

ORIGINALES**CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS SOBRE CRIPTOSPORIDIOSIS****M. D. Compañ Barco, A. Llopis González, M. M. Morales Suárez-Varela**

Unidad Docente Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental.

RESUMEN

El presente trabajo constituye una revisión de los aspectos epidemiológicos más relevantes de la criptosporidiosis. El interés sanitario de esta enfermedad, causada por protozoos Apicomplexa, se debe a su mayor incidencia en pacientes con alteraciones inmunológicas, particularmente en afectos de SIDA.

La principal vía de infección es la oral, ya sea por transmisión directa o indirecta.

La frecuencia de infección es variable, siendo los menores más susceptibles. El estado inmunológico del hospedador determina el curso de la enfermedad. En individuos inmunocompetentes, la infección cursa bien de una manera asintomática, bien con una diarrea moderada y profusa que revierte espontáneamente. En inmunodeficientes se produce una severa y prolongada diarrea con destrucción de enterocitos.

En el diagnóstico e identificación del parásito, las técnicas de tinción de Ziehl-Neelsen modificada y las inmunofluorescencias directa e indirecta con anticuerpos monoclonales presentan los mejores resultados. La búsqueda de un tratamiento etiológico ha sido decepcionante. La profilaxis debe encaminarse a incrementar las condiciones higiénicas.

Palabras Clave: Criptosporidiosis, epidemiología, enfermedad parasitaria.

ABSTRACT**Epidemiological Considerations on Cryptosporidiosis**

The present article is a review of the most relevant epidemiological aspects of cryptosporidiosis. The health interest in this illness, caused by Apicomplexa protozoa, is due to its greater incidence in patients with immunological disorders, particularly those affected with AIDS.

The major source of infection is the oral route, either directly or indirectly.

The frequency of infection is variable, with those under age more susceptible. The immunological situation of the host determines the course of the illness. In immuno-competent cases, the infection either follows an asymptomatic course or presents spontaneously reverting moderate or profuse diarrhoea. In immunodepressed patients, prolonged severe diarrhoea is produced with destruction of enterocytes.

In diagnosis and identification of the parasite, the modified Ziehl-Niessen tincture techniques and direct and indirect immuno-fluorescence with monoclonal antibodies present the best results. The search for an etiological treatment has been disappointing. Prophylaxis must be aimed at improving hygiene.

Key Words: Cryptosporidiosis, epidemiology, parasitic disease.

INTRODUCCION

La criptosporidiosis es una enfermedad parasitaria causada por diferentes especies del protozoo enteropatógeno *Cryptosporidium*. La importancia sanitaria

de la enfermedad es reciente ya que en los primeros casos de criptosporidiosis en humanos se describen en 1976^{1,2} y hasta 1982 sólo se habían publicado 7 casos. Es a partir de este año cuando el número de casos aumenta considerablemente, apareciendo en personas con alteraciones inmunológicas, en particular con SIDA.

Correspondencia:
Agustín Llopis González
Avda. Blasco Ibáñez 13
46010 VALENCIA

ETIOLOGIA

Cryptosporidium spp. son protozoos Apicomplexa de la familia Cryptosporididae.

Existe controversia en cuanto a la especiación del género *Cryptosporidium*. En un principio se pensó que era específico de hospedador, si bien los estudios de transmisión cruzada efectuados demuestran claramente la inespecificidad³. A pesar de ello, se ha apuntado que únicamente cuatro especies deberían ser consideradas como válidas⁴, estableciendo la relación en base al hospedador vertebrado (mamíferos, aves, reptiles y peces). Estudios recientes⁵ ponen de manifiesto que las especies parasitarias de mamíferos son dos: *C. muris* (Tyzzer, 1907) y *C. parvum* (Tyzzer, 1912).

La localización del *Cryptosporidium* en el hospedador puede ser desde las glándulas gástricas hasta el epitelio intestinal, preferentemente en porciones distales de yeyuno e ileón. Sin embargo, se han descrito otras localizaciones atípicas en el hombre como conductos biliares y pancreáticos, hígado y pulmón.

