqueda de “Chronic diarrhea AND parasite”. Posteriormente se realizó la búsqueda individual de protozoos intestinales: “*Giardia* AND chronic diarrhea”, “*Cryptosporidium* AND chronic diarrhea”, “*Entamoeba histolytica* AND chronic diarrhea” y “*Blastocystis hominis* AND chronic diarrhea”.

Se continuó refinando la búsqueda mediante análisis detallado de título y resumen de cada uno de los artículos. Se incluyeron en principio, todos los artículos que hacían referencia a protozoos intestinales y su relación con la diarrea crónica. También se tuvo en cuenta que estuviesen realizados en países de alta renta. A su vez, se incluyeron artículos que estudiaban las consecuencias a largo plazo de la infección por protozoos intestinales, aunque estos no estuviesen centrados exclusivamente en la diarrea crónica.

Durante este proceso se excluyeron aquellos estudios que habían sido realizados en animales, así como aquellos realizados con pacientes trasplantados, en hemodiálisis, con VIH o SIDA, u otras inmunodeficiencias. Tampoco se incluyeron artículos de parásitos no incluidos en la búsqueda específica (excepto *Dientamoeba fragilis*, que si se incluyó), aunque estos pudiesen provocar diarrea crónica. De igual manera, los estudios muy específicos en relación a técnicas diagnósticas tampoco se incluyeron. Los que hacían referencia únicamente a infección aguda también se excluyeron.

A continuación, se procedió a la lectura de los artículos escogidos para realizar una selección más detallada.

Posteriormente, se incluyeron algunos artículos a los que se hacía referencia en los ya seleccionados, así como otros buscados específicamente para profundizar en algunos aspectos o para clarificar conceptos. De esta manera se obtuvieron artículos no incluidos en la búsqueda original.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Revisión bibliográfica

En la búsqueda inicial, se obtuvieron 1223 resultados para “Chronic diarrhea AND parasite”. Tras el enfoque individual de la búsqueda de los protozoos se obtuvieron 251 para “*Giardia* AND chronic diarrhea”, 86 para “*Cryptosporidium* AND chronic diarrhea”, 66 para “*Entamoeba histolytica* AND chronic diarrhea” y 47 para “*Blastocystis hominis* AND chronic diarrhea”. Finalmente, tras el análisis de los títulos y los resúmenes, la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la lectura de los artículos, y la búsqueda de nuevos artículos a partir de la lectura de los ya seleccionados, se redujo el número total de artículos a 19 para *Giardia*, 11 para *Cryptosporidium*, 9 para *Entamoeba* y 8 para *Blastocystis*. También se incluyeron 15 artículos de carácter más general sobre la diarrea crónica y los parásitos, así como artículos que aunaban varios parásitos al mismo tiempo.

5.2 Protozoos intestinales y diarrea crónica

En términos generales la diarrea crónica supone un detrimento en la salud del paciente, generando un daño tanto físico como mental. Teniendo en cuenta que si se da en niños ocurre durante un periodo de desarrollo crítico, esta enfermedad puede causar un retraso en el ritmo de crecimiento y alteración de las funciones cognitivas, por lo que puede afectar al rendimiento escolar. También puede aumentar la morbimortalidad debida a otras enfermedades (Fagundes-Neto, 2013; Khurana et al., 2021).

Además, es importante comentar la repercusión psicológica que puede llegar a tener la diarrea crónica a nivel personal. Más allá de los efectos que esta entidad puede provocar a nivel físico, padecer de diarrea crónica supone un factor limitante de la vida diaria, empeorando la calidad de vida de las personas que la sufren. No es infrecuente en estos pacientes que su actividad social se vea limitada, influenciados por la posibilidad de sufrir una urgencia defecatoria. Actualmente, existen en redes sociales grupos de personas que sufren diarrea crónica que comparten sus vivencias y su día a día conviviendo con esta entidad, mostrando que es posible que esta entidad no sea lo suficientemente reconocida a nivel social y no se conozcan sus efectos en la vida de las personas que la padecen (redes sociales).

Una de las principales dificultades en el manejo de la diarrea crónica es la identificación del agente etiológico (Ochoa et al., 2004). Respecto a la diarrea persistente de origen infeccioso la lista de posibles patógenos causantes es amplia (**tabla 1**), siendo los parásitos los agentes infecciosos que con más frecuencia causan diarrea de duración mayor a 2 semanas (Khurana et al., 2021). Las infecciones intestinales por parásitos han supuesto un problema de salud pública en los países tropicales, particularmente en países de baja renta. La prevalente varía entre un 2-5% en países industrializados y puede llegar al 30% en países de baja renta (Roy et al., 2019), pero no existen datos concretos recogidos de la prevalencia mundial de los parásitos intestinales.

Tabla 1. Agentes causantes de diarrea crónica infecciosa (Fernández-Bañares et al., 2016; Khurana et al., 2021).

PARÁSITOS	BACTERIAS	VIRUS
<i>Giardia intestinalis</i>	<i>Shigella</i>	<i>Citomegalovirus</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Norovirus</i>
<i>Cryptosporidium</i> spp.	<i>Yersinia</i>	
<i>Cystoisospora belli</i>	<i>Campylobacter</i>	
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Escherichia coli</i> (enteroinvasiva)	
<i>Ascaris lumbricoides</i>		
<i>Blastocystis</i> spp.		
<i>Dientamoeba fragilis</i>		
<i>Schistosoma mansoni</i>		
<i>Microsporidium</i> spp.		

5.3 Epidemiología en Europa y España

Respecto a los datos epidemiológicos recogidos en Europa, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades realiza recopilaciones anuales de datos de las enfermedades infecciosas que se producen en países de la Unión Europea (UE) y del Espacio Económico Europeo (EEE). Los últimos reportes de *Giardia lamblia* corresponden a 2017 y los de *Cryptosporidium* a 2018.

En 2017, 19.437 casos de giardosis fueron notificados por 24 países de la UE/EEE, con una tasa global de 5'5 por cada 100.000 habitantes (**figura 2**). El número más altos de casos confirmados fue comunicado por Reino Unido, seguido de Alemania. Estos dos países aúnan el 44% de todos los casos de giardosis de la UE/EEE. Bélgica tiene la tasa más alta de 17'6 por cada 100.000 habitantes, seguida de Estonia y Suecia con 12'2 y 11'4 por cada 100.000, respectivamente. La mayoría (60'1%) de los casos de giardosis informados fueron adquiridos en el ámbito doméstico excepto en tres países Nórdicos (Islandia, Noruega y Suecia), donde el 71-83% de los casos estaban asociados a viajes. Los datos de los que se ha obtenido esta información se muestran en el **anexo 1**.

De los 18.329 casos confirmados con información de género, el 56% eran hombres y 44% correspondían a mujeres, con un rato hombre-mujer de 1'3:1. Respecto a los grupos de edad, la tasa más alta de notificaciones por cada 100.000 habitantes corresponde a la franja de edad situada entre los 0 y los 4 años (17'6 para hombres y 14'9 para mujeres). En número concretos, 3.261 (18%) de los 18.327 casos con información respecto a la edad corresponden a esta franja

poblacional. La tasa de notificaciones disminuye con la edad y alcanza sus valores más bajos en personas mayores de 65 años (3 por cada 100.000 habitantes en hombres y 2'3 en mujeres).

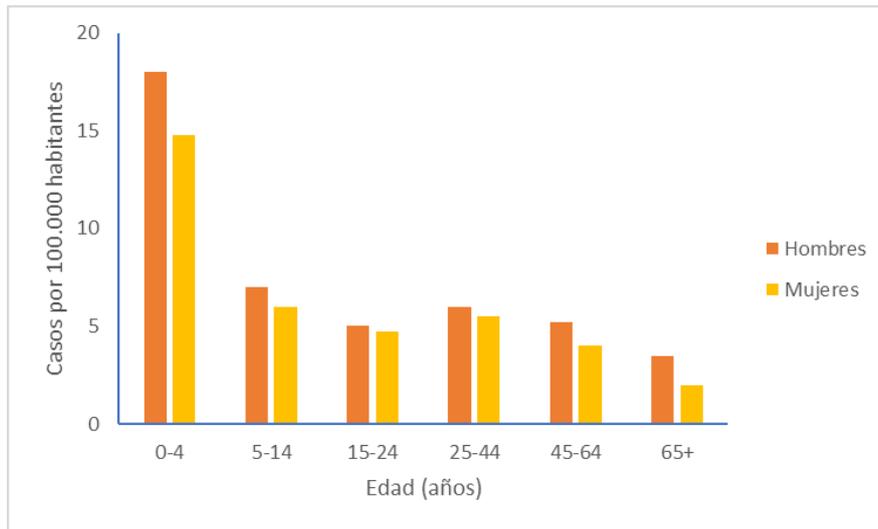


Figura 2. Distribución de los casos confirmados de giardiasis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en UE/EEE, 2017 (Tomada de European Center for Disease and Control, 2019).

Respecto a *Cryptosporidium*, en 2018 se confirmaron en Europa 14.252 casos, datos provenientes de 20 países. Esto supone una tasa de 4'4 por cada 100.000 habitantes (**figura 3**). Alemania, Holanda, España y Reino Unido agruparon el 76% de los casos totales, con solo Reino Unido representando el 41% de éstos. En 16 de los países participantes la tasa fue inferior a 1 por cada 100.000, mientras que las tasas más altas de reportaron en Holanda (20 de cada 100.000) e Irlanda (12 de cada 100.000). Las menores tasas se encontraron en países del este de Europa en comparación con aquellos del norte y el oeste. Las cifras tan bajas notificadas en la mayoría de países suponen un indicador de la falta registro de esta enfermedad. En el **anexo 2** se recoge la información de este parásito en cada país.

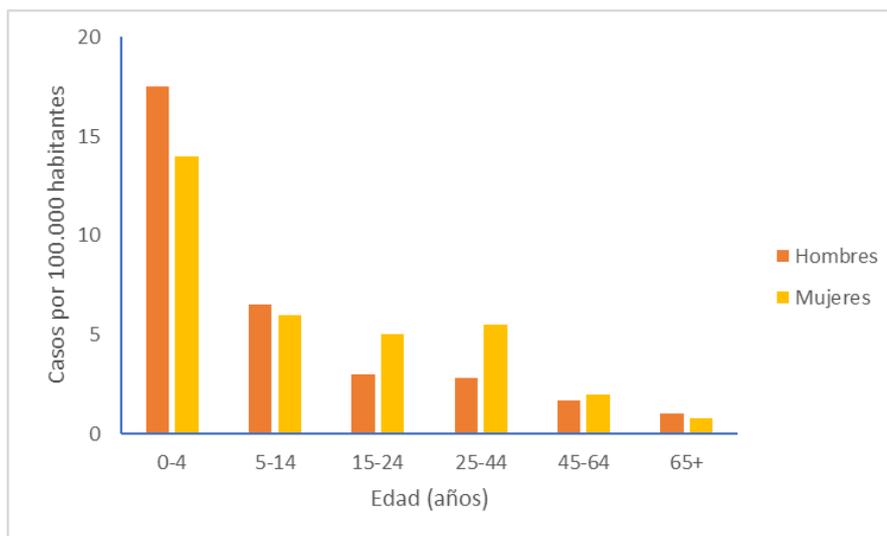


Figura 3. Distribución de los casos confirmados de cryptosporidiosis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en UE/EEE, 2018 (Tomada de European Center for Disease and Control, 2021).

La información acerca de la edad y el género estaba disponible en el 87% de los casos confirmados de cryptosporidiosis. La máxima tasa de notificación se observó en el grupo de edad de 0 a 4 años, con 17'7 casos confirmados por cada 100.000 hombres y 13'7 por cada 100.000 mujeres. Respecto al género, el ratio hombre-mujer es de 0'9:1 y varía según grupos de edad, siendo mayor en niños de 0 a 4 años (ratio hombre-mujer 1'3:1), así como en mujeres en edad reproductiva.

Los datos de *Blastocystis* y *Entamoeba histolytica* no están recogidos por esta entidad (European Center for Disease and Control, 2019, 2021).

Respecto a los datos epidemiológicos de España, estos quedan recogidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III. Los últimos datos disponibles corresponden al informe anual de los resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles de los años 2017 y 2018. Este informe contiene la descripción epidemiológica de cada una de las enfermedades notificadas en estos dos años y su comparación con años anteriores.

En relación a *Giardia lamblia*, en 2017 y 2018 se notificaron en España 2.991 y 3.566 casos, respectivamente. Esta enfermedad se encuentra entre las de nueva vigilancia ya que, antes de 2015 la vigilancia era voluntaria, y posteriormente las Comunidades Autónomas la han ido incorporando a sus circuitos de vigilancia. La información de años anteriores a 2017 es incompleta y por lo tanto, no se ha analizado la tendencia temporal de la enfermedad. De 2017 a 2018 el número de casos de giardiosis notificados en España se incrementó en un 43%. El hecho de que la vigilancia de esta enfermedad todavía no esté totalmente implantada por todas las Comunidades Autónomas hace muy probable que el número de casos se haya incrementado hasta la fecha.

Tanto en 2017 como en 2018, las tasas de incidencia más altas para hombres y mujeres correspondieron al grupo de 1 a 4 años de edad, disminuyendo progresivamente con el aumento de la edad (**figuras 4 y 5**).

Además, en 2017 seis Comunidades Autónomas notificaron 12 brotes de giardiosis. 9 de ellos ocurrieron en el ámbito doméstico, 2 en un colegio o guardería y en uno no se informó el ámbito. En los brotes que tuvieron lugar en el ámbito familiar se produjeron un total de 27 casos y en cada uno de los del ámbito escolar, 3. En 2018 también se notificaron 12 brotes, en cuatro Comunidades Autónomas. 10 se dieron en el ámbito familiar con 36 afectados, mientras que en los otros dos no se informó el ámbito y resultaron afectadas 7 personas.

