

113 2ci



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

" CRIPTOSPORIDIOSIS "

FALLA DE ORIGEN

TRABAJO ESCRITO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO.
P R E S E N T A:
GLORIA QUINTERO PINTO.

MEXICO, D.F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E.

	PAG
INTRODUCCION	1
CAPITULO I : ANTECEDENTES	3
CAPITULO II : CLASIFICACION Y CICLO DE VIDA	7
CAPITULO III: EPIDEMIOLOGIA	14
CAPITULO IV : CUADRO CLINICO	22
CAPITULO V : COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO Y GRUPOS MAS SUSCEPTIBLES	28
CAPITULO VI : DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	32
CAPITULO VII: PARTICIPACION DE LA INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	39
CAPITULO VIII: TRATAMIENTO	43
CAPITULO IX : CONCLUSIONES	48
CAPITULO X : APENDICE	49
CAPITULO XI : BIBLIOGRAFIA	51

I N T R O D U C C I O N

A pesar del gran número de enteropatógenos identificados en los últimos años como agentes causales de gastroenteritis, se presentan aún infecciones entéricas cuya causa permanece indeterminada. Por ello, no es extraño que se continúe la búsqueda de agentes patógenos no descritos, o que se trate de relacionar parásitos de animales con infecciones de humanos. Un ejemplo de esto, es el protozooario Cryptosporidium; se ha demostrado que este causa enteritis en varias especies animales, y recientemente se ha relacionado con enteritis en humanos (27).

La criptosporidiosis está cobrando cada vez más importancia, pues a partir de 1976, cuando se informó del primer caso de esta enfermedad en humanos, hasta la fecha se han reportado un sin número de casos, por lo que esta infección ha cobrado gran importancia sobre todo para las personas con alguna inmunodeficiencia o con tratamiento inmunosupresor, para los que la criptosporidiosis puede ser determinante en su muerte.

La búsqueda de Cryptosporidium debe hacerse intencionada, ya que, con los métodos parasitológicos que habitualmente se utilizan en los laboratorios, no es fácil identificarlo, por lo que han surgido varios métodos específicos, siendo los más utilizados: la tinción de Ziehl-Neelsen modificada, la de Kinyoun, la técnica de concentración-flotación de Sheater y más recientemente los de tipo inmunológico como el de ELISA, el de inmunofluorescencia indirecta y el "Merifluor Cryptosporidium kit" --

que utiliza anticuerpos monoclonales; lo que permite hacer el diagnóstico de dicha parasitosis,

Por otro lado, hasta el momento actual no se puede hablar de un esquema efectivo y definido de tratamiento, a pesar de - existir un cierto número de medicamentos que se han probado,

CAPITULO I
ANTECEDENTES

Tyzer, en 1907, por primera vez describió a Cryptosporidium observándolo en la mucosa gástrica de ratones asintomáticos (55), pero fue hasta el año de 1955 que se relacionó con diarrea grave en pavos infectados con este protozoario ; desde entonces el parásito se ha observado en varias especies de animales como son: carneros, terneras, cerdos, cabras, ratones, conejos, serpientes, monos, pollos, pavos, gatos, perros, potrillos, venados, gansos, - pericos y faisanes (2,27, 37,39,48,59,63). También se ha encontrado a Cryptosporidium infectando la tráquea, la cloaca, la bolsa - de Fabricio y el saco conjuntival de aves (59).

Se informó del primer caso de criptosporidiosis humana en - 1976 y hasta 1982 sólo se habían reportado 7 casos, Sin embargo, a partir de este mismo año, el número de casos reportados se ha - incrementado considerablemente por lo que el concepto de criptosporidiosis se ha transformado de una rara y larga infección asin - tomática en una importante causa de diarrea y enterocolitis en - diversas especies animales incluyendo al hombre (28,37,59,61).

Cryptosporidium se ha reconocido recientemente como una --- causa importante de diarrea, tanto en personas inmunocompetentes, como en pacientes inmunodeficientes (62), pero más comunmente ocu - rre en manejadores de animales y en pacientes con síndrome de -- inmunodeficiencia adquirida (SIDA), o con alguna otra inmunodefi - ciencia (37).

En los diferentes estudios que se han reportado en la lite-

ratura, se ha observado que los individuos parasitados con -- Cryptosporidium que tienen actividad inmunitaria normal, generalmente presentan diarrea autolimitada con duración aproximada de 5 días, de curación espontánea; sin embargo, pacientes con algunas anomalías inmunitarias desarrollan una enfermedad diarréica prolongada, grave e incurable que puede llevarlos hasta la muerte (2,27,37,39).

Como se mencionó en los párrafos anteriores, la criptosporidiosis es una enfermedad que inicialmente se describió en animales domésticos, posteriormente en ganado vacuno y los primeros informes de casos humanos se describieron en manejadores de ganado, lo cual sugiere que la enfermedad es una zoonosis.

Las especies de Cryptosporidium son transmitidas por una variedad de mecanismos. La transmisión zoonótica se consideró inicialmente como la principal forma de infección humana, por las razones antes citadas. Sin embargo, se ha encontrado en la actualidad que la principal vía de transmisión es la vía buco fecal, ya sea por contacto directo (durante prácticas sexuales en las que exista contacto buco - anal), o indirecto, mediante agua, comida, fomites y otras superficies contaminadas. Los animales constituyen el más importante reservorio de la infección para los humanos y se piensa también que lo sean los homosexuales infectados (4).

Estudios recientes han permitido observar que -- -- -- Cryptosporidium es resistente a los antisépticos comunes (42), y a la cloración del agua potable (23).

Actualmente se han descrito aproximadamente 11 especies de Cryptosporidium que causan infección tanto en animales como en el hombre (37); la primera especie descubierta fue Cryptosporidium muris, la cual la describió Tyzzer en 1907, por hallazgos de ooquistes en heces y glándulas intestinales de ratones. Posteriormente se describió una nueva especie, C. parvum (Tizzer, 1912) cuyos ooquistes eran ligeramente más pequeños. Después de más de 40 años, en que aparentemente no hubo otras contribuciones, se reinició la descripción de nuevas especies, cuyos ooquistes y otras formas del parásito son similares o idénticas entre sí y con los descritos por Tyzzer, pero, que por el hecho de aparecer en otros vertebrados se les consideró diferentes (37).

Las especies descritas son:

C. muris (Tyzzer 1910) en ratón.

C. parvum (Tyzzer 1912) en ratón.

C. meleagridis (Slavin 1955) (Levine 1980) en pavos.

C. wrairi (Vetterling et al 1971) en cobayos.

C. anserinum (Proctor y Kemp 1974) en gansos.

C. bovis (Barker y Carbonell 1974) en terneras.

C. agni (Barker y Carbonel 1974) en ovejas.

C. rhesi (Levine 1980) en mono rhesus.

C. crotali (Triffit 1925) en serpientes.

C. serpentis (levine 1980) en serpientes.

C. nasorum (Hoover, Hoerr, Carlton, Heinsman y Ferguson 1981) en peces.

La lista de animales infectados asciende a nueve mamíf~~e~~

ros, tres aves, algunos peces y varias especies de serpientes,

Aparentemente la lista de huéspedes es mayor, pues se ha demostrado la presencia de anticuerpos específicos contra el parásito mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta en otros vertebrados como: hombre, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, venados y gallinas (37,61).

La inoculación experimental exitosa de parásitos aislados de un huésped vertebrado a otros, ha permitido demostrar su inespecificidad, así como la posible sinonimia de las especies descritas (37,48,59,61,63).