El parásito se desarrolla en el borde en cepillo de las células epiteliales, en el interior de una vacuola parasitófora formada a partir de la propia membrana plasmática de la célula hospedadora. En la base del agente parasitario existe una estructura, dispuesta en laminillas y formada por pliegues de la membrana parasitaria, que interviene en la nutrición del parásito a partir de la célula hospedadora. Este orgánulo alimenticio es denominado laminillas metabólicas⁶.

CICLO EVOLUTIVO

El ciclo evolutivo del parásito comprende distintas fases:

Esquizogonia o fase de reproducción asexual: tiene lugar después de la inges-

tión de ooquistes esporulados, con liberación de esporozoitos (células móviles alargadas en forma de coma y envueltas por una doble membrana) que penetran en las células epiteliales en donde se produce la maduración del trofozoito el cual se encuentra rodeado por 4 membranas, las dos externas constituyen la membrana parasitófora. El esquizonte proviene del trofozoito dando lugar a 8 o 4 merozoitos, según se trate de esquizonte de primera o segunda generación.

Gametogonia: consiste en una diferenciación sexual en macrogametocitos y microgametocitos a partir de los merozoitos que se encontraban en el esquizonte. Por la fusión de los gametos se forma el cigoto y posteriormente el ooquiste.

Esporogonia: es la última fase; tiene lugar "in situ" y conduce a la formación de ooquistes esporulados que contienen 4 esporozitos desnudos, existiendo unos ooquistes de pared delgada (20 por 100 del total) que se desenquistan dentro del hospedador, dando lugar a la autoinfección endógena o retroinfección, y ooquistes de pared gruesa (80 por 100 del total), los cuales se excretan al medio externo⁷.

EPIDEMIOLOGIA

Los resultados de multitud de estudios epidemiológicos demuestran una distribución cosmopolita del parásito, existiendo un gran número de especies hospedadoras, incluido el hombre.

La frecuencia de infección en el hombre no es bien conocida. Los estudios realizados sobre personas de diferentes edades y estado fisiológico normal e inmunodeficientes, en ambos casos con gastroenteritis, revelan una frecuencia del 1 al 10 por 100 según los países. En España, los diferentes estudios realizados^{8,9,10,11,12} muestran índices de parasitación que oscilan entre el 0,4 por 100 en Galicia⁸ y el 12,8 por 100 en Barcelona¹⁰.

Los test serológicos realizados tanto en animales como en el hombre indican una alta prevalencia de anticuerpos de *Cryptosporidium* en gran número de individuos testados aunque la causa de la conversión serológica todavía no está clara ¹³.

Fuentes de parásitos, vías de infección y factores que favorecen la infección

La fuente directa de parásitos es la materia fecal conteniendo ooquistes, forma infectante, aunque el esputo puede serlo de forma coasional en la criptosporidiosis pulmonar humana ¹⁴.

Los portadores asintomáticos tienen gran importancia epidemiológica, ya que existen formas subclínicas de la enfermedad que, debido a la escasa especificidad del parásito, pueden ser fuentes de infección de multitud de especies hospedadoras que difundirían la enfermedad.

El medioambiente puede ser otra fuente de infección debido a la alta resistencia de los ooquistes (la infectividad únicamente es destruida por el frío o el calor a -18°C durante 24 horas o a 65°C durante 30 minutos, y como agentes químicos sólo el hidróxido de amonio al 5 por 100 y el formaldehído al 10 por 100 pueden ser eficaces), lo cual posibilita una vía de transmisión indirecta. También se ha encontrado ooquistes en aguas residuales y de ríos, por lo que otro mecanismo de transmisión conllevaría la vía hídrica, siendo por tanto la infección común a otras infecciones entéricas. Por ello, se considera a la Criptosporidiosis como una de las potenciales causas de la diarrea del viajero ¹⁵.

En conclusión, la principal vía de infección es la oral, bien por transmisión directa por contacto con un individuo infectado, incluyéndose en esta categoría la transmisión por prácticas homosexua-

les ^{16, 17} o bien por transmisión indirecta a partir de utensilios, comida o agua de bebida.