En el caso de *Cryptosporidium*, en 2017 y 2018 se notificaron en España 550 y 1.526 casos respectivamente. Esta enfermedad también está incluida entre las de nueva vigilancia, por lo que desde 2015 se ha ido incorporando a los circuitos de vigilancia, estando la información previa a 2017 incompleta. El número de casos de un año a otro se incrementó en un 175% y dada la progresiva implementación de la vigilancia, es probable que el número de casos notificados haya aumentado en estos últimos tres años.

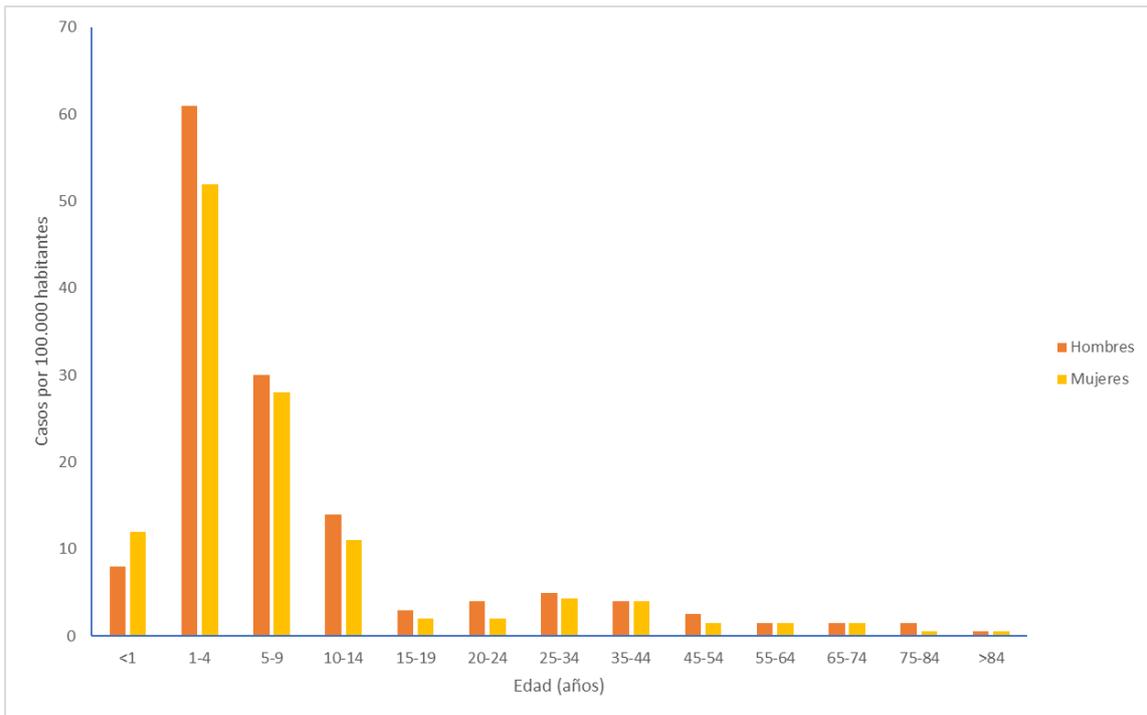


Figura 4. Distribución de los casos confirmados de giardiasis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en España, 2017 (Tomada de Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

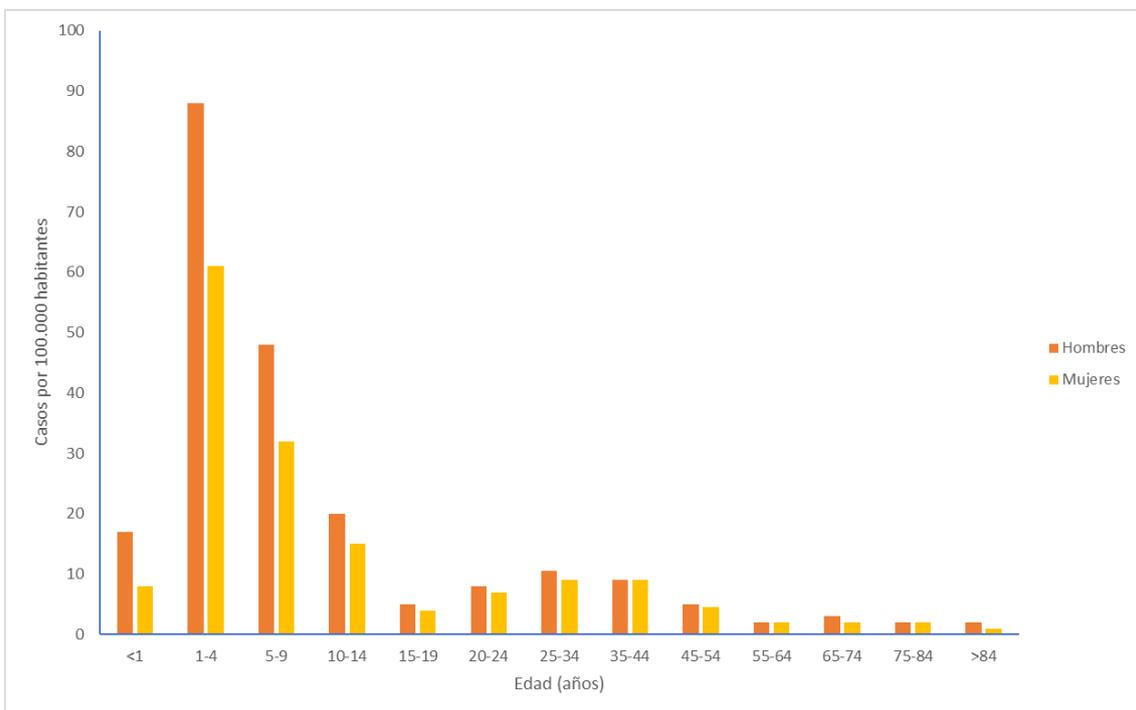


Figura 5. Distribución de los casos confirmados de giardiasis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en España, 2018 (Tomada de Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

Tanto para hombres como para mujeres las tasas de incidencia más elevadas correspondieron a los menos de 5 años, descendiendo paulatinamente con la edad especialmente a partir de los 14 años (**figuras 6 y 7**). Las tasas de incidencia son ligeramente superiores para los

hombres, siendo la razón hombre-mujer de 1'2:1 en ambos años. Además, los casos de cryptosporidiosis presentaron una distribución estacional, siendo mayor la incidencia en los meses de agosto y septiembre tanto en 2017 como en 2018.

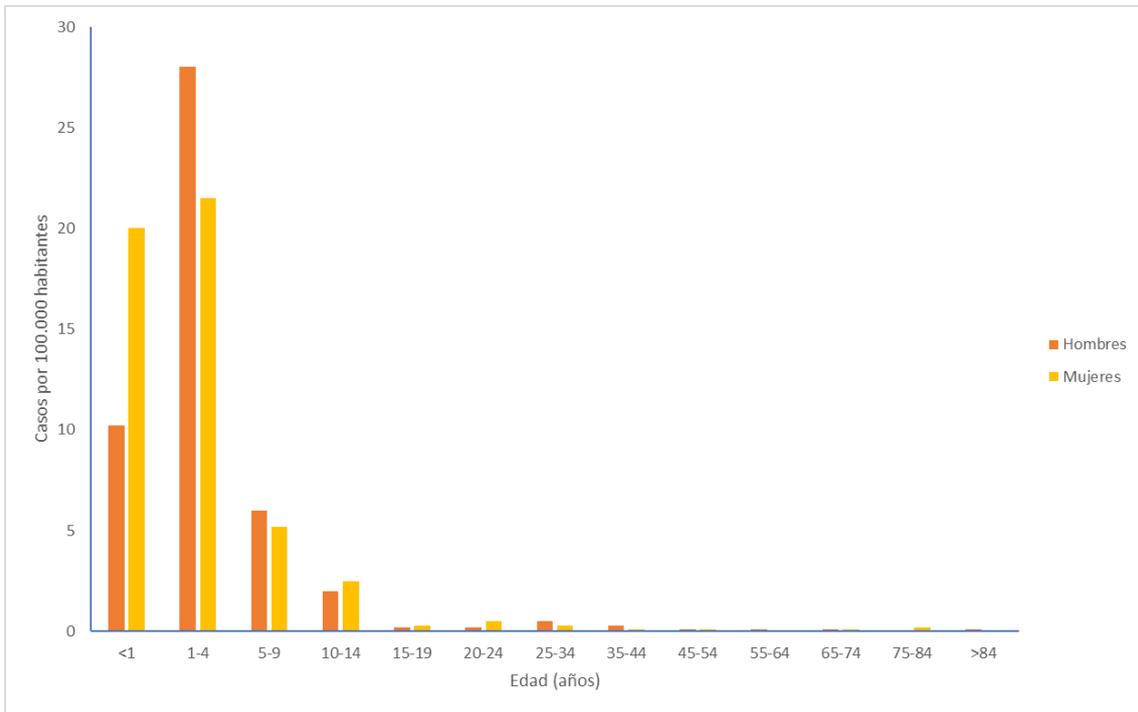


Figura 6. Distribución de los casos confirmados de cryptosporidiosis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en España, 2017 (Tomada de Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

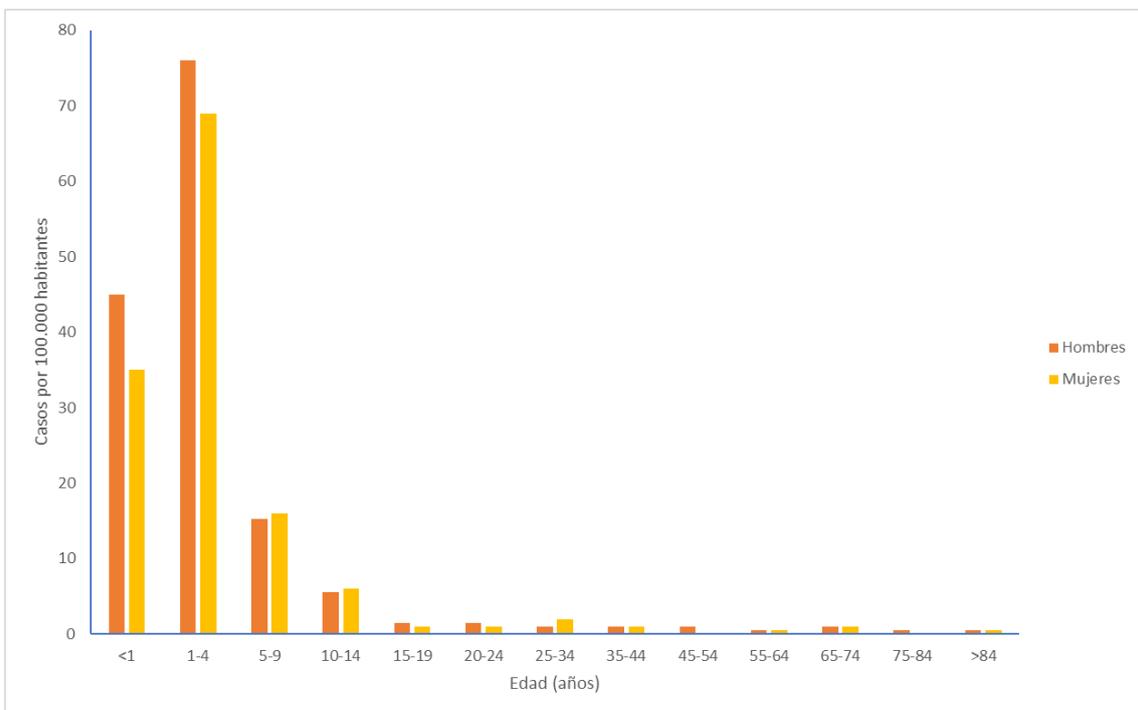


Figura 7. Distribución de los casos confirmados de cryptosporidiosis por cada 100.000 habitantes ordenados por edad y género en España, 2018 (Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

Tanto para hombres como para mujeres las tasas de incidencia más elevadas correspondieron a los menos de 5 años, descendiendo paulatinamente con la edad especialmente a partir de los 14 años. Las tasas de incidencia son ligeramente superiores para los hombres, siendo la razón hombre-mujer de 1'2:1 en ambos años. Además, los casos de cryptosporidiosis presentaron una distribución estacional, siendo mayor la incidencia en los meses de agosto y septiembre tanto en 2017 como en 2018.

En 2017, cuatro CCAA notificaron 7 brotes por *Cryptosporidium*. La Comunidad Valenciana notificó 3 brotes (8 casos), Navarra notificó 2 brotes (5 casos) y las CCAA de Castilla y León y La Rioja notificaron 1 brote cada una (3 casos en cada brote). No se produjo ningún fallecimiento en ellos. Tres de estos brotes se produjeron en el ámbito familiar, 2 a través de piscinas, 1 en una guardería y 1 en un campamento. En cinco brotes se produjeron 3 casos y en los 2 restantes sólo se afectaron dos personas. En 2018, se notificaron 5 brotes. Castilla y León notificó 2 brotes (19 casos) y Andalucía, Madrid y Comunidad Valenciana un brote cada una (de 12, 2 y 2 casos respectivamente). No se produjo ninguna defunción. Dos brotes se produjeron en el ámbito familiar (2 casos en cada brote), dos brotes se asociaron con baños en piscinas (12 y 6 casos en cada brote) y en un brote no se especificó el ámbito (13 casos).