C A P I T U L O I I
CLASIFICACION Y CICLO DE VIDA

Clasificación.- La clasificación taxonómica del genero -- Cryptosporidium denota su estructura y su biología básica.

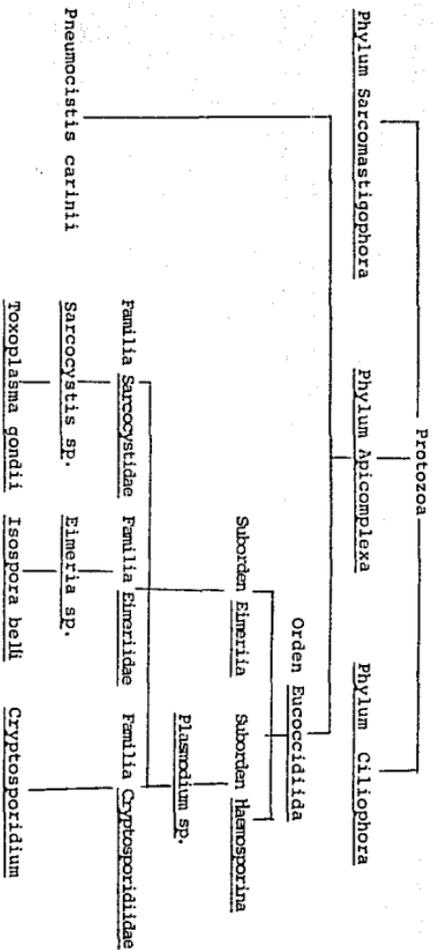
Las especies de Cryptosporidium pertenecen al Phylum Api--
complexa, pues al igual que otros parásitos tienen un complejo apical, pero no son cilios ni flagelos. Dado que - - - - - Cryptosporidium tiene tanto reproducción sexual como asexual, se coloca en la clase Sporozoacida y en la subclase Coccidiasina, porque tienen pequeños gametos intracelulares, característica - de los miembros de esta subclase.

Las especies de Cryptosporidium se colocan en el orden - - Eucoccidiorida, por el desarrollo de merozoitos (primera y segunda generación) dentro de los esquizontes. Cryptosporidium, al igual que Isospora, Sacocystis y Toxoplasma, son miembros -- del suborden Eimeriorina, debido a la producción de micro y macrogametos, a partir de sus micro y macrogametocitos, respectivamente. Por otro lado, como un miembro de la familia Cryptosporidiidae el género Cryptosporidium se ha desarrollado en un nicho anatómico especial, justo debajo de la membrana de la célula huésped, como un parásito intracelular pero extracitoplasmático. Se requiere un solo huésped (monoxeno) para el desarrollo del ciclo de vida completo de las especies de Cryptosporidium - (27,28,35).

La figura No. 1 muestra la clasificación taxonómica de - - Cryptosporidium.

Figura 10. 1

Taxonomía de Cryptosporidiidae.



Ciclo de vida.- El ciclo de vida de Cryptosporidium se ha investigado en cricetos, terneras y membrana corialantoidea del embrión de pollo, y parece seguir el mismo patrón que para --- otras coccidias (2,27).

Cryptosporidium es un parásito monoxeno, y su fase infectante es el ooquiste maduro, pequeña formación redonda de 3 a 5 μ de diámetro, que se expulsa en las heces de animales enfermos y está listo para infectar a otros animales (31).

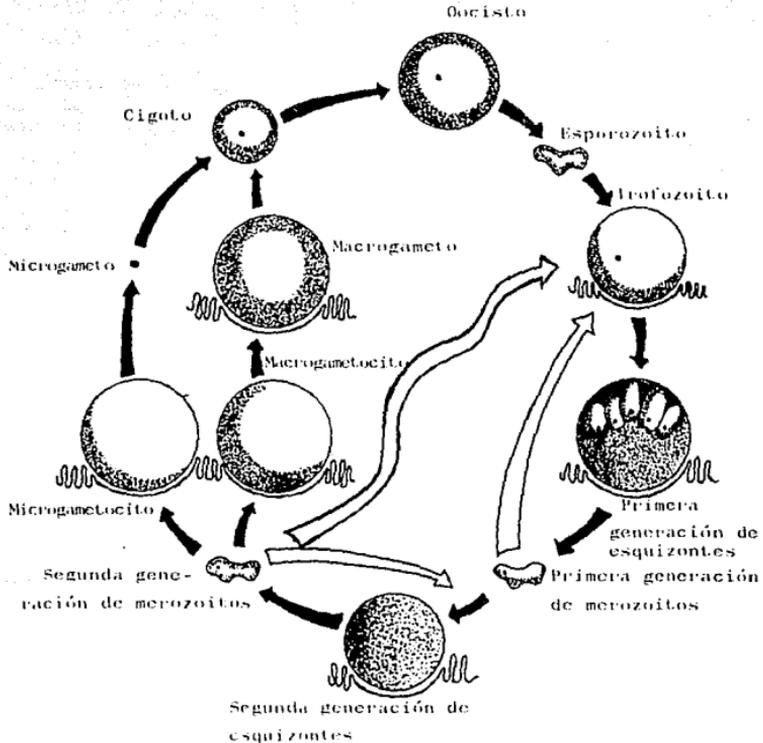
Su ciclo biológico, el cual se esquematiza en la figura -- No.2, está constituido por una fase asexual en la que se encuentran los estadios de trofozoitos, esquizontes y merozoitos; y -- una fase sexual representada por los macro y microgametos (41).

Los ooquistes maduros contienen 4 esporozoitos en su interior, los cuales se liberan cuando el huésped ingiere los ooquistes, el mecanismo exacto se desconoce, pero parece ser, que el - desenquistamiento se favorece por la digestión de la pared quística dentro del conducto gastrointestinal. Los esporozoitos liberados infectan las células epiteliales del intestino delgado para transformarse en trofozoitos.

El trofozoito sufre tres divisiones nucleares para formar - ocho merozoitos; a esta estructura se le llama esquizonte de primera generación, posteriormente los ocho merozoitos formados se liberan e infectan otras células epiteliales. En estas últimas, - los merozoitos alargados se redondean y sufren dos divisiones -- nucleares para formar el esquizonte de segunda generación, que contienen cuatro merozoitos de segunda generación, los cuales se liberan y vuelven a infectar células epiteliales, entonces es -

Figura No. 2

Ciclo de vida de Cryptosporidium



Tomado de Navin, R.L. y Juranek, D.D.: Cryptosporidiosis: Clinical Epidemiologic and Parasitologic Review, Rev. Infect. Dis. 6, 315(41)

cuando sufren diferenciación sexual formando los micro y macrogametocitos que dan origen a los gametos. Los segundos presentan pequeñas modificaciones y se convierten en macrogametos, en tanto que los primeros sufren algunas divisiones nucleares y forman varios microgametos. El número de estos no se conoce pero se cree que son entre 12 y 16 (2,27,41).

Un microgameto se une con un macrogameto para formar un cigoto, el cual se desarrolla hasta formar un ooquiste, para así completar el ciclo de vida (41).

Se observó la existencia de dos generaciones de esquizontes, en estudios hechos en cobayos alimentados con heces que contenían ooquistes y posteriormente se buscaron las distintas fases del parásito en el conducto gastrointestinal de estos animales (67); los resultados encontrados se muestran en el cuadro No.1.