En este sentido, cabe destacar el mayor brote de criptosporidiosis humana denunciado en una comunidad cerrada, detectado en una guardería infantil de Barcelona ¹⁰ que viene a constituir un dato más a favor de la vía de infestación hombre-hombre, o de contaminación fecal de origen alimentario, hídrico, etc., a parte de la vía zoonótica. En este caso la positividad de la criptosporidiosis coincidía con la positividad en quistes de Giardiasis por lo que cabría una vía de transmisión común de ambos protozoos, tesis igualmente apoyada por otros autores ¹⁵.

La posibilidad de transmisión aérea es difícil de evaluar, son susceptibles el hombre y los pájaros ¹⁸. Otras vías únicamente han sido ensayadas experimentalmente.

Las deficientes condiciones higiénicas son un claro factor favorecedor de la infección, debiéndose tener especial precaución en colegios, guarderías, hospitales y granjas.

La variabilidad climática de la enfermedad en animales no está clara. Existen autores que se la atribuyen durante el período invernal, período coincidente con la estabulación del ganado ¹⁹. Otros, sin embargo, piensan que simplemente en estas épocas existe predisposición, siendo los establos con malas condiciones higiénico-sanitarias la fuente de parásitos ²⁰, presentándose la enfermedad en período de parideras.

Receptividad y susceptibilidad

Existen diversos factores que favorecen la receptividad o susceptibilidad a la criptosporidiosis. Entre los factores que dependen del hospedador se observa que no todas las especies responden de la

misma forma a la infección por *Cryptosporidium*. Los mamíferos con más tendencia a la manifestación clínica de la enfermedad son ovejas y vacas e incluso el hombre.

La edad juega un papel importante en la infección en animales, siendo los jóvenes los más susceptibles²¹, principalmente hasta el primer mes de vida. En el hombre las manifestaciones de infección se presentan tanto en adultos como en jóvenes. Sin embargo, existen estudios que reflejan una mayor susceptibilidad a la infección en menores de 4 años coincidiendo de esta forma, con la situación observada en animales²².

Otra serie de factores que favorecen la receptividad o susceptibilidad a la infección dependen del parásito, ya que parece existir relación entre el número de ooquistes y curso de la enfermedad²³, y de las condiciones del medio, siendo las deficientes condiciones higiénicas favorecedoras de la infección, ya que nos encontramos con ooquistes altamente resistentes a los agentes medioambientales. Así, por ejemplo, los ooquistes son capaces de sobrevivir sin perder infectividad a una temperatura de 4° C durante 2-6 meses²⁴.

CLINICA

El estado inmunitario del hospedador es un claro factor determinante de la infección, de tal forma que las manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad dependen del estado inmunológico del hospedador. Es por lo que cabría distinguir la enfermedad en individuos inmunocompetentes e inmunodeficientes.

En el caso de inmunocompetentes el principal síntoma es una diarrea moderada y profusa (5-10 deposiciones al día), normalmente precedida de anorexia y vómitos²⁵. La sintomatología revierte espontáneamente después de 2-14 días. En otros casos la infección puede ser

completamente asintomática, manifestada únicamente por la excreción de ooquistes en heces²⁶. La excreción persistir 4 semanas después del cese de los síntomas.

En individuos inmunodeficientes, ya sean hereditarios, congénitos o adquiridos, se produce una severa y prolongada diarrea (de 6 a 25 deposiciones por día) que en muchas ocasiones se acompaña de pérdida de líquidos corporales (se pueden tener pérdidas de 1 a 20 litros)²⁷. Los episodios diarreicos pueden alternar con períodos de tránsito normal. Con frecuencia la infección va asociada junto con otras parasitosis como Pneumocystiasis, Giardia, Toxoplasmosis, cytomegalovirus y varias micosis. Un caso severo y prolongado de criptosporidiosis puede indicar la sospecha de SIDA, debiéndose realizar un test de inmunodeficiencia. Así, un paciente que presente un síndrome diarreico por *Cryptosporidium* sp. de más de un mes de evolución tiene criterios de SIDA (Criterios del C.D.C. de Atlanta, agosto de 1987)²⁸. En pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, la infección revierte al ser suprimido este tratamiento.