Respecto a *Entamoeba histolytica*, el Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica de 2017 declara que ese año se notificaron un total de 5 infecciones por este parásito procedentes de 3 laboratorios de 3 Comunidades Autónomas (Aragón, Castilla y León y País Vasco), correspondiendo todos a hombres de entre 43 y 69 años (Centro Nacional de Epidemiología, 2020; Sistema de Información Microbiológica, 2020).

5.4 Técnicas diagnósticas

Otro aspecto importante en el proceso diagnóstico de la diarrea crónica causada por protozoos intestinales son las técnicas diagnósticas utilizadas. Los test de rutina actualmente incluyen el examen microscópico de 3 muestras de heces recogidas en 3 días diferentes. Sin embargo, esta técnica requiere una labor intensiva y es operador-dependiente. Existen nuevas técnicas diagnósticas, como el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la inmunocromatografía. El papel de estos test está evolucionando y pueden ser relevantes en poblaciones de alto riesgo, aunque su función en pacientes con diarrea crónica aún está por determinar (Carrasco-Labra et al., 2019). Mohapatra y col. (2018) recogen las diferentes técnicas diagnósticas disponibles para el diagnóstico de protozoos intestinales, que se muestran en la **tabla 2**.

Las enfermedades parasitarias reúnen una serie de características que las convierten en un reto a la hora de llegar a su diagnóstico. En primer lugar, sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, pudiendo abarcar desde náuseas y diarrea a deshidratación, disentería, malnutrición, pérdida de peso... Síntomas similares pueden estar presentes en otras patologías de origen infeccioso y no infeccioso. Además, presentan ciclos de vida complejos, con periodos largos de incubación y un amplio número de hospedadores asintomáticos. La falta de especificidad de los síntomas causa retrasos en el diagnóstico e infraestimación de éste por una falta de sospecha de etiología parasitaria y también el diagnóstico erróneo de otras enfermedades de sintomatología similar.

Tabla 2. Valor de distintas técnicas en el diagnóstico de enfermedades parasitarias gastrointestinales (Tomada de Mohapatra et al., 2018).

Enfermedad	Análisis para protozoos parásitos en heces (sensibilidad/especificidad)	Inmunohistoquímica fecal (S/E)	Serología (S/E)	PCR (S/E)	Otros test (S/E)
Amebiasis intestinal	Quistes y trofozoítos (25-60/10-15%)	TechLab <i>Entamoeba histolytica</i> II (100/94'7%)	ELISA (90/85%)	95/100%	Colonoscopia y biopsia
Blastocytosis	Parásitos (tinción tricrómica) (82/100%)				Cultivo Xenic <i>in vitro</i>
Cryptosporidiosis	Ooquistes (tinción de Ziehl-Neelsen modificada)	TechLab (98-100/94-100%)		100/100%	Biopsia intestinal
Cyclosporiasis	Ooquistes (tinción ZN modificada o autofluorescencia)			87/100%	Aspirado yeyunal y biopsia Citometría de flujo
Cystoisosporiasis	Ooquistes (tinción ZN modificada o autofluorescencia)				Biopsia duodenal
Dientamebiasis	Trofozoítos			88-100/100%	Cultivo Xenic <i>in vitro</i>
Giardiosis	Quistes y trofozoítos (66'4/100%)	TechLab <i>Giardia</i> (98-100/94-100%)		98/100%	Aspiración duodenal y biopsia

Así mismo, el papel de los portadores asintomáticos es bastante frecuente. Ser asintomático no exime de transmitir la enfermedad, por lo que en infecciones en las que la tasa de personas asintomáticas es elevada, como en la infección por *Giardia* o *E. histolytica*, el parásito se propaga entre personas con facilidad sin que exista ninguna sospecha de su existencia. Hoy en día siguen existiendo dudas en muchas de estas enfermedades sobre si los portadores asintomáticos deberían ser tratados o si se pueden considerar parásitos comensales y no se deben tratar.

Otro punto a tener en cuenta es la falta de sospecha diagnóstica en países de alta renta, en los que la prevalencia de protozoos intestinales no es tan elevada como en zonas donde son considerados endémicos. Sin embargo, los cambios en el clima del planeta y la globalización, tanto de personas como de alimentos pueden hacer que aumenten las poblaciones de protozoos en Europa. Asimismo, y enlazando con el punto anterior, la falta de sospecha de enfermedades de etiología parasitaria, junto con la insuficiente recogida de datos por parte de instituciones oficiales, infraestiman la prevalencia de protozoos en nuestro medio. En un estudio realizado en parques públicos de Madrid, en el que se buscaban parásitos intestinales de transmisión zoonótica en zonas infantiles, se encontraron tanto en heces de animales de compañía como en el suelo *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*, entre otros (Dado et al., 2012). También hay estudios que muestran la presencia de estos tres parásitos en alimentos importados desde zonas tropicales y subtropicales, indicando que esta puede ser una vía de transmisión importante (Barlaam et al., 2022).

Los métodos diagnósticos de los que se dispone para diagnosticar este tipo de infecciones también son terreno de controversia. Por norma general, el método más frecuente usado para el diagnóstico de parasitosis intestinales es visualización directa al microscopio de los propios parásitos, bien sea en forma de trofozoítos o quistes, en muestras de heces. Se han producido algunos avances en las técnicas diagnósticas, como el uso de la PCR. La principal ventaja de esta técnica molecular es el aumento de la sensibilidad. Otra particularidad destacable es que esta técnica puede aplicarse en diversos tipos de muestras. Para el diagnóstico de protozoos intestinales puede realizarse tanto en muestras de heces como en biopsias duodenales, mientras que el diagnóstico por microscopía no es efectivo para estas últimas. Una de las desventajas que se le atribuyen a la PCR es que no diferencia entre parásitos viable y no viables, ya que solo detecta su material genético, por lo cual no sirve como indicador de infección activa. Además, se han descrito casos de persistencia de PCR positiva a pesar del tratamiento y la negatividad de la visualización de parásitos en heces, que puede o no ir acompañada de sintomatología. Otra técnica que se está implementando es la inmunofluorescencia, que también aporta un aumento en la sensibilidad diagnóstica, pero que requiere un equipo de alto coste que no pueden encontrarse en las zonas de mayor incidencia de infección (Carrilero, 2021).

Finalmente, otro reto es la falta de movilización de fondos para la investigación en el área de la parasitología, sostenibilidad de los programas de control, desarrollo de nuevos test y fármacos para las infecciones parasitarias. En países de baja renta a pesar de las altas cifras de prevalencia de parásitos intestinales en la población, no se invierte en la prevención y tratamiento. En países de alta renta no se consideran los parásitos como una posible etiología infecciosa en muchos casos, quedando en un segundo plano. Los datos recogidos en Europa muestran un claro infradiagnóstico en muchos de los países de la UE (European Center for Disease and Control, 2019; Khurana et al., 2021).

5.5 Patogenia de las protozoosis intestinales

En la mayoría de pacientes afectados por diarrea crónica, se observa un acortamiento de las vellosidades intestinales junto con un descenso en el número y la altura de las microvellosidades, así como atrofia de los bordes de los enterocitos, pérdida del glucocálix y presencia de una membrana pseudomucosa revistiendo la superficie epitelial. Estas alteraciones morfológicas de la mucosa del intestino delgado se aprecian al observar biopsias intestinales al microscopio electrónico, sobre todo en casos de diarrea moderados y graves. Estos cambios estructurales afectan de forma adversa a la digestión y la absorción intestinal, así como a las funciones de barrera (Ochoa et al., 2004).

5.6 Síndrome de intestino irritable post infeccioso

La observación de que una gastroenteritis aguda podía seguirse de síntomas típicos de SII data de 1950. El síndrome de intestino irritable post infeccioso (SII-PI) se define como el comienzo de un SII agudo después de un cuadro de infección gastrointestinal acompañado de dos o más de las siguientes características: fiebre, vómitos, diarrea o un diagnóstico positivo de un agente infeccioso en heces. Su incidencia puede variar desde un 2 a un 10%. Esto puede ocurrir después de infecciones bacterianas, parasitarias o víricas. Los síntomas suelen remitir en la mitad de los individuos afectos en un periodo de 2 años. Además, el predominio de diarrea es

más frecuente que el estreñimiento y que la alternancia entre ambos (Kaiser & Surawicz, 2012; Cifre et al., 2018).

Se cree que diversos factores pueden estar involucrados en un riesgo aumentado de desarrollar SII y SII-PI, incluyendo factores del agente infeccioso como la naturaleza del patógeno (bacterias, parásitos, virus), factores relacionados con el huésped (genética, edad), estado psicológico (depresión, ansiedad...) y factores dietéticos. Otras enfermedades o trastornos del huésped también podrían considerarse como factores predisponentes para SII, como la alteración de la microbiota intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal, intolerancias alimenticias o la alteración de la función motora (Cifre et al., 2018).

Está descrito que numerosos casos de síntomas abdominales crónicos en personas que han realizado viajes a zonas endémicas se clasifican como SII o SII-PI sin llegar a un diagnóstico etiológico. Este contexto favorece el infradiagnóstico de las infecciones por protozoos (Gefen-Halevi et al., 2022).

5.7 Protozoos intestinales

GIARDIA

Giardia lamblia es el protozoo intestinal flagelado más frecuentemente aislado en todo el mundo. Se transmite por vía feco-oral, frecuentemente a través de la ingesta de agua y alimentos contaminados, siendo una causa importante de brotes de diarrea en guarderías, así como de diarrea del viajero. La giardiosis es especialmente prevalente en áreas de pobres condiciones higiénico-sanitarias y con limitaciones para el saneamiento y tratamiento de las aguas. La prevalencia de esta enfermedad oscila entre un 20 y un 30% en países de baja renta, mientras que en países de alta renta la prevalencia se encuentra entre un 3 y un 7%, siendo la enfermedad parasitaria transmitida por alimentos y agua contaminada más frecuentemente notificada en Europa. Sin embargo, tiende a ser poco reconocida e informada, debido a que el 50-75% de las infecciones por *Giardia* son asintomáticas (European Center for Disease and Control, 2019; Leung et al., 2019). Según el Protocolo de Vigilancia de Giardiasis de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, revisado por última vez en 2016, en España la prevalencia de *G. lamblia* en escolares asintomáticos se encuentra entre un 4 y un 5% (Roy et al., 2019). Este parásito se divide en ocho grupos genéticos, o ensamblajes que se denominan de A a H, siendo los ensamblajes A y B los principales en la infección humana (Fink & Singer, 2017).

Giardia lamblia presenta dos estadios morfológicos distintos: trofozoíto en estado vegetativo y quiste infeccioso, resistente a condiciones ambientales desfavorables. Los quistes se transmiten vía feco-oral, comenzando su proceso de desenquistamiento en el estómago, liberando cada uno dos trofozoítos en el duodeno o en el yeyuno proximal, donde el medio es menos ácido y rico en ácidos biliares. A continuación, los trofozoítos colonizan la mucosa del intestino delgado, adhiriéndose a células epiteliales y replicándose mediante fisión binaria asexual, sin llegar a invadir la mucosa intestinal ni causar ulceración en la mayoría de los casos. Por otro lado, algunos trofozoítos comienzan un nuevo proceso de enquistamiento en la luz del intestino delgado, recorriendo el resto del tubo digestivo para ser excretados en las heces en forma de quistes infectivos, completando así su ciclo vital (Bartelt & Sartor, 2015; Fink & Singer, 2017; Oberhuber et al., 2016).

El periodo de incubación de este parásito se estima entre 1 y 3 semanas. Posteriormente, pueden aparecer síntomas en el 25-50% de los individuos infectados, siendo más frecuente la aparición de éstos en niños que en adultos, así como en inmunodeprimidos, en los que los síntomas pueden ser más graves y persistentes. Los individuos asintomáticos pueden excretar quistes durante seis meses o más, favoreciendo la expansión del parásito. En relación a la sintomatología, la infección por *Giardia* se caracteriza por la presencia de diarrea, acompañada de esteatorrea y malabsorción, malestar general, astenia, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso. La infección sin tratamiento cronifica en aproximadamente el 15% de los individuos, pudiendo derivar en una diarrea crónica, con posibilidad de durar meses e incluso años. Otros síntomas de la infección crónica son similares a los nombrados anteriormente y en ocasiones puede ser un cuadro clínicamente indistinguible de un SII. Además, la giardiosis puede derivar en síndromes post infecciosos como puede ser el propio SII, la dispepsia funcional o el síndrome de fatiga crónica meses e incluso años después de que el parásito haya sido eliminado (Hanevik et al., 2007; Jahadi, 1978; Jangra et al., 2020; Leung et al., 2019; Troeger et al., 2007).

Clínicamente, el diagnóstico diferencial de giardiosis suele incluir gastroenteritis virales, intoxicaciones alimentarias, intolerancia a la lactosa, SII, diarrea del viajero, enfermedad de Crohn, amebiasis, cryptosporidiosis, strongyloidiasis e infección por *Dientamoeba fragilis*. Además, no es rara la coinfección de *G. lamblia* con otros protozoos intestinales, observándose una asociación estrecha con *Entamoeba* spp., *Cryptosporidium* spp., y *Blastocystis* hominis con los que comparten las vías de transmisión (Carrilero, 2020; Leung et al., 2019; Roy et al., 2019).