Se debe señalar que todo el ciclo reproductivo se desarrolla a nivel de las microvellosidades de las células epiteliales. Generalmente el desarrollo ocurre en el epitelio gastrointestinal, pero se ha observado que en aves y en personas inmunodeficientes, puede ocurrir en el epitelio traqueal (43).

Observaciones en el microscopio electrónico demuestran que el trofozoito forma una zona de adherencia en la interfase con la célula huésped. En esta zona se pueden reconocer pliegues membranosos del parásito fusionados con una banda densa formada por cuatro membranas distintas, se creía que estas membranas eran parte del parásito, pero evidencias recientes sugieren que las dos membranas externas son originadas en el huésped por lo que -

Cuadro No. 1

Fases de Cryptosporidium en el conducto gastrointestinal.

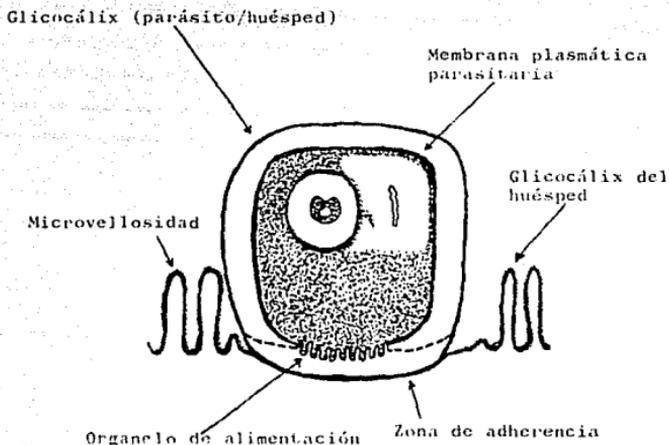
<u>Fase encontrada</u>	<u>Tiempo después de la inoculación.</u>
Trofozoitos	3 a 4 días
Esquizontes de ocho merozoitos	7 a 9 días
Esquizontes de cuatro merozoitos	11 a 14 días
Gametocitos	13 a 15 días

Tomado de Vetterling, J.M. y cols. J. Protozool.

18: 243, 1971 (67).

puede considerarse como parásito intracelular pero extracito--
plasmático y es a través de estas membranas donde se realiza -
el intercambio de material nutritivo (2,27,31,64) (figura No. 3).

Figura No. 3



Tomado de: Amador López R.: Infectología 5(1986) (2)

C A P I T U L O I I I

E P I D E M I O L O G I A .

En muchas partes del mundo se ha encontrado a - - - - -
Cryptosporidium asociado a enfermedades diarreicas, las que,
frecuentemente rivalizan en magnitud con Campylobacter, - -
Salmonella, Shigella sp, E. coli enteropatógena y Giardia --
lamblia (31).

Cryptosporidium se distribuye por todo el mundo, inclu-
yendo este y oeste de Africa (31), Centro y Sudamérica (8,37),
U.S.A. (6,31,36), Australia (64), Europa (30), Asia (31) y -
México (20,66).

A partir de 1976, cuando se reportó el primer caso de -
criptosporidiosis humana y hasta 1982, sólo se habían reporta-
do 7 casos. Sin embargo, a partir de este año el número de ca-
sos se ha incrementado considerablemente.

En Nueva York, el primer caso de criptosporidiosis se -
reportó en agosto de 1981 en un homosexual con SIDA, el diag-
nóstico se hizo por biopsia intestinal. A partir de entonces
se han reportado un gran número de casos (36).

En un estudio realizado en Melbourne, Australia por -
Tzipori y cols (64) se colectaron 844 muestras durante el pe-
ríodo de febrero de 1981 a junio de 1982, éstas provenían de
pacientes con gastroenteritis y de controles sin gastroenteri-
tis. Los resultados observados fueron, que solo 36 pacientes
(4%) con gastroenteritis presentaron Cryptosporidium en sus --
evacuaciones.

También se encontró que la frecuencia de febrero a mayo

de 1981, fue más elevada en relación a los demás periodos. Otro dato observado es que fue más común en los pacientes menores de 15 años.

En Bristol, Inglaterra, se realizó un estudio en el período comprendido del mes de febrero de 1983 a enero de 1984, con 863 pacientes con diarrea, de los cuales, 329 eran niños menores de 5 años de edad y sin deficiencias inmunitarias. Los resultados mostraron a 43 pacientes con Cryptosporidium, de éstos, 24 eran menores de 5 años de edad. Este parásito fue el más común después de Campylobacter (30).

Por otro lado en Massachusetts U.S.A., se llevó a cabo un estudio en el mismo período, del primero de febrero de 1983 al 31 de enero de 1984 con personas inmunocompetentes y de todas las edades, encontrándose 43 muestras con ooquistes de Cryptosporidium, presentándose el mayor número de casos en niños de 4 años de edad y en adultos en edades entre 30 y 39 años (65).

En Centroamérica se encontró un panorama semejante, en un estudio realizado en Costa Rica en 1982, se estudiaron niños lactantes y preescolares con diarrea y sin diarrea, encontrándose se una frecuencia de 4,4% de Cryptosporidium en diarreicos; sin embargo no se encontró en los niños no diarreicos. Todas las infecciones ocurrieron de mayo a junio en la población urbana y de junio a agosto en la población rural, indicando una marcada variación estacional (37).

En 1984 se observaron dos distintos brotes de gastroenteritis en el período comprendido del primero de mayo al 30 de julio entre los residentes de Brown Station, comunidad suburbana al -

Noroeste de San Antonio Texas. Estos brotes se debieron a una contaminación fecal del agua. En el primero, en 251 personas se encontró Cryptosporidium y en el segundo se encontraron ooquistes en 117 personas. Las edades fluctuaron de 1 a 72 años, con un promedio de 32 años; ninguno era inmunocomprometido, y no había una asociación entre propietarios o manejadores de ganado (23).

Janoff y Reller (31) de la Universidad de Colorado en 1986, realizaron una interesante recopilación de datos de pacientes con criptosporidiosis de 1978 a 1985, tanto de países en vías de desarrollo, como de países desarrollados, esta recopilación incluyó pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

En países en vías de desarrollo, en donde se examinaron -- muestras consecutivas de heces de pacientes con diarrea, Cryptosporidium se identificó en una proporción de 3 a 13%; en el diagnóstico, se utilizaron diferentes métodos, encontrándose la tasa más alta en India en niños menores de 3 años y en personas de todas las edades la tasa más alta se encontró en Bangladesh (cuadro No.2) (28,30,37,47).

Por otro lado, en países desarrollados, los estudios realizados en pacientes con diarrea indicaron que la prevalencia de Cryptosporidium fue de 0.6 a 7.3%, en donde la tasa más alta se observó en Estados Unidos (especialmente en Denver, Colorado) - en pacientes de todas las edades; en Gran Bretaña se encontró la tasa más alta en niños menores de 5 años (Cuadro No. 3).

Tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo, los grupos donde se ha encontrado

Cuadro No. 2

**Aislamiento de Cryptosporidium en muestras de materia fecal de
pacientes, en países en vías de desarrollo.**

1978 - 1985

País	Tipo de población	No. de estudios	% de <u>Cryptosporidium</u>
India	Menores de 3 años	682	13.1
Ghana	2 meses a 5 años	474	12.9
Sudáfrica	Niños hospitalizados	259	11.9
Venezuela	Menores de 2 años	120	10.8
Rwanda	Niños	193	10.2
Rwanda	Adultos	100	3.0
Bangladesh	Manejadores de ganado	165	8.5
Bangladesh	Otros pacientes	578	4.9
Brasil	Todas las edades	117	8.0
Liberia	6 meses a 5 años	278	7.9
Costa Rica	Niños preescolares	613	3.3
Tailandia	Menores de 10 años	410	3.2

Tomado de: Janoff E.N. and Reller L.B. J.Clin. Microbiol 1987 (31)

Cuadro No. 3

Porcentaje de Cryptosporidium en muestras de materia fecal de pacientes con diarrea
en países desarrollados.
1982 - 1986

País	Población	No. de estudios	% de <u>Cryptosporidium</u>
North de Gales	< 10 años	196	2.5
	≥ 10 años	304	0.7
Dinamarca	Todas las edades	800	1.2
Australia	< 15 años	697	4.7
	≥ 15 años	187	1.6
Gran Bretaña	< 5 años	329	7.3
	≥ 5 años	528	3.5
U.S.A.	Todas las edades	582	4.3
Canadá	> 10 años	878	1.4
	≤ 10 años	568	1.1
Finlandia	Todas las edades	4,545	2.6

Tomado de: Janoff E.N. and Relier, L.B. J. Clin. Microbiol 1987 (31)

más incidencia de criptosporidiosis comprende un gran número de personas inmunocompetentes. En Estados Unidos se encontró en un 28% entre homosexuales con SIDA, que tenían diarrea. Por otro lado, en Haití se realizó un estudio en 131 pacientes con SIDA, de los cuales casi la mitad estaba infectado con Cryptosporidium, la mayoría de estos pacientes presentaban diarrea crónica (31).

Algunos reportes de Costa Rica, Bangladesh e India, describen que las tasas más altas de Cryptosporidium se encuentran durante los meses más cálidos, húmedos y lluviosos (37,38,51). Sin embargo en países como Australia, Finlandia y los Estados Unidos, no se presenta este patrón estacional (29,32,64,69).

En Florida en 1985, se presentó un brote de diarrea en el "Day-care-center" (DCC), en donde se analizaron 84 muestras de niños entre las edades de 44 días a 5 años, de los cuales el 49% resultó positivo para Cryptosporidium (56).

Por otra parte, Ratnam y cols en 1986, reportaron que Cryptosporidium fue el segundo enteropatógeno más comúnmente identificado en 2,252 muestras de heces enviadas para examen rutinario, siendo Giardia lamblia el primero. De 19 pacientes positivos para Cryptosporidium, 18 reportaron diarrea (47).

Holly y Dover (29), examinaron 582 muestras de heces de diferentes individuos, encontrando 60 muestras con parásitos; de éstas, 25 (42%) tenían Cryptosporidium ocupando el primer lugar, seguido por Giardia lamblia (30%).

En Filadelfia U.S.A., se presentó un brote de diarrea en un centro de cuidado diurno, encontrándose Cryptosporidium en-

13 de 20 niños, o sea en un 65% de niños sintomáticos y sólo 3 (11%) de 27 niños asintomáticos (1).

Un estudio realizado en Guatemala en 1986, con 500 niños tanto del área urbana como la rural, sólo la mitad tenían diarrea y la otra mitad eran testigos. Se encontró que el 20,4% - del grupo total, fueron positivos para Cryptosporidium siendo más frecuente en niños mayores de 5 años tanto en el grupo con diarrea, como en el grupo control (8).

En lo que se refiere a México, en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", entre los meses de julio - de 1983 y mayo de 1987, se realizó un estudio en 69 pacientes con SIDA que presentaban alteraciones gastrointestinales. Se encontraron agentes infecciosos en el 58% de los casos, siendo los más frecuentes Cryptosporidium y E. histolytica, seguidos por Giardia lamblia e I. belli (20).

En este mismo Instituto se estudiaron 425 muestras de materia fecal de pacientes mexicanos con infección por HIV, enviadas al Laboratorio de Microbiología Clínica de dicho Instituto, entre el período comprendido de mayo de 1985 a mayo de 1988; 256 muestras eran de pacientes con SIDA, 15 de pacientes con enfermedad constitucional por HIV, 9 serotipos HIV asintomáticos, 4 de pacientes con adenopatía por HIV y 133 de pacientes desconocidos.

Los resultados obtenidos mostraron que 46 muestras fueron positivas para Cryptosporidium, 42 fueron casos de SIDA (Ojeda, F., comunicación personal).

Por otro lado, en 1988, en el Instituto de Salubridad y

Enfermedades Tropicales de la Ciudad de México, los Dres. - -
Vázquez Tsuji, Velasco Castrejón y Alvarez Chacón (66), reali-
zaron un estudio de muestras de materia fecal de 22 pacientes-
con diagnóstico clínico y serológico de SIDA, para la búsqueda
intencionada de especies de Cryptosporidium, encontrándose en-
sólo dos de los casos oquistes de Cryptosporidium, coexistien-
do uno de ellos con Giardia lamblia.

Se ha observado que en los pacientes mexicanos con SIDA
son más frecuentes las infecciones entéricas por Cryptosporidium
e I. belli, que las neumonías por Pneumocystis carini (45).

CAPITULO IV
CUADRO CLINICO

En animales, la enfermedad aguda se caracteriza por diarrea acuosa, anorexia y pérdida de peso; no se presenta criptosporidiosis crónica. Se ha observado que hay animales que resisten la infección o curan espontáneamente, sin embargo, otros mueren (59). Algunos factores que influyen sobre las manifestaciones clínicas en animales son, la especie de que se trate, la edad y el estado inmunitario (27).

En cuanto a la especie, se ha observado que algunos mamíferos como las ratas, ratones y cobayos, no desarrollan diarrea con la inoculación de ooquistes provenientes de ternera, mientras que especies jóvenes de simios, porcinos, caprinos y aves, presentan los síntomas característicos de criptosporidiosis con el mismo inóculo (59).

Con respecto a la edad, experimentos realizados por Tzipori y cols (60), con carneros neonatos de distintas edades, libres de patógenos e inoculados con ooquistes de Cryptosporidium obtenidos de terneras enfermas, demostraron que la presencia de la enfermedad dependía de la edad del animal, encontrándose que los animales mientras más jóvenes eran, mayores problemas severos tenían y los animales de más edad, no presentaban manifestaciones clínicas. En experimentos semejantes con lechones mayores de nueve días se encontró que éstos no presentaban la enfermedad (2). Esto sugiere que la presencia de la enfermedad depende de la edad del animal y de que los animales adultos desarrollan inmunidad a la criptosporidiosis.

Por otro lado, la importancia del estado inmunitario se demostró en estudios realizados en cinco potrillos árabes con inmunodeficiencia combinada (humoral y celular) que murieron a los dos meses debido a diarrea grave; se les encontraron oocistos adheridos a la pared del estómago, intestino, conductos biliares y pancreáticos, por lo que se cree que la inmunodeficiencia incrementó la susceptibilidad a la infección, pues no hay casos de criptosporidiosis en potrillos normales (2,27).

En aves se ha encontrado la infección en vías respiratorias altas y se relaciona con algunos signos clínicos de gravedad variable, así mismo se han encontrado microorganismos en mucosa nasal y bronquial (68).

En humanos, la infección por Cryptosporidium se divide clínicamente en dos categorías: a) Pacientes con función inmune normal y b) Pacientes inmunocomprometidos, como los que tienen el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o que reciben terapia inmunosupresora.

a) En pacientes con función inmune normal. Se presenta diarrea líquida profusa, fétida, con presencia ocasional de moco, con duración de una a tres semanas, anorexia, dolor abdominal, cólico, náuseas, fiebre y vómito que ceden al tratamiento sintomático (60). Ocasionalmente presentan síntomas no específicos como: cefalea, mialgia, malestar general y debilidad, la diarrea y el dolor abdominal se exacerban con el alimento (55).