La acción patógena del parásito se traduce en la destrucción de enterocitos, atrofia de vellosidades y reacción inflamatoria y de compensación, hipermotilidad intestinal, mala absorción, disminución de la superficie de absorción y descenso de la actividad enzimática e hipermeabilidad por ósmosis.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de criptosporidiosis, mediante la observación directa del agente parasitario, puede hacerse a partir de material de biopsia, en el que se observarían estadios endógenos, o bien de otros productos como heces, bilis o secreciones respiratorias, pudiendo evidenciarse estadios exógenos.

Como los ooquistes pueden encontrarse en pequeña cantidad, deben utilizarse técnicas de concentración por flotación o sedimentación y completar con la realización de tinciones.

El tamaño de los ooquistes es de 4-5 micrómetros. La tinción Ziehl-Neelsen introducida por Henricksen²⁶ facilita el diagnóstico diferencial con las levaduras que aparecen de color azul o verde, mientras que *Cryptosporidium* se observa de color rojo.

En el estudio comparativo de diversas técnicas de recuperación e identificación de ooquistes de *Cryptosporidium*, a partir de heces se ha señalado el máximo rendimiento en la tinción de Ziehl-Neelsen, modificada a partir de sedimento formalizado³⁰. Asimismo se ha podido comprobar, en el estudio comparativo de dos técnicas de concentración, que la técnica de formol/etilacetato con tinción de Kinyau es tan sensible como la técnica más específica de Sheater para la detección de ooquistes³¹.

También se ha propuesto la inoculación de muestras en animales de laboratorio para confirmar infecciones en mamíferos³², pero variaciones en la infectividad del parásito y en la susceptibilidad del huesped pueden falsear los resultados.

Se ha realizado estudios serológicos por técnicas de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como antígeno cortes de intestino de animales inoculados experimentalmente¹³ y ooquistes obtenidos de heces de animales³³.

Recientemente se ha comprobado que pruebas de inmunofluorescencia directa^{35,35} e indirecta²², con anticuerpos monoclonales para la detección de ooquistes de *Cryptosporidium* presentan frente a la tinción de Ziehl-Neelsen una mayor sensibilidad y especificidad.

TRATAMIENTO

La búsqueda de un tratamiento etiológico en el caso de pacientes con SIDA ha sido decepcionante y todos los fármacos presentan resultados parciales.

El tratamiento con espiranicina, antibiótico macrólido, semejante a la eritromicina y clindamicina, ha sido extensamente utilizado. Siendo su ventaja la baja toxicidad. Las dosis empleadas son de 3 g/día y la duración de 1 a 16 semanas³⁶, aunque la resolución completa de la diarrea sólo se consigue en un porcentaje de enfermos³⁷.

La alfa-Difluoromethylornitina (DFMO) palió la diarrea en un pequeño número de pacientes con SIDA, siendo su principal inconveniente la elevada toxicidad (Dosis de 9 g/Kg presentan efectos tóxicos)³⁸.

La somatostatina análoga (SMS-201-995), Sandostatin[®], administrado a dosis progresivas por vía subcutánea (dosis iniciales de 50 µg a dosis máximas de 500 µg), probablemente contribuya al control de la diarrea crónica, observándose una reducción superior al 50 por 100 en los síntomas y en el número de deposiciones diarias³⁹.

Otras sustancias con perspectivas son los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina. De igual modo, cabe mencionar el papel de otras sustancias terapéuticas ensayadas, como son los tratamientos con calostro de vaca hiperinmune⁴⁰, globulkin de leche de vaca y factor de transferencia bovino³⁸.

La hidratación con soluciones orales para mantener el equilibrio electrolítico es importante, pudiendo ser necesario una hidratación intravenosa si se producen vómitos.

Los sujetos con función inmune normal suelen recuperarse de forma espontánea. En el caso de cuadros diarreicos

agudos pueden ser tratados con éxito mediante rehidratación oral, aunque en ocasiones se necesite de una terapia intravenosa⁴¹.

PREVENCIÓN

De igual modo que la quimioterapia, la quimioprofilaxis es inefectiva en el sentido de la existencia de un fármaco infalible. Así pues, la profilaxis debe encaminarse a incrementar las condiciones higiénicas así como a intentar abolir o disminuir los factores que favorecen la infección.