Tradicionalmente el diagnóstico de una infección por *Giardia* se hace mediante la detección de quistes o trofozoítos del parásito en muestras de heces, técnica considerada “gold standar”. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica es baja y depende de la carga parasitaria y de la experiencia del observador. Se ha intentado mejorar el rendimiento diagnóstico con nuevas técnicas, como la detección de antígenos mediante fluorescencia directa, ELISAs e inmunocromatografía, así como análisis moleculares mediante PCR en muestras de heces. Respecto a la PCR en muestras de heces, Jangra y col. (2020), en su estudio realizado en pacientes con diarrea crónica y *Giardia*, establecieron para esta prueba una sensibilidad y especificidad del 100% y 94%, respectivamente, al compararla con la microscopía (Jangra et al., 2020). Por otro lado, diversos autores proponen la obtención de biopsias duodenales mediante endoscopia y su posterior análisis citológico e histopatológico como método diagnóstico (Berinstein & Rao, 2020; Carrilero, 2020; Jangra et al., 2020). Berinstein y Rao (2020) proponen la aplicación de la PCR en biopsias duodenales en pacientes con diarrea crónica, pudiendo utilizarse de forma exclusiva o también junto con otra PCR en muestra de heces para mejorar la precisión diagnóstica que pueden perder las técnicas individualmente. Además, en pacientes con alto riesgo de padecer diarrea por este parásito y cuyo test en heces es negativo, la PCR podría servir como herramienta adicional. A su vez, la PCR de biopsias duodenales podría jugar un papel importante en la evaluación de los síntomas gastrointestinales crónicos de características funcionales, debido a la ya mencionada relación de éstos con las consecuencias a largo plazo de una infección por *Giardia*. Cuando un paciente presenta síntomas gastrointestinales no filiados, no es infrecuente en países de alta renta la realización de una endoscopia para descartar organicidad. Es por esto que podrían sumarse al proceso diagnóstico la toma de biopsias duodenales y el análisis de las mismas para descartar

una infección por *G. lamblia* (Berinstein & Rao, 2020). Es importante tener en cuenta que un cuadro de diarrea crónica y síndrome malabsortivo puede estar asociado con *G. lamblia*, y su diagnóstico debería considerarse en cualquier caso en el que el paciente tenga diarrea de una semana o más, ya que identificar la etiología de un cuadro clínico de estas características puede modificar favorablemente el curso de la enfermedad.

A nivel microscópico, en el proceso de colonización de la mucosa intestinal están implicadas una serie de moléculas de superficie del parásito, como son las giardinas, al igual que una compleja red de proteínas contráctiles que tienen un papel importante en la fijación del trofozoíto. Esta unión entre los trofozoítos de *Giardia* y las células epiteliales intestinales desencadenan diversos eventos que terminan con la producción de diarrea. La sintomatología producida por *G. lamblia* es resultado de una reducción de la superficie total de absorción intestinal por un daño en la mucosa con acortamiento del borde en cepillo de las microvellosidades con o sin atrofia vellositaria. Esto puede provocar diarrea malabsortiva y maldigestión. Para concretar más, esta afectación intestinal se ve influenciada negativamente cuando se induce la respuesta inmune, ya que ésta produce un aumento de la permeabilidad intestinal con hipersecreción de aniones y fluidos a la luz intestinal. También se han descrito modificaciones de la microbiota intestinal autóctona, pudiendo producirse una translocación bacteriana de la misma favorecida por la presencia del protozoo. Finalmente, se han encontrado asociaciones con alteraciones enzimáticas como deficiencia de disacaridasas y daño de las células epiteliales en forma de apoptosis, detención de la proliferación o anormalidades en las uniones estrechas o zónula occludens. Se cree que parte de estas alteraciones se producen por la competición de *Giardia* por los nutrientes presentes en la luz intestinal, ya que carece de las enzimas necesarias para generar biomoléculas como el colesterol y por tanto depende de la obtención de éstas del medio (Bartelt & Sartor, 2015; Cotton et al., 2011; Fink & Singer, 2017; Leung et al., 2019; Troeger et al., 2007).

Procesos similares han sido descritos para la explicación de las secuelas post infecciosas de la giardiosis, centrando un posible origen del SII y la fatiga crónica en una translocación bacteriana persistente de la microbiota bacteriana asociada a la mucosa, conllevando una reducción de la IL-8 y de la síntesis de óxido nítrico. En pacientes con giardiosis crónica se ha observado también que el área reducida de la superficie de las vellosidades coincide con un aumento en la población de linfocitos T y con un aumento de la apoptosis de células epiteliales, lo que podría sugerir una mediación inmunológica en el acortamiento las microvellosidades (Bartelt & Sartor, 2015).

En diferentes estudios se han analizado biopsias intestinales de pacientes que han sufrido de infección por *Giardia* para analizar los cambios microscópicos enumerados previamente. Los resultados varían notablemente en función del paciente, probablemente influenciados también por la diferente virulencia de las cepas de *Giardia*, factores del huésped o diferencias en la duración de la infección y la intensidad o gravedad de los síntomas. La gravedad y la duración de la inflamación de la mucosa intestinal puede ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo de síntomas crónicos. Además, se pueden encontrar cambios inflamatorios en la mucosa duodenal de pacientes con un diagnóstico negativo de *Giardia* por haber superado la infección, debido a que la mucosa puede tardar un tiempo en recuperarse una vez el parásito ha sido eliminado (Hanevik et al., 2007). Como remarcado anteriormente,

en pacientes con síntomas compatibles con enfermedades intestinales, es frecuente la toma de biopsias de intestino delgado. Muestras de mucosas biopsiadas que evidencien inflamación acompañada de atrofia vellositaria, asociado generalmente a clínica de diarrea, suponen un reto diagnóstico debido al alto número de enfermedades subyacentes que hay que tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial. En numerosos casos un correcto diagnóstico histopatológico es de vital importancia para revelar el trastorno presente y el subsecuente tratamiento adecuado. Infecciones virales o bacterianas del intestino delgado, esprúe tropical, síndrome del asa ciega, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, o enteropatía asociada a fármacos como el olmesartán pueden asociarse a morfologías mucosas idénticas a la provocada por una infección por *G. lamblia*. Otros trastornos más raros acompañados de una histología similar pueden ser algunas inmunodeficiencias o la enteropatía autoinmune. En Europa, sin embargo, la enfermedad celiaca es sin lugar a dudas el trastorno que más frecuentemente muestra una de las mismas características (Oberhuber et al., 2016). Esto remarca de nuevo la posible importancia del diagnóstico de *Giardia* mediante PCR de biopsias duodenales.

En relación a la cronificación de *Giardia*, se han descrito casos de giardiosis persistente después de seguir un tratamiento habitual con nitroimidazoles. Consiste en la persistencia de síntomas y la presencia de parásitos en heces. Típicamente se han asociado los casos de giardiosis refractaria al tratamiento con nitroimidazoles al assemblage B, aunque no se trata de una asociación concluyente porque no existen suficientes evidencias para confirmar que el assemblage A no está relacionado con esta situación. De hecho, Requena-Méndez y col, en 2017, encontraron por primera vez casos de giardiosis persistente en pacientes infectados por assemblage A (Requena-Méndez et al., 2017), por lo que son necesarios más estudios para establecer una conclusión. La persistencia de giardiosis a pesar de la terapia convencional se ha descrito en aproximadamente el 20% de los pacientes con giardiosis crónica. Esto puede deberse a reinfecciones, inmunosupresión o resistencia a los medicamentos. Además, la resistencia de *G. lamblia* a nitroimidazoles es un problema cada vez más frecuente en la práctica clínica, existiendo escasas evidencias de otros tratamiento posibles a seguir cuando esta terapia no es eficaz (Iza et al., 2019). El tratamiento con quinacrina como alternativa está siendo estudiado, demostrando en algunos estudios una efectividad del 100%. Sin embargo, sus efectos secundarios y la mala adherencia al tratamiento dificultan esta tarea (Requena-Méndez et al., 2014, 2017).

Por otro lado, también se han descrito casos de personas con persistencia de PCR positiva para *Giardia* durante meses o años, pero con negativización del análisis de heces tras el tratamiento inicial. Se han planteado diferentes hipótesis respecto a esta negativización de la visualización de parásitos en heces, entre ellas la posible eliminación de quiste dañados en heces durante un tiempo, así como la posibilidad de una respuesta parcial a la infección, transformándose los pacientes en asintomáticos pero manteniendo una carga parasitaria baja indetectable mediante técnicas convencionales pero que sí puede detectarse con una técnica más sensible como es la PCR (Requena-Méndez et al., 2014). Sin embargo, más estudios son necesarios para comprender estos fenómenos.

Finalmente, desde el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades se propone que todas las muestras de heces destinadas con fines diagnósticos,

independientemente de la historia de viajes, deberían ser examinadas en busca de quistes de *Giardia*, para que así la epidemiología de los casos adquiridos localmente fuera más precisa. Además, sería recomendable que todos los laboratorios dispusieran de los métodos diagnósticos adecuados para confirmar los casos sospechados de giardiosis. Por otro lado, el bajo grado de comunicación y subestimación de los casos de giardiosis transforman a esta enfermedad en un problema de salud pública debido al aumento de casos de *Giardia* resistente a los medicamentos y a su papel como causa potencial de brotes, así como a su propagación relacionada con el cambio climático. Destacar el hecho de que en España se siguen produciendo brotes en el ámbito escolar, por lo que es importante insistir en la relevancia de las medidas higiénicas (Centro Nacional de Epidemiología, 2020; European Center for Disease and Control, 2019).

CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium es un protozoo parásito considerado una causa frecuente de gastroenteritis en todo el mundo. En países de baja renta es una de las causas más importantes de diarrea moderada-grave en niños causando aproximadamente un tercio de los casos de diarrea pediátrica en estos territorios. En países de alta renta es causa de brotes de gastroenteritis asociados al consumo de agua, piscinas y otras fuentes medioambientales, con un compromiso especial en pacientes inmunocomprometidos, en los que puede causar enfermedad grave (Carter et al., 2020; Iqbal et al., 2021). La forma más importante de transmisión de estos parásitos es la vía feco-oral, mediante la ingesta de ooquistes presentes en alimentos contaminados y agua no tratada, la transmisión zoonótica y la transmisión persona a persona (S. D. Lee & Surawicz, 2001; Pielok et al., 2019). En la población inmunocompetente la infección por *Cryptosporidium* supone el 2'2% de los casos de diarrea en países de alta renta y el 6'1% en los de renta baja (Mohapatra et al., 2018). Además, este protozoo se identifica como la cuarta causa de muerte en niños menos de 5 años (Hassan et al., 2021).

Cryptosporidium spp., junto con otros coccidios como son *Cyclospora* spp. y *Cystoisospora* spp. (anteriormente *Isoospora belli*), suponen un problema de salud importante entre los viajeros a zonas tropicales y también a áreas mediterráneas. *Cryptosporidium* es un parásito distribuido mundialmente, mientras que las infecciones por *Cyclospora* y *Cystoisospora* son más comunes en áreas tropicales y subtropicales. Sin embargo, cambios en el clima del planeta y probablemente también el aumento de los movimientos migratorios de personas, los viajes internacionales y la globalización de los alimentos, han supuesto una redistribución de estos parásitos y, actualmente, se han observado infecciones en países europeos, especialmente en aquellos de clima Mediterráneo (Kłudkowska et al., 2017; Miró et al., 1994). De esta forma se dan brotes de cyclosporiosis en países de alta renta, en los que se describen casos debidos al consumo de alimentos contaminados (Morton et al., 2019).

Respecto a la taxonomía de *Cryptosporidium* actualmente se reconocen 38 especies. *Cryptosporidium parvum* y *C. hominis* son los patógenos más comunes en humanos, indicando algunos estudios que el 97% de las infecciones por *Cryptosporidium* son causadas por *C. parvum* (Huang et al., 2004; Llorente et al., 2007; Widmer et al., 2020). No obstante, también se han encontrado infecciones producidas por transmisión zoonótica, por especies como *C. felis*, *C. meleagridis*, *C. ubiquitum* siendo posible también una transmisión zoonótica por *C. parvum* (Cieloszyk et al., 2012; Goñi et al., 2015).

La infección por *Cryptosporidium* comienza con la ingesta de ooquistes que liberan esporozoitos, los cuales se unen a las células epiteliales del intestino, generalmente en el yeyuno y el íleon terminal. Los esporozoitos sufren una replicación asexual, que resulta en la liberación de merozoitos, infecciosos para las células epiteliales de alrededor. Posteriormente se produce una replicación sexual, que se completa con la fusión de micro y macro gametos, formando ooquistes, capaces de resistir condiciones ambientales desfavorables. Los cigotos esporulan a la vez que los ooquistes son transportados a lo largo del intestino y excretados con las heces (Huang et al., 2004).

Es posible la existencia de portadores asintomáticos, pero la presentación más frecuente de la cryptosporidiosis en humanos es en forma de gastroenteritis aguda, caracterizada por una diarrea acuosa intensa, típicamente acompañada de dolor abdominal, vómitos y pérdida de peso, así como otros síntomas inespecíficos como fatiga, febrícula, náuseas y debilidad muscular. Los síntomas gastrointestinales son consecuencia de la invasión de los enterocitos por parte de los trofozoítos de *Cryptosporidium* (Pielok et al., 2019). En hospedadores inmunocompetentes la cryptosporidiosis suele ser autolimitada. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad puede estar influenciada por factores del hospedador, como la edad, el estado inmunitario y nutricional, así como por factores del propio patógeno como la especie o el subtipo (Carter et al., 2020).

Por otro lado, existe una creciente evidencia que sugiere que, igual que en algunas causas bacterianas de gastroenteritis o en la giardiosis, la infección por *Cryptosporidium* puede tener consecuencias para la salud a largo plazo. Varios estudios con periodos de seguimiento entre 2 meses y 3 años han investigado las secuelas posteriores a la infección por este protozoo que incluyen diarrea, dolor abdominal, vómitos, pérdida de apetito, SII, dolor articular y fatiga. También se han descrito casos de artritis reactiva, síndrome de Reiter, pancreatitis aguda y síndrome hemolítico urémico, en el contexto de una infección por *Cryptosporidium* (Carter et al., 2020). En el caso de la diarrea crónica, ésta puede durar más de 4 ó 6 semanas (Pielok et al., 2019).