Al examen físico, usualmente sólo se encuentra deshidratación; en cuanto a las anomalías radiológicas, no son es-

pecíficas e incluyen la proyección de pliegues de la mucosa intestinal y desorden en la motilidad (55).

b) En pacientes inmunocomprometidos. El desarrollo de la enteritis comunmente es insidioso pero se incrementa severamente; en estos pacientes hay dolor abdominal, pérdida excesiva de peso, severa deshidratación. Ocasionalmente tienen períodos con síntomas disminuidos, pudiendo aplazarse y disminuirse (55). -- Los pacientes con daño inmunitario pueden presentar un síndrome coleriforme con gran pérdida de líquido, tres litros o más al día y la diarrea puede durar desde días hasta años. La fisiología de esta gran pérdida de líquidos no se ha descrito bien, -- por los síntomas observados existe la posibilidad de que la causante sea una enterotoxina parecida a la del cólera, hasta ahora no identificada (2,41,60).

Se ha observado que algunos pacientes con deficiencia nutricional pueden presentar un curso de la infección semejante al que presentan pacientes con deficiencia inmune (4,43).

Se han hecho pruebas de absorción intestinal en pacientes con criptosporidiosis, y en todos ellos se encontró esteatorrea, prueba de D-xilosa anormal e intolerancia a la lactosa, sugerentes de daño a la mucosa del intestino delgado (20,55). Los niveles séricos de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl-transpeptidasa están elevados, pero los niveles séricos de transaminasas y bilirrubinas son normales.

Radiológicamente, en pacientes inmunocomprometidos se encuentra dilatación en los conductos biliares, en la pared del intestino y desorden en la motilidad (55).

Por otro lado, se han descrito acortamiento de las vellosidades, criptas hipertróficas, disminución en la altura de las células de absorción, pérdida de la polaridad nuclear y vacuolización citoplasmática extensa (20,58).

Cryptosporidium, al parecer tiene varios ciclos esquizogónicos en el paciente inmunocomprometido, por lo que la infección puede continuar en forma crónica por meses o años (41).

En los humanos, a diferencia de los animales, se ha observado que la edad no es un factor determinante para la infección (27); sin embargo, el mayor determinante de la gravedad en humanos, es el estado inmunitario del individuo (52,58,59) ya que la criptosporidiosis en pacientes inmunocompetentes es una enfermedad benigna, en donde el proceso es autolimitado y de corta duración, por lo que su curso es muy distinto al que tienen los pacientes inmunocomprometidos, en quienes este estado puede ser determinante en su muerte.

Pitlik y cols (44), en 1983 realizaron un estudio de criptosporidiosis humana, hicieron comparaciones entre pacientes -- inmunocomprometidos y pacientes con función inmune normal, encontrándose diferencias importantes que se muestran en el cuadro No. 5.

La localización de Cryptosporidium es preferentemente intestinal, especialmente en el último tercio del yeyuno y el íleon; pero se ha constatado la posibilidad de colonizaciones más amplias, tomando también el intestino grueso, estómago, duodeno, conductos biliares y el aparato respiratorio de los mamíferos -

Cuadro No. 5

Criptosporidiosis humana.

Comparación de formas clínicas en pacientes inmunocomprometidos y no comprometidos.

Tipo de pacientes	Número de casos informados en años	Edad media	Prevalencia sexual M:F	Contacto con animales	Casos asintomáticos	Duración de la diarrea	Método diagnóstico	Infección nosocomial	Quinto tratamiento	Resultados
comprometidos	16	20.8	2:3	Frecuente	2	Usualmente días	La mayoría por examen de heces	No	No se administró	Todos los pacientes se recuperaron
no comprometidos	23	35.6	31:1	Raro	Ninguno	Usualmente meses	La mayoría por biopsia intestinal	Frecuente	No eficaz	Todos los pacientes fallecieron

Tomado de: Pillik, S.D. y cols. Arch. Intern. Med. 1983 (44)

(31,68). En algunos pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida se ha encontrado Cryptosporidium en epitelios - de bronquios y alvéolos (11,24), también se ha encontrado en - pacientes con hipogammaglobulinemia en epitelio traqueal y glándulas accesorias (59,60).

C A P I T U L O V
COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO
Y GRUPOS MAS SUSCEPTIBLES.

A la fecha, el comportamiento inmunológico de Cryptosporidium no se conoce. Se han realizado muy pocos estudios a este respecto; sin embargo, se cree que las células T tienen una importante participación en la respuesta inmune contra este -- protozooario, también parece estar involucrada la mucosa del in testino donde ocurre dicha reacción.

En experimentos donde se utilizaron ratones atímicos, -- con número insuficiente de linfocitos T, se observó que fueron incapaces de autolimitar el problema, mientras que en ratones blancos eufímicos, hubo únicamente infecciones trasitorias -- (31).

Aunque los estudios realizados sugieren que es la participación de la inmunidad celular la importante para el control de la enfermedad, también se ha observado que se requiere la inmunidad humoral para eliminar la infección, ya que, en -- pacientes con hipogammaglobulinemia, en los que se demostró -- la normalidad de la función de las células T, se observó -- que presentaban una severa infección (9,13,18,22,34,52).

Recientemente en Venezuela, se realizaron estudios en -- ratones para observar la respuesta inmunológica, encontrándose comparativamente en un grupo control, un mayor número -- de linfocitos T - cooperadores y células Thy-1+ en las placas de Peyer de los animales infectados. Por otro lado, -

los macrófagos y las células dendríticas interdigitantes, también están aumentados considerablemente en las placas de Peyer del yeyuno de los animales infectados (23).

GRUPOS MAS SUSCEPTIBLES.

La criptosporidiosis en pacientes inmunocompetentes es un problema autolimitado y tiene un curso muy distinto al que tiene en los pacientes inmunocomprometidos.

En pacientes inmunocompetentes, no hay predominio de la enfermedad en algún sexo y puede pasar asintomático o curar espontáneamente sin infecciones asociadas.

Los grupos más afectados por Cryptosporidium en orden de frecuencia e importancia son:

1.- Pacientes Inmunocomprometidos

- a) Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA):
- b) Pacientes con Hipogammaglobulinemia.
- c) Pacientes que reciben terapia inmunosupresora

2.- Pacientes Inmunocompetentes.

- a) Manejadores de ganado
- b) Viajeros.

Se ha reconocido recientemente a Cryptosporidium como una causa importante de diarrea en personas inmunocompetentes e inmunocomprometidos (37), pero más comunmente ocurre en manejadores de animales y en pacientes con SIDA (11,24).

En un estudio realizado a un grupo de viajeros escandinavos visitando Leningrado y en otro realizado en estudiantes --

americanos (USA) que habian viajado a México, se encontró a --
Cryptosporidium como causante de diarrea aguda (24).