En el caso de infecciones humanas deberán extremarse las medidas higiénicas. Estas precauciones se tomarán especialmente en los grupos de alto riesgo como granjeros, veterinarios, técnicos de laboratorio, enfermeras y homosexuales. Los inmunodeficientes deben ser particularmente cuidadosos. Estas recomendaciones también son válidas para guarderías y colegios, donde las condiciones higiénicas serán vigiladas debido a la mayor susceptibilidad de los niños.

Dado el carácter zoonótico de la enfermedad, una forma de controlar la infección en el hombre, será el control de la infección en animales. En medicina veterinaria es aconsejable: administrar adecuadamente el calostro, separar animales enfermos y sanos, controlar posibles portadores inaparentes (roedores, gatos, perros, etc.); desinfección de locales con vapor a presión de formaldehído o amoníaco, extremar las medidas higiénicas (limpieza de establos), evitar la convivencia de diferentes especies susceptibles y animales de diferentes edades y, en general, buenas medidas higiénico sanitarias en el manejo de las explotaciones (vacunaciones, desparasitaciones, alimentación, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nime F A, Burek J D, Page D N, Hols-

cher M A, Yardley J H. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* 1976; 70: 592-89.

2. Meisel J L, Perera D R, Meligro C, Rubrin C. Overwhelming watery diarrhea associated with a *Cryptosporidium* in a immunosuppressed patient. *Gastroenterology* 1976; 70: 1.156-1.160.
3. Tzipori S, Angus K W, Campbell I, Gray E W. *Cryptosporidium*: Evidence for a single species genus. *Infect Immun* 1980; 30: 884-886.
4. Levine N D. Taxonomy and review of the coccidian genus *Cryptosporidium* (Protozoa, Apicomplexa). *J Protozool* 1984; 31: 94-98.
5. Upton S J, Current W L. The species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting mammals. *J Parasitol* 1985; 71: 625-629.
6. Birg R G, Smith M D. *Cryptosporidiosis* in man: parasite life cycle and fine structural pathology. *J Pathol* 1980; 132: 217-233.
7. Current W L, Haynes T B. Complete development OF *Cryptosporidium* in cell culture. *Science* 1984; 224(4649): 603-605.
8. Villacorta M I, Pérez del Molino M L, Ares M E, Bajo M T, Fandiño M L. Epidemiología de la *cryptosporidiosis* humana en Galicia. V Congr Nac Parasitol. Salamanca 1987; 157-158.
9. Clavel A, Castillo F, Alvira A. *Cryptosporidiosis* en pacientes asistidos en un hospital general. V Congr Nac Parasitol. Salamanca 1987; 291-292.
10. Portus M, Castillo F, Alvira A. *Cryptosporidiosis* humana en España. *Med Clin* 1985; 84-462.
11. Canut A, Martín A M, García E J. Seroprevalencia de *Cryptosporidium* spp. en distintos grupos de población en Salamanca, IV Congr Nac Parasitol. Cáceres 1989; 174.
12. Clavel A, Fleta J. Estacionalidad de la *criptosporidiosis* humana en Zaragoza. VI Congr Nac Parasitol. Cáceres 1989; 175.