Los trastornos persistentes intestinales se presentan con mayor frecuencia en personas que presentan algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente aquellos con VIH, inmunodeficiencias primarias, síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa y déficit selectivo de IgA. Además, la diarrea persistente puede aparecer en pacientes a los que se les ha realizado un trasplante de órgano sólido, así como en niños en estados de desnutrición (Huang et al., 2004; Pielok et al., 2019).

En una revisión sistemática realizada en 2020 se analizaron los datos de las secuelas a largo plazo de *Cryptosporidium* en países de alta renta. Los estudios incluidos fueron realizados en Suecia, Reino Unido y Holanda. Mayoritariamente estos estudios incluían como sujetos de estudio a adultos, a pesar de que la infección por *Cryptosporidium* es más frecuente en población infantil. Esta alta representación de los adultos es consecuencia de que varios de los estudios se realizaron a raíz de un brote de este parásito en agua contaminada. Los resultados de esta revisión indican que las secuelas de *Cryptosporidium* son frecuentes, durando al menos dos años. Con la excepción del dolor ocular y la cefalea, todas las secuelas eran más frecuentemente notificadas en los 6 primeros meses de la infección. La persistencia de síntomas gastrointestinales como diarrea crónica, náuseas y dolor abdominal son las más

comunes, cada una notificada por alrededor de un cuarto de los casos. Para estudiar el riesgo de padecer secuelas se evaluaron los estudios de casos-control incluidos en la revisión, llegando a la conclusión de que los individuos infectados tenían una probabilidad 6 veces mayor de sufrir diarrea crónica y pérdida de peso en los 28 meses posteriores a una infección por *Cryptosporidium* que los controles. La aparición de dolor abdominal de larga duración, pérdida de apetito, fatiga, vómitos, artralgias, cefalea y dolor ocular era también 2-3 veces más probable que apareciera tras esta infección. En la **figura 8** se representa la distribución de las manifestaciones gastrointestinales y no gastrointestinales a los 36 meses post infección (Carter et al., 2020). Sjöström y col, en 2022, han investigado si los síntomas postinfecciosos persisten tras 5 años después de un brote de *Cryptosporidium* en Suecia, siendo el único artículo con un seguimiento tan largo. En comparación con el grupo control, los casos tenían una probabilidad elevada de notificar síntomas gastrointestinales (entre ellos diarrea acuosa intermitente), articulares, dolor ocular y fatiga, correspondiendo a los observado por otros autores (Sjöström et al., 2022). Sin embargo, los estudios sobre los síntomas crónicos causados por este parásito son reducidos, siendo insuficientes en países europeos.

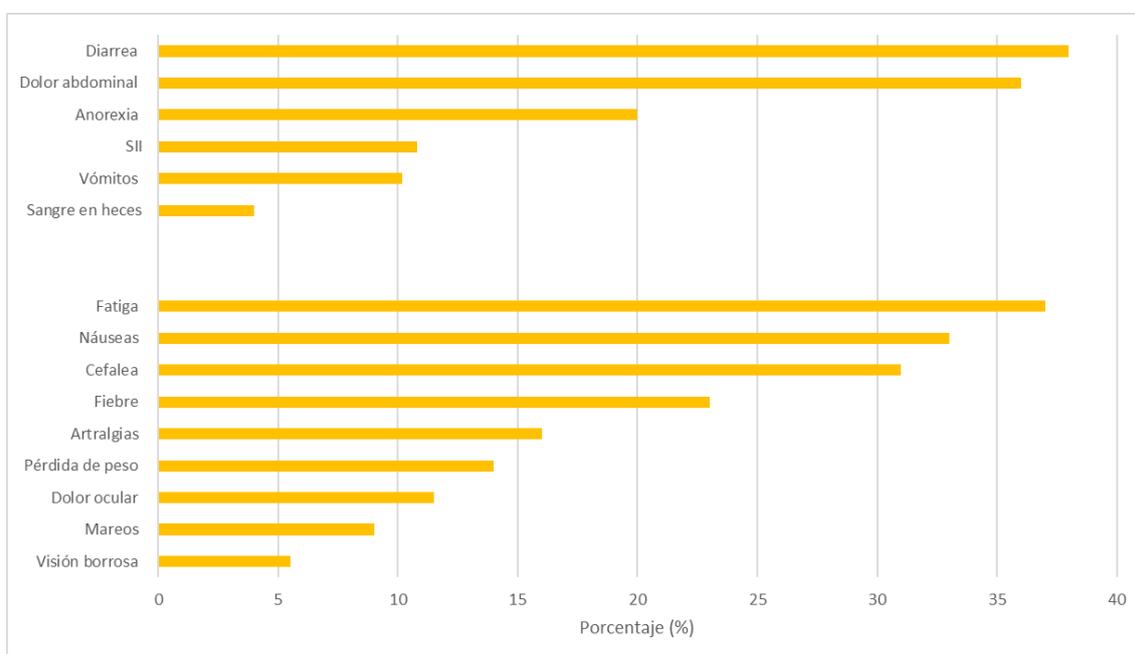


Figura 8. Secuelas a los 36 meses después de una infección por *Cryptosporidium* dividido en síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales (Tomada de Carter et al., 2020).

En estos estudios la población afecta corresponde mayoritariamente a adultos, poniendo en evidencia la necesidad de estudiar las secuelas a corto y largo plazo que este parásito puede tener en población infantil cuando la contracción de la infección no se asocia a brotes. En estudios en países de baja renta, la infección por *Cryptosporidium* en niños se ha asociado a un aumento de la mortalidad y a un deterioro de las condiciones físicas y funciones cognitivas (Iqbal et al., 2021; Sjöström et al., 2022). Por otro lado, los hallazgos de estas investigaciones apuntan a la posible existencia de síntomas post infecciosos causados por este parásito, con duraciones de varios años. La escasez de ensayos en este campo hace pensar en una posible infraestimación de las secuelas que *Cryptosporidium* puede tener en los sujetos afectados.

Respecto a la afectación histológica, la infección persistente por *Cryptosporidium hominis* puede ser responsable de un aumento de la lámina propia y de alteraciones de la submucosa a lo largo del intestino grueso, hecho relacionado estrechamente con los síntomas intestinales crónicos y descrito en pacientes sin VIH. Además, la erradicación del parásito lleva a la desaparición de los síntomas, así como a una mejoría de las alteraciones histopatológicas de la mucosa (Pielok et al., 2019).

El número de infecciones intestinales por coccidios a nivel mundial puede estar infraestimada y rara vez se sospecha como una causa de diarrea del viajero. El análisis parasitológico para este tipo de organismos debería realizarse con mayor frecuencia, especialmente en pacientes que vuelven de viajes a zonas cálidas con pobres condiciones sanitarias, ya que *Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora* spp., y *Cyclospora* spp. deberían considerarse causas potenciales de diarrea del viajero. Este análisis es especialmente necesario en aquellos pacientes que sufran síntomas intestinales, sobre todo en aquellos con diarrea acuosa (Kłudkowska et al., 2017). Incluir estos parásitos en la sospecha diagnóstica es importante puesto que para el diagnóstico de *Cryptosporidium* spp se requiere la realización ex profeso de una tinción ácido resistente, como la tinción Ziehl-Nielsen, por lo que no es suficiente con la visualización directa de muestras de heces, que sí que sería apta para *Cystoisospora* y *Cyclospora* (Carrilero, 2021).

Finalmente, es importante destacar la importancia de la cryptosporidiosis en Europa y en España, ya que, como visto anteriormente, es una enfermedad con una tasa de notificación probablemente más baja a la real. Implementar un buen sistema de reporte de *Cryptosporidium* beneficiaría el control de este parásito, al igual que facilitaría el diagnóstico y tratamiento en caso de enfermedad. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades recomienda incrementar la búsqueda de parásitos en laboratorios, su aislamiento y posterior tipificación en especies y subtipos dada la importancia que tiene conocer mejor la epidemiología de este parásito en Europa. Además, es importante concienciar a la población sobre cómo disminuir el riesgo de contraer una infección por *Cryptosporidium*, incluyendo una buena higiene de manos y una correcta manipulación de frutas y vegetales. Esta información es especialmente útil para familias con niños pequeños, así como para granjeros, ganaderos y veterinarios. Los participantes en eventos deportivos acuáticos que impliquen nada en aguas abiertas también deberían ser conscientes de que se exponen a un riesgo aumentado de contraer infecciones gastrointestinales entre las que se incluye la cryptosporidiosis (European Center for Disease and Control, 2021).

AMEBAS

La amebiasis intestinal se define como la infección causada por *Entamoeba histolytica*. *Entamoeba histolytica* es un patógeno invasivo generalmente adquirido por viajeros a países de baja renta en los que la amebiosis es endémica. A nivel mundial se estima que alrededor de 50 millones de personas están afectadas por este parásito, principalmente en países de baja renta, siendo responsable de 100.000 muertes anuales. Las áreas con mayor tasa de infección incluyen India, África y América del Sur y Central, especialmente México, pero en la actualidad debido al aumento de la inmigración y a los viajes a áreas endémicas, la infección por *E. histolytica* es cada vez más frecuente en países de renta alta. La transmisión ocurre generalmente mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados con quistes previamente

excretados en las heces, aunque también la transmisión persona a persona es importante (Kantor et al., 2018; Yakoob et al., 2012). Además, se han descrito especies de *Entamoeba* en animales tanto domésticos como salvajes, incluyendo cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, ciervos, roedores, reptiles y elefantes (Li et al., 2021).

El género *Entamoeba* incluye, aparte de *E. histolytica*, otras especies como *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. poleki*, *E. bangladesí*, *E. coli* y *E. hartmanni*, y todas ellas pueden colonizar el intestino humano. Se conoce que *E. histolytica* causa síntomas tanto intestinales como extraintestinales mientras que el resto de especies han sido consideradas organismos comensales que no causan enfermedad (Yakoob et al., 2012). Sin embargo, algunos estudios han demostrado la presencia de infección por *E. dispar* en individuos sintomáticos, así como en lesiones intestinales y hepáticas similares a las producidas por *E. histolytica*. A su vez, *E. moshkovskii* fue considerada como una ameba de vida libre durante muchos años, pero también se ha demostrado que puede ser causante de infección en humanos (Carrilero, 2020; Heredia et al., 2012; Oliveira et al., 2015).

La infección por *E. histolytica* comienza típicamente con la ingesta de quistes maduros. El desenquistamiento ocurre en el intestino delgado, liberando trofozoítos móviles, que migran hasta el intestino grueso. A través de fisión binaria, los trofozoítos forman nuevos quistes, y son excretados con las heces. Los quistes son los únicos con potencial para transmitir la enfermedad debido a la protección que le confiere su pared. Éstos pueden sobrevivir de días a semanas en el medio ambiente, mientras que los trofozoítos son rápidamente destruidos una vez que están fuera del cuerpo, o mediante las secreciones gástricas si son ingeridos. Los trofozoítos tienen la capacidad de adherirse y lisar el epitelio del colon y por lo tanto propagarse por vía hematogena a través del sistema venoso portal a otros lugares (Kantor et al., 2018).

La mayoría de infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas (> 90%). La diarrea amebiana sin disentería es la manifestación clínica más común, aunque el 15-33% de las infecciones están acompañadas de disentería amebiana o colitis amebiana. Cuando se desarrolla enfermedad intestinal, ésta se presenta con síntomas de dolor abdominal, diarrea acuosa o sanguinolenta y pérdida de peso, con una duración de varias semanas. Estos síntomas pueden imitar manifestaciones del SII y también de EII. Si se produce una diseminación del parásito puede aparecer enfermedad extraintestinal en forma de abscesos hepáticos amebianos, neumonía, pericarditis infecciosa e incluso se han descrito casos de amebiasis cerebral (Kantor et al., 2018; Mohapatra et al., 2018; Yakoob et al., 2012).

Diferentes hipótesis se han planteado para explicar por qué determinados pacientes son asintomáticos mientras que otros progresan a una enfermedad invasiva. La virulencia de la cepa, el medio ambiente, la susceptibilidad genética del huésped, el estado inmunológico, la edad y el género parece que pueden predecir la gravedad de la enfermedad. Los factores de riesgo asociados a un aumento en la gravedad y la mortalidad de la infección incluyen edad joven, embarazo, malignidad, malnutrición, alcoholismo y uso de corticoides (Kantor et al., 2018).

Los síntomas gastrointestinales provocados por *E. histolytica* suelen presentarse como un proceso subagudo, y pueden ser desde diarrea leve hasta disentería grave, con dolor abdominal y diarrea acuosa o sanguinolenta. Al ser estos síntomas inespecíficos, es importante

realizar bien el diagnóstico diferencial, en el que se incluyen tanto causas infecciosas como no infecciosas. Dentro de las causas infecciosas se deben incluir la infección por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Escherichia coli* enterohemorrágica. Entre las no infecciosas se encuentran EII, tuberculosis intestinal, diverticulitis y colitis isquémica (Kantor et al., 2018).

Además, la amebiosis intestinal puede derivar en complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como son la colitis necrotizante fulminante y el megacolon tóxico. En aquellas personas que desarrollan una colitis necrotizante, la mortalidad se sitúa en torno al 40% y, si se acompaña de un absceso hepático concomitante, ésta aumenta a un 89% (Kantor et al., 2018).