Mata y cols (37) realizaron una revisión en 1984 de los -
pacientes con criptosporidiosis, tanto de los inmunocomprometi-
dos como de los inmunocompetentes, encontrando más incidencia-
dentro de los primeros (Cuadro No. 6). (37)

Cuadro No. 6

Criptosporidiosis en el hombre			
Salud	Sexo	Edad (años)	Referencia.
Inmunodeficiente	M	9	Lasser et.al. 1979
	F	52	Stemmerman et.al.1980
	M	48	Weinstein et.al. 1981
	M	adulto	Bird, 1982
	M	21 adultos*	CDC, 1982
Inmunosuprimidos	M	39	Meisel et.al, 1976
	M	58	Weisburger et.al., 1979
Inmunocompetentes	F	3,5	Nime et.al., 1976
	M	27	Tzipori et. al., 1980
	M	25	Reese et'al., 1982
	M	adulto	Anderson et.al., 1982
		11 adultos	CDC, 1981
		23 niños 15a	Tzipori et.al., 1983
	12 niños 3a	Presente estudio	

* Homosexuales con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Tomado de: Mata et.al., Rev. Biol. Trop. 1984 (37)

C A P I T U L O VI
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Antes de 1978, todos los diagnósticos de criptosporidiosis, se efectuaban por biopsias intestinales, ya que no se había detectado el parásito en heces. Posterior a esta fecha, el diagnóstico se ha efectuado principalmente por la detección de ooquistes en las heces (8).

Para establecer el diagnóstico de estos parásitos se puede recurrir a varias técnicas apropiadas, que pongan en evidencia la presencia de ooquistes de Cryptosporidium en la materia fecal.

Se pueden utilizar técnicas de concentración por flotación o sedimentación, tales como la de Faust y Ritchie, en donde se pueden recuperar los ooquistes que son la forma diagnóstica en heces. También se puede recurrir a técnicas especiales, específicas para Cryptosporidium como la de Sheater, que es también de concentración-flotación y que usa una solución de azúcar con densidad de 1.27, mayor que los ooquistes del parásito (2,37,66). Además, pueden utilizarse el método de concentración por sedimentación de Telemán-Miyagawa modificado, este método permite obtener un sedimento rico en ooquistes y sin presencia de material que impida la observación.

Cuando las preparaciones en fresco se observan al microscopio de contraste de fases son más fáciles de distinguir, observándose que poseen una doble pared y una estructura interna formada por esporozoitos y cuerpos residuales que no son cla-

ramente visibles. Puede observarse que hay varios tipos de --
ooquistes: indemnes, desengastados, no esporulados, etc, (49,
66).

Para un diagnóstico de rutina rápido y específico, es de
suma utilidad la observación del frotis de material fecal teñi-
do con la técnica de Ziehl Neelsen modificada con dimetil sul-
fóxido (DMS), que es una técnica sencilla y específica para la
detección de Cryptosporidium, ya que permite visualizar al pa-
rásito con objetivos seco débil e inmersión, pudiendo diferen-
ciar entre los ooquistes del parásito y las levaduras circundan-
tes (36). Cryptosporidium aparece como una estructura esférica
o ligeramente ovoide de 4 a 6 micras de diámetro, que por ser
ácido-alcohol resistente retiene el colorante fucsina, apare-
ciendo de color rojo rubí brillante con diferentes grados de -
intensidad, mientras que las levaduras, detritus alimenticios-
y el fondo, se tiñen de verde intenso o azul, dependiendo del-
colorante que se use como contraste (12,42,49,66).

Otra técnica utilizada es la tinción de auramina-rodami-
na (A-R), en donde los ooquistes se tiñen de amarillo brillan-
te (fluorescente sobre un fondo oscuro), observándose como -
una estructura circular de doble pared brillante e inclusiones
densas y opacas en su interior (42).

Hoy en día se reconoce la tinción de Kinyoun como un méto-
do normalizado para la identificación de Cryptosporidium, los -
ooquistes se observan de forma circular, con doble pared, con -
un halo alrededor del quiste y pequeñas inclusiones de color --
rojo oscuro en el interior (42).

Otras tinciones utilizadas para la identificación de Cryptosporidium son el Giemsa, PAS modificado y la safranina (25,66).

En cualquiera de las anteriores situaciones, la muestra de materia fecal deberá fijarse con formol al 10%, o alcohol polivinílico para evitar contagios (66).

Otra forma de diagnosticar esta parasitosis, es recurriendo a la biopsia; los exámenes histopatológicos de cortes intestinales de yeyuno e ileon, incluidos en parafina y coloreados con hematoxilina-eosina o Giemsa y observados con los microscopios de luz y electrónico, son muy útiles para identificar diversas fases del parásito (27).

Cuando se quiere confirmar el diagnóstico coproparasitológico, se puede recurrir al examen de ooquistes al microscopio electrónico, utilizando la coloración negativa con ácido fosfotúngstico al 2 - 2.5% (pH 6.7), técnica normalmente utilizada en los laboratorios para la investigación de enterovirus (66).

Al microscopio electrónico, los ooquistes de Cryptosporidium se presentan también como formaciones redondeadas bien definidas y con pliegues y arrugas bien visibles sobre su superficie. Estas formaciones redondeadas, cuando provienen de cortes histológicos, se les encuentran adheridas al borde de las microvellosidades de los enterocitos o a la membrana plasmática donde se observa la banda de adherencia, o simplemente se hallan libres en el lumen intestinal. Las microvellosidades de los enterocitos presentan alteraciones en su longitud y forma, con atrofia y fusión entre ellas y desaparición de las mismas en el -

lugar de adherencia (49).

Otra manera de hacer el diagnóstico, es dando de comer -- las heces sospechosas, sin preservadores, a animales de laboratorio recién nacidos, libres de patógenos. Si la muestra es positiva, estos animales presentan una enteritis grave con diarrea verdosa a los 4-5 días post-inoculación, muriendo a los 2-3 días de haber comenzado los síntomas; entonces se procede a la búsqueda de las distintas fases del parásito en el conducto gastrointestinal (2,27,49,66).

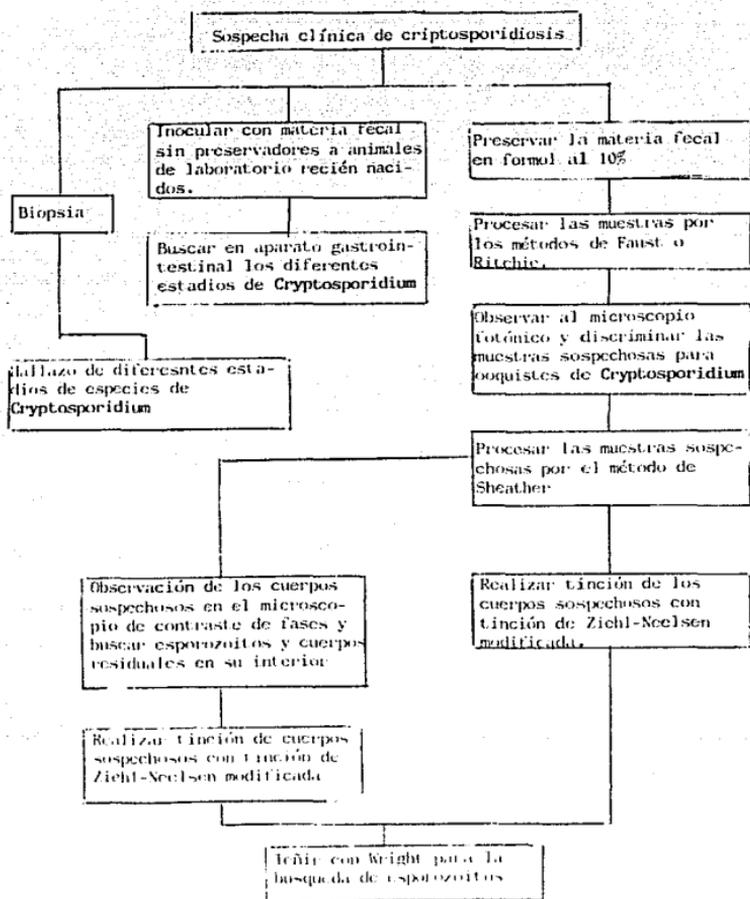
Además de lo anterior se pueden recurrir a métodos inmunológicos como ELISA o Inmunofluorescencia indirecta (65,66).