13. Campbell I, Current W L. Demonstration of serum antibodies to *Cryptosporidium* sp in normal and immunodeficient humans with confirmed infections. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 165-169.
14. Clavel A, Castillo F J. Ciptosporidiosis. *Infectologica* 1986; 57: 45-52.
15. Jokipii L, Pohjola S, Anssi M M. Cryptosporidiosis associated with traveling and giardiasis. *Gastroenterology* 1985; 89: 838-842.
16. Current W L. *N Engl J med* 1983; 309: 1.326-1327.
17. Weber J, Philip S. *N Engl J Med* 1983; 309: 1.326.
18. Hojlyng N, Holten-Andersen W, Jepsen S. Cryptosporidiosis: a case of airborne transmission. *Lancet* 1987; 1: 271-272.
19. Angus K W, Tzipori S, Gray E W. Intestinal lesions in specific pathogen-free lambs associated with *Cryptosporidium* from calves with diarrhoea. *Vet path* 1982; 19: 67-68.
20. Tzipori S, Campbell I, Sherwood D, Snodgrass D R, Whitelaw A. An outbreak of calf diarrhoea attributed to cryptosporidial infection. *Vet Rec* 1980; 107: 579-580.
21. Tzipori S, Smith M, Makin T, Halpin C. Entrecocolitis in puglets caused by *Cryptosporidium* sp. purified from calf faeces. *Vet Parasitol* 1982; 11: 121-122.
22. García-Rodríguez J A, Martín A M, Canut A, García E J, Luna G. Incidencia de *Cryptosporidium* sp. en pacientes asistidos en un hospital general. Técnicas para la identificación de ooquistes en heces. *Med Clin* 1989; 93: 164-168.
23. Angus K W. Cryptosporidiosis in man, domestic and birds: a review. *J Royal Soc Med* 1983; 76: 62-70.
24. Polack B, Chermette R, Savey M, Busieras J. Les cryptosporidies en France. Techniques usuelles d'identification et résultats préliminaires d'enquetes épidémiologiques. *Point Vét* 1983; 15: 41-46.
25. Casemore D P. Timing of symptoms and oocyst excretion in human cryptosporidiosis. *N Eng J Med* 3: 168-169.
26. Alpert G, Bell L M, Kirkpatrick C E et al. Cryptosporidiosis in a day —cara center. *New Eng J Med* 1984; 16: 967.
27. Soave R, Donald A. Cryptosporidium and cryptosporidiosis. *Rev Inf Dis* 1986; 8: 1.012-1.023.
28. *MMWR*, 1987, 36 (SUPP 15): 1-16.
29. Henriksen S A, Pohnlenz J F L. Staining of cryptosporidia by a modified Ziehl-Neelsen techniques. *Acta Vet* 1981; 22: 594-596.
30. García L S, Bruckner D A, Brewer T C, Shimizi R Y. Techniques for the recovery and identification of *Cryptosporidium* oocysts from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 185-190.
31. Mc Nabb S J, Hensel D M, Welch D F, Hejbel H, McKee G I, Istre G R. Comparison of sedimentation and flotation techniques for identification of *Cryptosporidium* sp. oocysts in a large outbreak of human diarrhea. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 587-589.
32. Reese N C, Current W L, Ernst J V, Bailey W S. Cryptosporidiosis of man and calf: a case report and results of experimental infections in mice and rats. *Am J Trop Med* 31: 226-229.
33. Koch K L, Phillips D J, Aber R C, Current W L. Cryptosporidiosis in hospital personnel. *Ann Inter Med* 1985; 102: 593-596.
34. Mc Lauchin J, Casemore D P, Harrison T G, Gerson P J, Samuel D, Taylor A G. Identification of *Cryptosporidium* oocyst by monoclonal antibody. *Lancet* 1987; 3: 57.
35. Stibbs H H, Ongerth J E. Immunofluorescence detection of *Cryptosporidium* oocyst in fecal smears. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 517-521.
36. Portnoy D, Witheside M E, Buckley E, McLeod C L. Treatment of intestinal Cryptosporidiosis with spiramycin. *Ann Inter Med* 1984; 100: 504-511.
37. Damaso D, Daza R M, Domínguez A et al. *Cryptosporidium* en heces de tres enfermos inmunocomprometidos. *Rev Esp Microbiol Clin* 1986; 1: 59-60.

38. Soave R, Johnson W. Cryptosporidium and Isospora belli infections. *J Infect Dis* 1988; 157: 225-229.
39. Clotet B, Sirera G, Galan F, Monterola J M, Tortosa F, Foz M. Efficacy of the somatostatin analogue (SMS-201-995) for cryptosporidial diarrhoea in patients with AIDS. *AIDS* 1989; 3: 884-885.
40. Nord J, Ma P, DiJohn D. Treatment with bovine hyperimmune colostrum of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients. *AIDS* 1990; 4: 581-584.
41. Mata L. Cryptosporidium and other protozoa in diarrreal disease in less development countries. *pediatrics Infect Dis* 1986; 5: 117-130.