Para diagnosticar una infección amebiana, a parte de las manifestaciones clínicas, es útil la identificación de *E. histolytica* en muestras de heces o en la mucosa colónica. La visualización de muestras de heces al microscopio es un método con una sensibilidad y especificidad bajas puesto que no permite diferenciar entre especies de *Entamoeba* patógenas (*E. histolytica*) y otras morfológicamente idénticas, como *E. dispar*, *E. moshkovskii*, *E. poleki*, *E. bangladeshi*. Sin embargo, hoy en día es cada vez más común diagnosticar mediante técnicas con una mayor sensibilidad y especificidad como es la PCR realizada en una muestra de heces. El problema reside en que, dado que se considera la infección amebiana como una entidad infrecuente, estos métodos no están disponibles en todos los hospitales. Otras técnicas disponibles para el diagnóstico son la biopsia intestinal o el examen de fluidos intraluminales, pero algunos investigadores sugieren que ambas técnicas no tienen mayor valor que el examen directo de las heces. Bien es cierto que existen algunos hallazgos en la colonoscopia que pueden ser predictivos de una colitis amebiana, pero por el contrario existen otras anomalías que pueden dificultar el proceso porque pueden imitar aquellos encontrados en otras enfermedades colónicas. Nagata y col., en 2012, evidenciaron en un análisis multivariante que la mejor combinación para predecir una colitis amebiana es la presencia de lesiones en el ciego, que éstas seas múltiples y que vayan acompañadas de la presencia de exudado (K. C. Lee et al., 2014; Nagata et al., 2012; Yue et al., 2021).

La EII puede presentar una clínica muy similar a la producida por la amebiasis intestinal, sobre todo si la presentación clínica es en forma de diarrea crónica sanguinolenta. Además de la clínica, los hallazgos histopatológicos pueden ser similares, por lo que si no se tiene en mente la posibilidad de una infección por *E. histolytica*, se pueden cometer errores diagnósticos. Se han descritos casos de pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa refractarios al tratamiento con mesalazina y corticoides que, tras un tiempo de incertidumbre, fueron diagnosticados de una infección por *E. histolytica*. Por ejemplo, en un estudio en el que se incluyeron 16 pacientes que padecían de colitis amebiana, 12 de ellos fueron inicialmente diagnosticados de EII, 8 como colitis ulcerosa, 2 como enfermedad de Crohn y 2 como EII inclasificable. Además, los resultados de la visualización directa de parásitos en heces fueron negativo en todos ellos (Yue et al., 2021). Por otro lado, es importante diferenciar ambas entidades ya que el tratamiento de una puede ser perjudicial para la otra. Tratar un brote de EII con corticoides y que se trate de una colitis amebiana puede causar un empeoramiento de la enfermedad debido al aumento de la infección y puede evolucionar a un megacolon tóxico o a una colitis necrotizante. Por este motivo es importante incluir la infección por *E. histolytica* en el diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa, ya que en países de baja prevalencia suele estar

infradiagnosticada (Den et al., 2015; Kantor et al., 2018; Mohapatra et al., 2018; Yue et al., 2021).

En las colonoscopias que se realizan a pacientes con colitis amebiana es frecuente encontrar úlceras o erosiones acompañadas de exudado, así como una mucosa edematizada y de aspecto granular (K. C. Lee et al., 2014; Mohapatra et al., 2018). Las áreas del intestino más comúnmente afectadas son el ciego, seguido del recto, colon ascendente, colon sigmoide y, en raras ocasiones, colon transverso y descendente (Kantor et al., 2018). Tanto el tipo de alteraciones macroscópicas como la localización pueden hacer dudar en el diagnóstico entre una infección amebiana y una colitis ulcerosa, sobre todo si la primera se manifiesta en forma de proctosigmoiditis. Otros hallazgos endoscópicos como criptitis o abscesos de las criptas, muy frecuentes en la colitis ulcerosa, pueden estar también presentes en la colitis amebiana. La duda diagnóstica con la enfermedad de Crohn es más rara debido a que la colitis amebiana no afecta al íleon terminal, aunque en ocasiones puede adoptar una distribución parcheada de las lesiones. Sin embargo, por localización, un íleon terminal y colon transverso y descendente respetados pueden ayudar a distinguir entre ambas entidades (Kantor et al., 2018; Lamps, 2015).

La colitis amebiana puede ir acompañada de la formación de un ameboma, formado por tejido de granulación hiperplásico, y su aparición se ha asociado a colitis amebianas no tratadas o tratadas parcialmente. Tiende a presentarse en forma de dolor e hinchazón en fosa iliaca derecha, o con síntomas de obstrucción intestinal. Macroscópicamente, los amebomas adoptan forma de masa y se localizan generalmente en el ciego o colon ascendente, por lo que pueden confundirse con un linfoma, una tumoración colorrectal, tuberculosis intestinal, un absceso o EII. Este amplio diagnóstico diferencial implica la necesidad de realizar una colonoscopia y un examen histopatológico del material biopsiado (Kantor et al., 2018).

Para poder diagnosticar una infección por *Entamoeba histolytica* lo principal es incluirla en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos compatibles. Aunque este parásito tenga una mayor prevalencia en países de baja renta, esto no excluye su presencia en el resto de territorios. Además, en los últimos años la presencia de esta ameba ha aumentado en países como España, describiéndose casos en personas sin ningún historial de viajes fuera de la Península Ibérica. Se ha descrito el hallazgo de *Entamoeba histolytica* en plantas depuradoras de vertidos urbanos, así como en estudios realizados en personas con diarrea crónicas y otros trastornos gastrointestinales (Benito et al., 2020; Carrilero, 2020, 2021). El fenómeno migratorio y el aumento del comercio internacional, con la consecuente importación de alimento desde zonas endémicas, son factores que pueden influir en la distribución de determinados agentes infecciosos. A su vez, el alto porcentaje de infecciones asintomáticas favorece la diseminación del parásito en el medio y, por lo tanto, la probabilidad de contagio (Gutiérrez-Cisneros et al., 2009). Por otro lado, la utilización de técnicas basadas en la biología molecular otorga una mayor fiabilidad diagnóstica que la examinación directa de heces o la colonoscopia, aparte de ser técnicas menos agresivas para el paciente si se compara con esta última. Es por ello que ante la presencia de síntomas compatibles con una infección por *E. histolytica* y dada su creciente prevalencia, debería incluirse entre las posibilidades diagnósticas.

BLASTOCYSTIS

Blastocystis spp. es el parásito intestinal que más afecta al ser humano, así como a animales como mamíferos, aves, reptiles, anfibios e insectos. *Blastocystis* es considerado un parásito ubicuo de distribución mundial, siendo el parásito eucariota que con mayor prevalencia coloniza el intestino humano (Cifre et al., 2018).

Se han identificado 17 subtipos (STs) (ST1-ST17) basados en la codificación genética del parásito, estando los 9 primeros (ST1-ST9) presentes en humanos. Esta heterogeneidad genética observada en *Blastocystis* podría explicar por qué existen diferencias en las manifestaciones clínicas presenciadas en personas portadoras de este parásito. Los subtipos ST1, ST2, ST3 y ST4 son comunes en Europa y constituyen el 90% de todos los casos en humanos, mientras que ST3 es el subtipo más frecuentemente detectado a nivel mundial y más prevalente en pacientes sintomáticos, seguido de ST1 y ST2 (Cifre et al., 2018).

A día de hoy continúa siendo controvertido el papel de *Blastocystis* como comensal o patógeno, dado que en la mayoría de casos las infecciones son asintomáticas. Estudios recientes sugieren que puede tratarse de un patógeno oportunista, asociado a un amplio rango de alteraciones tanto gastrointestinales como extraintestinales. Entre la sintomatología atribuida a *Blastocystis* se incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, fatiga, mareos, flatulencia e hinchazón abdominal. Además, este parásito también está asociado a alteraciones cutáneas como urticaria y angioedema. El interés por el papel de *Blastocystis* en trastornos gastrointestinales crónicos ha crecido en los últimos años debido a que se ha encontrado una alta prevalencia de este parásito en pacientes que sufren SII en comparación con la población sana o con pacientes que padecen otros trastornos gastrointestinales (Cifre et al., 2018; Nourrisson et al., 2014).

Respecto a la epidemiología de este parásito, no existen datos recogidos a nivel institucional que muestren la prevalencia real de *Blastocystis*. En un estudio realizado en Suiza se encontró una prevalencia del 8'4% en la población estudiada, formada por niños y adolescentes. Otros autores demuestran una prevalencia en otros países industrializados de un 5'6% en el caso de Dinamarca o del 20% si se trata de Países Bajos. Respecto a la edad de distribución de *Blastocystis* en niños europeos los datos no están disponibles (Légeret et al., 2020). En el caso de España son pocos los estudios realizados, incluyendo éstos mayoritariamente a niños, y los existentes muestran una prevalencia de colonización entre 5 y 20%. Por otro lado, destacar que los porcentajes más altos (68-100%) se encuentran entre niños de países de baja renta (Salvador et al., 2016).

Salvador y col., en un estudio realizado en Barcelona (España) en 2016, describieron la situación epidemiológica y las características clínicas de los pacientes infectados con *Blastocystis* spp. diagnosticados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron desde febrero de 2009 hasta marzo de 2014. Algo más de la mitad (56%) de los individuos eran asintomáticos, y 22% de aquellos que presentaban síntomas, éstos eran atribuibles a otras causas. Sin embargo, el 22% restante presentaba síntomas atribuidos a *Blastocystis*. De ellos, un 65'2% experimentó síntomas de más de 1 mes de duración, siendo los más frecuentes diarrea y dolor abdominal (66'3 y 37% respectivamente) (Salvador et al., 2016). Además, la asociación de *Blastocystis* con otros parásitos intestinales es frecuente, como se muestra en la **tabla 3**, dificultando la atribución de la sintomatología a uno u otro, o a la combinación de ambos (Matiut & Hritcu,

2015; Salvador et al., 2016).

Tabla 3. Otros parásitos intestinales observados en las muestras de la población a estudio (Tomado de Salvador et al., 2016).

Parásitos aislados	Número de pacientes (%) (n=418)
PARÁSITOS PATÓGENOS	
<i>Dientamoeba fragilis</i>	68 (16'2)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	24 (5'7)
<i>Giardia duodenalis</i>	17 (4)
<i>Ancylostoma</i>	10 (2'4)
<i>Trichuris trichiura</i>	8 (1'9)
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	3 (0'7)
<i>Schistosoma mansoni</i>	3 (0'7)
<i>Schistosoma intercalatum</i>	2 (0'5)
<i>Hymenolepis nana</i>	2 (0'5)
<i>Taenia sp.</i>	2 (0'5)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	1 (0'2)
PARÁSITOS NO PATÓGENOS	
<i>Endolimax nana</i>	66 (15'8)
<i>Entamoeba coli</i>	52 (12'4)
<i>Iodamoeba butschlii</i>	1 (0'2)
<i>Chilomastix mesnili</i>	1 (0'2)

En otros estudios como el realizado en Turquía por Dogruman-Al y col. en 2009, se identifica *Blastocystis* en pacientes con diarrea crónica, SII y EII (Dogruman-Al et al., 2009).

Légeret y col. (2020) observaron que la mayoría (62%) de los pacientes sintomáticos con *Blastocystis* sufrían dolor abdominal crónico, coincidiendo con otros estudios (Légeret et al., 2020).

Otro concepto a tener en cuenta es que la población afecta de SII muestran una mayor prevalencia de subtipos ST1, ST3 y ST4. El subtipo ST4 parece estar más relacionado con la diarrea y con síntomas crónicos, como puede ser el propio SII (Cifre et al., 2018).

En el estudio de Matiut y Hritcu, publicado en 2015, se detecta una alta prevalencia (77%) de *Blastocystis* en pacientes con SII y colitis ulcerosa, asociado a otros parásitos (Matiut & Hritcu, 2015).

Respecto a la relación de *Blastocystis* con la microbiota intestinal su papel no está claro. Nourrisson y col. (2014), encontraron que, en pacientes con SII, *Blastocystis* parece asociado a una disminución de las bacterias protectoras pertenecientes a la microbiota, como *Bifidobacterium sp.*, y *Faecalibacterium prausnitzii*, apoyando la hipótesis de que este parásito puede ir asociado a la fisiopatología del SII con predominio de estreñimiento y a disbiosis intestinal (Nourrisson et al., 2014). Por otro lado, un estudio realizado por Krogsgaard y col. (2015), sugiere que *Blastocystis* contribuye a la diversidad de las comunidades de microbios intestinales y su ausencia podría ser un posible indicador de disbiosis intestinal (Cifre et al., 2018; Krogsgaard et al., 2015).

La conclusión es que *Blastocystis* continúa siendo un desconocido en cuanto a su papel en el intestino humano y deja la puerta abierta a futuros estudios para conocer mejor su naturaleza y su relación con los distintos trastornos gastrointestinales descritos.

DIENTAMOEBEA FRAGILIS

Otro parásito cuya patogenicidad está en duda es *Dientamoeba fragilis*. En un parásito de distribución mundial con una prevalencia que se estima entre 0'4 y 71%, con una mayor prevalencia en países de alta renta. El rol de *D. fragilis* como patógeno es controvertido porque los trofozoítos no son invasivos y los pacientes son en su mayoría asintomáticos. Estudios recientes de pacientes infectados únicamente con *D. fragilis* han encontrado una asociación con diarrea, dolor abdominal, náuseas, pérdida de peso, anorexia y flatulencia, que resuelven tras su erradicación, por lo que podría decirse que *D. fragilis* es la causa de estas alteraciones. La duración de los síntomas en infecciones crónicas varía entre 1 mes y 2 años (Farreras Valenti et al., 2018; Ibrahim et al., 2018; Mohapatra et al., 2018; Rostami et al., 2017; Stark et al., 2007). No obstante, según lo explicado anteriormente, sería posible la presencia de otros protozoos no detectables por microscopia, que solo se podría diagnosticar por PCR, aunque esta técnica no se utiliza de forma rutinaria.