Investigadores del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de la Ciudad de México, proponen una metodología -- protocolizada para llegar a un diagnóstico definitivo de certeza o de exclusión del padecimiento (Figura No.4) (66).

Por otro lado, en el Instituto Nacional de la Nutrición -- "Salvador Zubirán", Francisco Ojeda y cols, realizaron un estudio comparativo de cuatro diferentes métodos para detectar Cryptosporidium en materia fecal y ver la eficacia diagnóstica de cada uno de ellos. Los métodos comparados fueron: la tinción de Kinyoun; la tinción rápida de ácido-alcohol resistente modificada con dimetil sulfóxido (DMS); la tinción de auramina-rodamina (A-R) y la técnica de flotación de Sheater (Ojeda, F., - comunicación personal).

Las muestras estudiadas fueron un total de 425, encontrándose Cryptosporidium en 46 de ellas. El método de Sheater -- detectó significativamente menos ooquistes, mientras que con

Figura No. 4



la técnica de auramina-rodamina se detectaron cuatro casos menos, comparativamente con las técnicas de Kinyoun y DMS, esto puede observarse en la tabla No.7 (Ojeda, F., comunicación personal).

Por lo que la sensibilidad de DMS y Kinyoun fue de 100%, y de A-R fue de 76%, en tanto que la especificidad reportada fue de 99.6 y 98.9%, respectivamente.

De lo que concluyeron que la tinción de Kinyoun era el método más recomendable y que el método de DMS por su alta sensibilidad y especificidad, puede ser un método alternativo y confiable.

Cabe mencionar que el método de flotación de Sheater es -- más costoso y laborioso que las tinciones de ácido-alcohol resistente y la de Kinyoun, además de que es menos sensible.

Tabla No. 7

Relación de la comparación entre diferentes métodos en la detección de Cryptosporidium en materia fecal (INN México)

Método	No. Total	No. Positivos	Porcentaje
Sheater	162	9	5.6
Kinyoun	307	29	9.4
Dimetil sulfoxido modificado	307	29	9.4
Auramina - rodamina	307	25	8.1

Tomado de: Ojeda R. Eco. y cols. Instituto Nacional de Nutrición. "Salvador Zubirán".
Departamento de Infectología (Datos no publicados).

C A P I T U L O V I I
PARTICIPACION DE LA INMUNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO
DE LABORATORIO.

El diagnóstico de Cryptosporidium se establece por la demostración de diferentes estadios del parásito en cortes histológicos, o por la presencia de ooquistes en materia fecal. Las técnicas utilizadas para este fin incluyen técnicas de tinción como la de Kinyoun, Ziehl-Neelsen modificada, auramina-rodamina, Giemsa, etc, o bien, técnicas de concentración como la de Sheater, ya descritos anteriormente.

Sin embargo, en pacientes que excretan muy pocos ooquistes en la materia fecal, las técnicas utilizadas comunmente -- pueden no ser suficientes, por lo que han surgido rápidamente la implementación de nuevas pruebas diagnósticas.

La participación de la Inmunología en el diagnóstico de Cryptosporidium es de suma importancia, ya que ha permitido la implementación de técnicas con una alta especificidad y sensibilidad.

Actualmente, la producción de anticuerpos monoclonales -- ha resultado una excelente alternativa para el diagnóstico de laboratorio; en el caso de criptosporidiosis estos métodos son realmente útiles, ya que son altamente sensibles y específicos, por lo que pueden eliminar la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos que ocurren con las técnicas de rutina para la detección de estos protozoarios (5,26).

Una técnica que ha resultado ser altamente específica, -- es la detección fluorescente de ooquistes de Cryptosporidium

en materia fecal usando anticuerpos monoclonales.

Charles Sterling y Michael Arrowood (57) de la Universidad de Arizona, desarrollaron un método de inmunofluorescencia indirecta utilizando una inmunoglobulina M como anticuerpo monoclonal, demostraron que este método tiene tanto una sensibilidad -- como especificidad de 100% comparada con la técnica de Ziehl - - Neelsen modificada.

Este método fue comercializado por los laboratorios Meridian Diagnostics, como el "Merifluor Cryptosporidium kit" (26, - 50,57).

Recientemente se han realizado algunos estudios comparativos en cuanto a sensibilidad, especificidad, tiempo requerido y costo, entre la prueba de inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales y la técnica de Ziehl-Neelsen modificada, por ser esta última, una técnica comunmente utilizada -- por rápida y sensible.

En 1986, García L. y colaboradores (26) del Departamento de Patología del Centro Médico de UCLA, compararon estas dos técnicas para detectar ooquistes de Cryptosporidium en heces de -- 297 pacientes, resultando 99 muestras positivas para Cryptosporidium, mostrando todas ellas fluorescencia; los microorganismos fueron fácilmente visibles (4 a 6 μ) con una fluorescencia verde - amarillenta sobre un fondo oscuro. Las 198 muestras restantes fueron negativas; todas las muestras positivas y negativas, se confirmaron previamente por la técnica de Ziehl-Neelsen modificada, en donde siete consideradas previamente negativas por este método, fueron positivas para la técnica de anticuerpo mono--

clonal, siendo confirmadas como positivas después de una cuidadosa búsqueda por concentración de las muestras y tiñéndolas con la técnica de ácido-resistente, todo esto enfatizó la alta sensibilidad de la técnica de inmunofluorescencia (26).

Por otro lado, Rusnak y colaboradores (54), del Centro Médico USAP de San Antonio Texas, realizaron un estudio similar con 119 muestras; la mayoría de éstas se colectaron durante un brote epidémico de Cryptosporidium en San Antonio Texas de 1984 a 1987. También ellos compararon la técnica de Ziehl-Neelsen modificada, con la inmunofluorescencia indirecta utilizando el "Merifluor Cryptosporidium Kit". Los resultados obtenidos fueron: 58 muestras positivas por la técnica de anticuerpos monoclonales, mostraron también fluorescencia; sin embargo, para la técnica de Ziehl-Neelsen modificada, sólo 56 resultaron positivas. Esta discrepancia refleja un incremento en la sensibilidad de la inmunofluorescencia indirecta para detectar oocistos de Cryptosporidium en heces (50).

Los dos grupos de investigadores están de acuerdo en que la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales, ofrece una alternativa razonable, debido a que es altamente sensible y específica, además de la simplicidad de la ejecución e interpretación de los resultados y su capacidad de proporcionar un diagnóstico definitivo de la enfermedad. En cuanto a su costo, el reactivo de Merifluor Kit fue mucho más alto (\$1.30 U.S. Dlls por muestra) comparativamente con la técnica de Ziehl-Neelsen modificada (\$0.50 U.S. Dlls. para muestras) (50,54).

Por otra parte, Campbell P. y Current W. (12) en Alabama,-

desarrollaron en 1983 un método para la detección de anticuerpos en suero contra Cryptosporidium sp. utilizando la inmunofluorescencia indirecta. Estudiaron un total de 33 pacientes con criptosporidiosis confirmada y los dividieron en 5 diferentes grupos para la detección de anticuerpos circulantes específicos para el parásito; estos grupos incluyen tanto individuos inmunocomprometidos, como inmunocompetentes. Por los resultados obtenidos se observa que los títulos más altos se encontraron en el primer grupo que incluye sujetos inmunocompetentes que -- habfan tenido una criptosporidiosis confirmada y se había recuperado; en los pacientes con SIDA y criptosporidiosis persistente los títulos fueron más bajos, de 1:40 a 1:640; por último, -- en los sujetos con hipogammaglobulinemia con función normal de células T y criptosporidiosis, no se detectaron títulos de anticuerpos.