Además, *Dientamoeba fragilis* es otro protozoo del que se sospecha que puede jugar un papel en la etiología del SII. Algunos autores observan una prevalencia más alta de *D. fragilis* en pacientes con SII con predominio de diarrea en comparación con sujetos con otras alteraciones intestinales, mientras que otros estudios destacan que *D. fragilis* es más prevalente en pacientes sin ninguna historia de alteraciones intestinales crónicas (Nourrisson et al., 2014). Rostami y col., en 2017, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios observacionales anteriormente publicados que investigaban la relación entre las infecciones por *Blastocystis* spp. y *Dientamoeba fragilis* y el desarrollo de SII. Se incluyeron un total de 17 estudios con 5882 participantes (2527 pacientes y 3310 controles). Se encontró una asociación positiva entre los individuos infectados por *Blastocystis* y el SII, mientras que esta asociación no se observó en la infección por *D. fragilis* (Rostami et al., 2017). La realidad es que no se ha llegado a esclarecer si *Blastocystis* spp. puede favorecer el desarrollo de este síndrome o si puede actuar como patógeno oportunista colonizando el intestino de pacientes que ya hayan sufrido un daño intestinal previo producido por la patología funcional, por lo que la puerta a una investigación más exhaustiva están abiertas (Cifre et al., 2018). Respecto a *D. fragilis*, los estudios en relación a su posible papel en esta enfermedad son escasos y se necesitaría realizar una investigación más exhaustiva para llegar a una conclusión más elaborada.

6. CONCLUSIONES

- La mayor parte de las infecciones por protozoos intestinales son asintomáticas, pero en ocasiones pueden producir síntomas gastrointestinales crónicos. La falta de sintomatología no exime de la propagación de los parásitos, por lo que las medidas higiénicas son importantes para prevenir estas enfermedades.
- La diarrea crónica asociada a infecciones por protozoos intestinales aparece como consecuencia de la persistencia del parásito o se debe a síndromes post-infecciosos, cuya duración depende de las características del hospedador.
- En Europa y España se ha observado un aumento de la prevalencia de *Giardia* y *Cryptosporidium* en los últimos 5 años. Una mayor meticulosidad en la recogida de datos, junto con la globalización de personas, animales y alimentos, y cambios en el clima del planeta, ponen en evidencia una tendencia creciente de las infecciones por protozoos intestinales.
- *Entamoeba histolytica* produce síntomas gastrointestinales y extraintestinales que, aunque en un pequeño porcentaje, pueden resultar mortales. Debido a la clínica que provoca, en su diagnóstico toma un papel importante la colonoscopia, que puede mostrar hallazgos que mimetizan una EII.
- *Blastocystis* spp y *Dientamoeba fragilis* continúan manteniendo un papel controvertido en cuanto a su patogenicidad y a su influencia en la microbiota intestinal. Hay que destacar el papel que podrían tener en el desarrollo de SII, siendo la causa más frecuente de diarrea con características de funcionalidad en países de alta renta.
- Actualmente se están investigando nuevas técnicas diagnósticas para la detección de protozoos intestinales que otorguen una mayor sensibilidad diagnóstica en comparación con técnicas tradicionales, con especial importancia de la PCR en heces o en biopsias intestinales. La aplicación de estas técnicas cuando la clínica presentada por un paciente sea compatible con una infección parasitaria puede ayudar en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah, M., & Firmansyah, M. A. (2013). Clinical approach and management of chronic diarrhea. *Acta Medica Indonesiana*, 45(2), 157–165.
- Barlaam, A., Sannella, A. R., Ferrari, N., Temesgen, T. T., Rinaldi, L., Normanno, G., Cacciò, S. M., Robertson, L. J., & Giangaspero, A. (2022). Ready-to-eat salads and berry fruits purchased in Italy contaminated by *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, and *Entamoeba histolytica*. *International Journal of Food Microbiology*, 370(November 2021). <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109634>
- Bartelt, L. A., & Sartor, R. B. (2015). Advances in understanding *Giardia*: Determinants and mechanisms of chronic sequelae. *F1000Prime Reports*, 7(May), 1–14. <https://doi.org/10.12703/P7-62>
- Benito, M., Menacho, C., Chueca, P., Ormad, M. P., & Goñi, P. (2020). Seeking the reuse of effluents and sludge from conventional wastewater treatment plants: Analysis of the presence of intestinal protozoa and nematode eggs. *Journal of Environmental Management*, 261(August 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110268>
- Berinstein, J. A., & Rao, K. (2020). Improving Detection Rates of *Giardia* Using Duodenal Biopsy PCR: Is the Juice Worth the Squeeze? *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2156–2157. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06148-y>
- Carrasco-Labra, A., Lytvyn, L., Falck-Ytter, Y., Surawicz, C. M., & Chey, W. D. (2019). AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*, 157(3), 859–880. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.014>
- Carrilero, C. (2020). *Evaluación de la PCR para implementar el diagnóstico de pacientes con sospecha de giardosis con biopsias intestinales normales*. TFG. Universidad de Zaragoza.
- Carrilero, C. (2021). *Evaluación de las técnicas de diagnóstico de protozoosis intestinales en pacientes con sintomatología intestinal de larga duración*. TFM. Universidad de Zaragoza.
- Carter, B. L., Chalmers, R. M., & Davies, A. P. (2020). Health sequelae of human cryptosporidiosis in industrialised countries: A systematic review. *Parasites and Vectors*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04308-7>
- Centro Nacional de Epidemiología. (2020). *Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018*. Instituto de Salud Carlos III. <https://doi.org/10.4321/repisalud.11822>
- Cieloszyk, J., Goñi, P., García, A., Remacha, M. A., Sánchez, E., & Clavel, A. (2012). Two cases of zoonotic cryptosporidiosis in Spain by the unusual species *Cryptosporidium ubiquitum* and *Cryptosporidium felis*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(9), 549–551. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.011>
- Cifre, S., Gozalbo, M., Ortiz, V., Soriano, J. M., Merino, J. F., & Trelis, M. (2018). Blastocystis subtypes and their association with Irritable Bowel Syndrome. *Medical Hypotheses*, 116(March), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.006>
- Corinaldesi, R., Stanghellini, V., Barbara, G., Tomassetti, P., & de Giorgio, R. (2012). Clinical approach to diarrhea. *Internal and Emergency Medicine*, 7(SUPPL. 3), 255–262. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0827-4>
- Cotton, J. A., Beatty, J. K., & Buret, A. G. (2011). Host parasite interactions and pathophysiology

- in Giardia infections. *International Journal for Parasitology*, 41(9), 925–933. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2011.05.002>
- Dado, D., Izquierdo, F., Vera, O., Montoya, A., Mateo, M., Fenoy, S., Galván, A. L., García, S., García, A., Aránguez, E., López, L., del Águila, C., & Miró, G. (2012). Detection of zoonotic intestinal parasites in public parks of Spain. potential epidemiological role of microsporidia. *Zoonoses and Public Health*, 59(1), 23–28. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01411.x>
- Das, S. K., Faruque, A. S. G., Chisti, M. J., Malek, M. A., Salam, M. A., & Sack, D. A. (2012). Changing trend of persistent diarrhoea in young children over two decades: Observations from a large diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 101(10), 452–457. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02761.x>
- Den, Y., Kinoshita, J., Deshpande, G. A., & Hiraoka, E. (2015). Amoebiasis masquerading as inflammatory bowel disease. *BMJ Case Reports*, 2015, 1–2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212102>
- Dogruman-Al, F., Kustimur, S., Yoshikawa, H., Tuncer, C., Simsek, Z., Tanyuksel, M., Araz, E., & Boorum, K. (2009). Blastocystis subtypes in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Ankara, Turkey. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(5), 724–727. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000500011>
- European Center for Disease and Control. (2019). *Giardiasis (lambliasis). Annual Epidemiological Report for 2017*.
- European Center for Disease and Control. (2021). *Cryptosporidiosis. Annual Epidemiological Report for 2018*.
- Fagundes-Neto, U. (2013). Persistent diarrhea: Still a serious public health problem in developing countries. *Current Gastroenterology Reports*, 15(9), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0345-1>
- Farreras Valenti, P., Domarus, A., Rozman, C., & Cardellach, F. (2018). *Medicina Interna* (Elsevier).
- Fernández-Bañares, F., Accarino, A., Balboa, A., Domènech, E., Esteve, M., Garcia-Planella, E., Guardiola, J., Molero, X., Rodríguez-Luna, A., Ruiz-Cerulla, A., Santos, J., & Vaquero, E. (2016). Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(8), 535–559. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.018>
- Fink, M. Y., & Singer, S. M. (2017). The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. *Trends in Parasitology*, 33(11), 901–913. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.001>
- Gefen-Halevi, S., Biber, A., Gazit, Z., Amit, S., Belausov, N., Keller, N., Smollan, G., & Schwartz, E. (2022). Persistent abdominal symptoms in returning travellers: clinical and molecular findings. *Journal of Travel Medicine*, 1–7. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac011>
- Gómez-Escudero, O., & Remes-Troche, J. M. (2021). Approach to the adult patient with chronic diarrhea: a literature review. *Revista de Gastroenterología de México*, 86(4), 387–402. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.02.002>
- Goñi, P., Almagro-Nievas, D., Cieloszyk, J., Lóbez, S., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2015). Cryptosporidiosis outbreak in a child day-care center caused by an unusual *Cryptosporidium hominis* subtype. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*

Clinica, 33(10), 651–655. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.02.003>

- Gutiérrez-Cisneros, M. J., Martín-Rabadán, P., Menchén, L., García-Lechuz, J. M., Fuentes, I., Gárate, T., & Bouza, E. (2009). Absceso hepático amebiano autóctono en España: ¿una enfermedad emergente? Descripción de 2 nuevos casos clínicos y de una técnica diagnóstica basada en la reacción en cadena de la polimerasa. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(6), 326–330. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.06.007>
- Hammer, H. F. (2021). Management of Chronic Diarrhea in Primary Care: The Gastroenterologists' Advice. *Digestive Diseases*, 39(6), 615–621. <https://doi.org/10.1159/000515219>
- Hanevik, K., Hausken, T., Morken, M. H., Strand, E. A., Mørch, K., Coll, P., Helgeland, L., & Langeland, N. (2007). Persisting symptoms and duodenal inflammation related to *Giardia duodenalis* infection. *Journal of Infection*, 55(6), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.09.004>
- Hassan, E. M., Örmeci, B., DeRosa, M. C., Dixon, B. R., Sattar, S. A., & Iqbal, A. (2021). A review of *Cryptosporidium* spp. And their detection in water. *Water Science and Technology*, 83(1), 1–25. <https://doi.org/10.2166/wst.2020.515>
- Headstrom, P. D., & Surawicz, C. M. (2005). Chronic Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3565(05), 734–737.
- Heredia, R. D., Fonseca, J. A., & López, M. C. (2012). *Entamoeba moshkovskii* perspectives of a new agent to be considered in the diagnosis of amebiasis. *Acta Tropica*, 123(3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.05.012>
- Huang, D. B., Chappell, C., & Okhuysen, P. C. (2004). Cryptosporidiosis in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15(4), 253–259. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.07.006>
- Ibrahim, A. N., Al-Ashkar, A. M., & Nazeer, J. T. (2018). Additional glance on the role of *dientamoeba fragilis* & *Blastocystis hominis* in patients with irritable bowel syndrome. *Iranian Journal of Parasitology*, 13(1), 100–107.
- Iqbal, M. D., Naeem, T., Khurshid, U., & Hameed, F. (2021). Frequency of cryptosporidiosis in children having persistent diarrhea. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(1), 1–4. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.1.2700>
- Iza, J. A., Iza, S. N., & Olivera, M. J. (2019). Giardiasis: Report of a case refractory to treatment. *Infezioni in Medicina*, 27(3), 336–339.
- Jahadi, M. R. (1978). Giardiasis and intestinal malabsorption: Report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum*, 21(5), 372–373. <https://doi.org/10.1007/BF02586671>
- Jangra, M., Dutta, U., Shah, J., Thapa, B. R., Nada, R., Gupta, N., Sehgal, R., Sharma, V., & Khurana, S. (2020). Role of Polymerase Chain Reaction in Stool and Duodenal Biopsy for Diagnosis of Giardiasis in Patients with Persistent/Chronic Diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(8), 2345–2353. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06042-2>
- Juckett, G., & Trivedi, R. (2011). Evaluation of chronic diarrhea. *American Family Physician*, 84(10), 1119–1126.
- Kaiser, L., & Surawicz, C. M. (2012). Infectious causes of chronic diarrhoea. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 26(5), 563–571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.11.001>
- Kantor, M., Abrantes, A., Estevez, A., Schiller, A., Torrent, J., Gascon, J., Hernandez, R., &

- Ochner, C. (2018). Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4601420>
- Khurana, S., Gur, R., & Gupta, N. (2021). Chronic diarrhea and parasitic infections: Diagnostic challenges. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(4), 413–416. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.10.001>
- Kłudkowska, M., Pielok, Ł., Frackowiak, K., & Paul, M. (2017). Intestinal coccidian parasites as an underestimated cause of travellers' diarrhoea in Polish immunocompetent patients. *Acta Parasitologica*, 62(3), 630–638. <https://doi.org/10.1515/ap-2017-0077>
- Krogsgaard, L. R., Engsbro, A. L., Stensvold, C. R., Nielsen, H. V., & Bytzer, P. (2015). The prevalence of intestinal parasites is not greater among individuals with irritable bowel syndrome: A population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(3), 507-513.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.065>
- Lamps, L. W. (2015). Update on infectious enterocolitides and the diseases that they mimic. *Histopathology*, 66(1), 3–14. <https://doi.org/10.1111/his.12582>
- Lee, K. C., Lu, C. C., Hu, W. H., Lin, S. E., & Chen, H. H. (2014). Colonoscopic diagnosis of amebiasis: a case series and systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*, 30(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2040-6>
- Lee, S. D., & Surawicz, C. M. (2001). Infectious causes of chronic diarrhea. *Gastroenterology Clinics of North America*, 30(3), 679–692. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70205-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70205-3)
- Légeret, C., Rüttimann, C., Furlano, R. I., Ruf, T., Poppert, S., Fankhauser, H., & Köhler, H. (2020). Blastocystis in Swiss children: a practical approach. *European Journal of Pediatrics*, 179(6), 979–984. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03599-3>
- Leung, A. K., Leung, A. A., Wong, A. H., Sergi, C. M., & Kam, J. K. (2019). Giardiasis: an overview. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(2), 34–39. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666190618124901>
- Li, J., Cui, Z., Li, X., & Zhang, L. (2021). Review of zoonotic amebiasis: Epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, prevention and control. *Research in Veterinary Science*, 136(15), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.021>
- Llorente, M. T., Clavel, A., Goñi, M. P., Varea, M., Seral, C., Becerril, R., Suarez, L., & Gómez-Lus, R. (2007). Genetic characterization of Cryptosporidium species from humans in Spain. *Parasitology International*, 56(3), 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2007.02.003>
- Matiut, D. S., & Hritcu, L. (2015). The pathogenic role of Blastocystis isolated from patients with irritable bowel syndrome and colitis from Iasi, Romania. *Acta Parasitologica*, 60(1), 116–123. <https://doi.org/10.1515/ap-2015-0015>
- Miró, J. M., Buira, E., Mallolas, J., Gallart, T., Moreno, A., Zamora, L., Vilella, R., Gatell, J. M., & Soriano, E. (1994). Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasms in patients with human immunodeficiency virus infection]. *Medicina Clinica*, 102(15), 566–570.
- Mohapatra, S., Singh, D. P., Alcid, D., & Pitchumoni, C. S. (2018). Beyond O&P Times Three review-article. *American Journal of Gastroenterology*, 113(6), 805–818. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0083-y>

- Morton, V., Meghnath, K., Gheorghe, M., Fitzgerald-Husek, A., Hobbs, J., Honish, L., & David, S. (2019). Use of a case–control study and control bank to investigate an outbreak of locally acquired cyclosporiasis in Canada, 2016. *Canada Communicable Disease Report*, *45*(9), 225–229. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v45i09a01>
- Nagata, N., Sekine, K., Tanaka, S., Akiyama, J., & Uemura, N. (2012). Predictive Value of Endoscopic Findings in the Diagnosis for Intestinal Tuberculosis. *Gastrointestinal Endoscopy*, *75*(4), 425–428. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.03.1115>
- Nourrisson, C., Scanzani, J., Pereira, B., NkoudMongo, C., Wawrzyniak, I., Cian, A., Viscogliosi, E., Livrelli, V., Delbac, F., Dapoigny, M., & Poirier, P. (2014). Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS ONE*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868>
- Oberhuber, G., Mesteri, I., Kopf, W., & Müller, H. (2016). Demonstration of Trophozoites of *G. Lamblia* in Ileal Mucosal Biopsy Specimens May Reveal Giardiasis in Patients with Significantly Inflamed Parasite-free Duodenal Mucosa. *American Journal of Surgical Pathology*, *40*(9), 1280–1285. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000665>
- Ochoa, T. J., Salazar-Lindo, E., & Cleary, T. G. (2004). Management of children with infection-associated persistent diarrhea. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, *15*(4), 229–236. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.07.003>
- Oliveira, F. S., Caliari, M., Gomes, M., & Neumann, E. (2015). Entamoeba dispar: Could it be pathogenic. *Tropical Parasitology*, *5*(1), 9. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.149887>
- Petri, W. A. (2000). Protozoan parasites that infect the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Gastroenterology*, *16*(1), 18–23. <https://doi.org/10.1097/00001574-200001000-00004>
- Pielok, Ł., Nowak, S., Kłudkowska, M., Frąckowiak, K., Kuszel, Ł., Zmora, P., & Stefaniak, J. (2019). Massive Cryptosporidium infections and chronic diarrhea in HIV-negative patients. *Parasitology Research*, *118*(6), 1937–1942. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06302-0>
- Requena-Méndez, A., Goñi, P., Lóbez, S., Oliveira, I., Aldasoro, E., Valls, M. E., Clavel, A., Gascón, J., & Muñoz, J. (2014). A family cluster of giardiasis with variable treatment responses: Refractory giardiasis in a family after a trip to India. *Clinical Microbiology and Infection*, *20*(2). <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12327>
- Requena-Méndez, A., Goñi, P., Rubio, E., Pou, D., Fumadó, V., Lóbez, S., Aldasoro, E., Cabezos, J., Valls, M. E., Treviño, B., Montseny, A. F. M., Clavel, A., Gascon, J., & Muñoz, J. (2017). The use of quinacrine in nitroimidazole-resistant giardia duodenalis: An old drug for an emerging problem. *Journal of Infectious Diseases*, *215*(6), 946–953. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix066>
- Roka, M., Goñi, P., Rubio, E., & Clavel, A. (2012). Prevalence of intestinal parasites in HIV-positive patients on the island of Bioko, Equatorial Guinea: its relation to sanitary conditions and socioeconomic factors. *The Science of the Total Environment*, *432*, 404–411. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.023>
- Rostami, A., Riahi, S. M., Haghighi, A., Saber, V., Armon, B., & Seyyedtabaei, S. J. (2017). The role of Blastocystis sp. and Dientamoeba fragilis in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Parasitology Research*, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5535-6>

- Roy, M., Singha, B., Dhar, D., & Roychoudhury, S. (2019). Prevalence of *Giardia intestinalis* with other co-infecting parasites in Barak Valley, Assam, India: a molecular approach. *Journal of Parasitic Diseases*, 43(3), 426–442. <https://doi.org/10.1007/s12639-019-01107-5>
- Salvador, F., Sulleiro, E., Sánchez-Montalvá, A., Alonso, C., Santos, J., Fuentes, I., & Molina, I. (2016). Epidemiological and clinical profile of adult patients with *Blastocystis* sp. infection in Barcelona, Spain. *Parasites and Vectors*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1827-4>
- Schiller, L. R., Pardi, D. S., & Sellin, J. H. (2017). Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 182-193.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.028>
- Sistema de Información Microbiológica. (2020). *Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica. 2017*. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
- Sjöström, M., Arvidsson, M., Söderström, L., Lilja, M., Lindh, J., & Widerström, M. (2022). Outbreak of *Cryptosporidium hominis* in northern Sweden: persisting symptoms in a 5-year follow-up. *Parasitology Research*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07524-5>
- Stark, D., van Hal, S., Marriott, D., Ellis, J., & Harkness, J. (2007). Irritable bowel syndrome: A review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *International Journal for Parasitology*, 37(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2006.09.009>
- Troeger, H., Epple, H. J., Schneider, T., Wahnschaffe, U., Ullrich, R., Burchard, G. D., Jelinek, T., Zeitz, M., Fromm, M., & Schulzke, J. D. (2007). Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut*, 56(3), 328–335. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.100198>
- Widmer, G., Köster, P. C., & Carmena, D. (2020). *Cryptosporidium hominis* infections in non-human animal species: revisiting the concept of host specificity. *International Journal for Parasitology*, 50(4), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.01.005>
- Yakoob, J., Abbas, Z., Beg, M. A., Naz, S., Khan, R., & Jafri, W. (2012). Entamoeba species associated with chronic diarrhoea in Pakistan. *Epidemiology and Infection*, 140(2), 323–328. <https://doi.org/10.1017/S0950268811000215>
- Yue, B., Meng, Y., Zhou, Y., Zhao, H., Wu, Y., & Zong, Y. (2021). Characteristics of endoscopic and pathological findings of amebic colitis. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01941-z>

ANEXOS

- **Anexo 1:** Distribución de los casos confirmados de giardiosis por país y año y ratio por cada 100.000 en la UE/EEE, 2013-2017 (European Center for Disease and Control, 2019)

Country	2013		2014		2015		2016		2017			
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Confirmed cases	Rate	ASR	Reported cases
Austria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belgium	1 220	-	1 144	-	1 270	11.3	1 998	17.7	1 996	17.6	17.5	1 996
Bulgaria	1 873	25.7	1 731	23.9	1 245	17.3	1 367	19.1	788	11.1	12.5	788
Croatia	0	0.0	80	1.9	93	2.2	50	1.2	51	1.2	1.3	54
Cyprus	3	0.3	3	0.3	6	0.7	1	0.1	5	0.6	0.6	5
Czech Republic	46	0.4	42	0.4	33	0.3	45	0.4	28	0.3	0.3	28
Denmark	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estonia	195	14.8	221	16.8	181	13.8	187	14.2	161	12.2	12.3	161
Finland	336	6.2	287	5.3	259	4.7	282	5.1	278	5.1	5.3	278
France	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Germany	4 107	5.1	4 013	5.0	3 583	4.4	3 479	4.2	3 329	4.0	4.2	3 338
Greece	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hungary	59	0.6	59	0.6	130	1.3	108	1.1	73	0.7	0.8	74
Iceland	20	6.2	22	6.8	25	7.6	19	5.7	26	7.7	7.3	26
Ireland	44	1.0	71	1.5	145	3.1	202	4.3	239	5.0	5.0	240
Italy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Latvia	37	1.8	73	3.6	184	9.3	76	3.9	49	2.5	2.5	49
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lithuania	13	0.4	13	0.4	9	0.3	10	0.3	9	0.3	0.3	9
Luxembourg	1	0.2	3	0.5	2	0.4	0	0.0	6	1.0	1.0	6
Malta	0	0.0	2	0.5	0	0.0	4	0.9	4	0.9	0.9	4
Netherlands	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norway	227	4.5	264	5.2	247	4.8	343	6.6	485	9.2	9.1	485
Poland	1 830	4.8	1 871	4.9	1 687	4.4	1 445	3.8	1 229	3.2	3.4	1 229
Portugal	-	-	-	-	26	0.3	30	0.3	45	0.4	0.5	45
Romania	328	-	796	-	959	-	892	-	1 060	-	-	1 060
Slovakia	180	3.3	166	3.1	228	4.2	284	5.2	190	3.5	3.5	190
Slovenia	42	2.0	38	1.8	30	1.5	54	2.6	64	3.1	3.3	64
Spain	885	-	1 487	-	1 627	-	2 069	-	2 953	-	-	2 953
Sweden	1 253	13.1	1 260	13.1	1 473	15.1	1 491	15.1	1 144	11.4	11.3	1 144
United Kingdom	3 840	6.0	3 628	5.6	4 536	7.0	4 723	7.2	5 225	7.9	8.1	5 225
EU/EEA	16 539	5.5	17 274	5.4	17 978	5.5	19 159	5.8	19 437	5.5	5.6	19 451

- **Anexo 2:** Distribución de los casos confirmados de cryptosporidiosis por país y año ratio por cada 100.000 habitantes en la UE/EEE, 2014-2018 (European Center for Disease and Control, 2021)

Country	2014		2015		2016		2017		2018			
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Confirmed cases	Rate	ASR	Reported cases
Belgium	229	–	991	8.8	1 247	11.0	716	6.3	1 255	11.0	11.0	1 255
Bulgaria	3	0.0	0	0.0	4	0.1	6	0.1	0	0.0	0.0	0
Croatia	0	0.0	0	0.0	4	0.1	17	0.4	7	0.2	0.2	7
Cyprus	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0
Czechia	1	0.0	2	0.0	2	0.0	5	0.0	6	0.1	0.1	6
Estonia	2	0.2	4	0.3	1	0.1	0	0.0	3	0.2	0.2	3
Finland	31	0.6	31	0.6	71	1.3	250	4.5	348	6.3	6.8	348
Germany	1 719	2.1	1 694	2.1	1 839	2.2	1 695	2.1	1 773	2.1	2.4	1 810
Greece	–	–	–	–	–	–	–	–	26	0.2	–	26
Hungary	8	0.1	41	0.4	16	0.2	7	0.1	11	0.1	0.1	11
Iceland	2	0.6	12	3.6	8	2.4	11	3.3	18	5.2	5.4	18
Ireland	388	8.4	433	9.3	558	11.8	572	12.0	619	12.8	10.8	629
Latvia	3	0.1	3	0.2	3	0.2	4	0.2	2	0.1	0.1	2
Lithuania	1	0.0	4	0.1	0	0.0	1	0.0	0	0.0	0.0	0
Luxembourg	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0.0	0
Malta	0	0.0	1	0.2	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0.0	0
Netherlands*	984	11.2	1 777	20.2	2 124	24.1	1 347	15.2	1 787	20.0	–	1 787
Norway	70	1.4	86	1.7	255	4.9	379	7.2	327	6.2	6.3	327
Poland	5	0.0	3	0.0	6	0.0	7	0.0	3	0.0	0.0	3
Portugal	–	–	6	0.1	5	0.0	6	0.1	4	0.0	0.0	4
Romania	1	0.0	0	0.0	0	0.0	5	0.0	0	0.0	0.0	0
Slovakia	1	0.0	2	0.0	1	0.0	2	0.0	1	0.0	0.0	1
Slovenia	8	0.4	15	0.7	13	0.6	20	1.0	16	0.8	0.8	16
Spain	326	–	646	–	238	–	554	–	1 511	–	–	1 511
Sweden	404	4.2	527	5.4	594	6.0	779	7.8	715	7.1	7.4	715
United Kingdom	4 102	6.4	5 901	9.1	6 708	10.3	5 052	7.7	5 820	8.8	8.8	5 820
EU/EEA	8 289	3.0	12 179	4.2	13 698	4.9	11 435	3.8	14 252	4.4		14 299