A la mayoría de los pacientes se les hizo un seguimiento de sus títulos de anticuerpos por un largo período y se observó que los títulos se mantenían altos después de 360 a 400 -- días de haber padecido la infección, sobre todo en pacientes -- del grupo I.

C A P I T U L O VIII

TRATAMIENTO

Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento adecuado para la criptosporidiosis, se han probado una gran variedad de terapias, aún sin éxito (2,27,59).

En personas inmunocompetentes donde la infección se auto limita, sólo se les administra un tratamiento de apoyo para la rehidratación y el alivio sintomático, ya que curan espontáneamente (2,37,59,60).

Sin embargo, en los sujetos inmunocomprometidos en donde si es necesaria la administración de tratamiento adicional, --ninguno de los medicamentos ensayados, tanto en la criptosporidiosis humana, como en la producida experimentalmente, ha demostrado ser eficaz (27,37,54,60).

Se han probado más de cuarenta antimicrobianos, incluyen do coccidiostáticos y otros compuestos antiprotozoarios, antibióticos de amplio espectro y antihelmínticos, pero ningún esquema ha sido eficaz.

El cuadro No. 9 muestra algunos de los medicamentos que han sido probados en la criptosporidiosis humana y experimental, pero sin ninguna eficacia.

La mayoría de las pruebas farmacéuticas se han realizado en animales, en los cuales las especies de Cryptosporidium son una causa común de morbilidad (3), causando algunos de ellos -reducción en la excreción de oocistas y en forma experimental los ratones presentan alteraciones histológicas pero sin manifestaciones clínicas de la infección (3,62).

En humanos, el tratamiento con diferentes drogas ha tenido muy poco éxito. De veintidós pacientes con SIDA tratados con Furazolidona durante 2 meses, sólo uno obtuvo mejoría. Varios de estos pacientes, y otros más desde entonces, han mostrado mejoría sintomática pero con propagación persistente de oocistos, cuando se han tratado con tetraciclina, furazolidona o con una combinación de quinina y clindamicina (31).

Más prometedor ha sido el uso de la espiamicina, un antibiótico macrólido, con el que un número considerable de pacientes han mostrado mejoría (15,19,31,46). El mecanismo de acción de la espiamicina contra las especies de Cryptosporidium no se conoce. El mejoramiento clínico puede ser por un efecto directo sobre el protozooario, o puede deberse a los efectos sobre los copatógenos (46).

El tratamiento con L- difluorometil - ornitina, un inhibidor de la síntesis de polimicina, tiene actividad contra varios protozoarios. También se ha asociado con el mejoramiento clínico en numerosos pacientes con SIDA y criptosporidiosis. Sin embargo, la toxicidad hacia la médula osea y hacia el área gastrointestinal, son un impedimento significativo para el uso de esta droga (31,54,55).

Por otro lado, se han hecho una gran cantidad de trabajos sobre el tratamiento de esta coccidia en los pollos. Como la mayoría de estos agentes son coccidiostáticos, el tratamiento necesita ser prolongado; se ha tratado con drogas que son comunes a las usadas por los humanos. Se ha pensado que debe ponerse atención hacia las drogas empleadas en los animales como quinoleínas, ionóforos y análogos de la tiamina. Hay una preparación ve-

terinaria llamada Amprolio, la cual se usa en animales, y quizá sea efectiva en humanos (6).

Hasta ahora, lo que se le puede ofrecer al paciente con criptosporidiosis es el tratamiento de soporte, el cual difiere según la magnitud y duración de la diarrea. Debe mantenerse un nivel electrolítico en caso de deshidratación, con una solución glucosada que contenga sodio, bicarbonato, y potasio. La hidratación intravenosa es necesaria después del vómito recurrente, acidosis severa, hipocalcemia, hipopotasemia y niveles bajos de magnesio.

La administración de agentes antidiarreicos no específicos como loperamida, kaopectate y colestiramida, han resultado efectivos en la disminución de la diarrea.

La alimentación parenteral es útil, pues ayuda a disminuir el número de evacuaciones.

La rehidratación y la reducción de agentes inmunosupresores, tales como los esteroides, son comunmente el principal soporte de la terapia (46).

Los ooquistes de Cryptosporidium son resistentes a los desinfectantes comunes como ioduros, ácido cresílico, hipoclorito de sodio, cloruro de benzalconio (14) y los aldehídos (3). La viabilidad de los ooquistes puede mantenerse de 9 a 12 meses in vitro (16).

Los métodos efectivos para la inactivación de los ooquistes incluyen la exposición a temperaturas bajo 0°C y arriba de 65°C por 30 minutos (14) también el tratamiento con fenol al 10%, amoníaco al 5% y blanqueador comercial, son eficaces.

La prevención de la infección puede lograrse, evitando -
la exposición al agua no tratada y a vegetales no cocidos, so-
bre todo cuando uno viaja.

También es importante tomar precauciones cuando se está
en contacto con personas o animales infectados por - - - -
Cryptosporidium.

Cuadro No. 9

Agentes antimicrobianos que se han informado como ineficaces contra

infecciones por *Erykasporidium*

Medicamentos usados en el tratamiento de criptosporidiosis humana	Medicamentos usados experimentalmente en:			
Weinstein y cols (1981)	Ternera Monn y cols (1982)			
Sloper y cols (1982)	Atón (1982)			
Stemmermann y cols (1980)				
Sulfisoxazol	Mepacrona	Metronidazol	Amprollium	Etopabate
Pirimetamina	Colistina	Sulfametoxazol	Sulfadimidina	Nicarbazina
Metronidazol	Oxitetraciclina	Trimetoprim	Trimetoprim	Sulfaguinoxalina
Cloroquina	Metronidazol	Pirimetamina	Sulfadiazina	Furaladona
Primaquina	Piperazina	Sulfadiazina	Dimetridazol	Entero-lite-N
Loperamida	Tiabendazol	Levamisol	Metronidazol	Sulfametazina
Penfemidina	Ampicilina	Antofotericina B	Ipronidazol	Triamida
Sulfafalidina	Eritromicina	Colestiramina	Quinacrina	Amprol
	Penicilina		Monensin	Fenamidina
	Trimetoprim		Lasolacida	Zooguin
	Sulfametoxazol			Halofuginosa
	Gentamicina			Sallinomictina
	Cloxacilina			Emtril
	Carbencicilina			Aprinocida
				Amprialom

Tomado de: Tzipori S. Microbiol. Rev. 1983 (59).

C A P I T U L O I X
C O N C L U S I O N E S

- La criptosporidiosis es una parasitosis que está cobrando cada vez más importancia, sobre todo en pacientes con alguna inmunodeficiencia o con tratamiento inmunosupresor.

- Cryptosporidium también puede infectar algunas veces a personas cuya función inmunológica es normal.

- Algunos autores aseguran que la criptosporidiosis es más común que la infección por Pneumocystis carinii en pacientes mexicanos con SIDA.

- En el laboratorio, la búsqueda de Cryptosporidium debe hacerse en forma intencionada, ya que no es fácil su identificación por las técnicas rutinarias.

- Actualmente no existe un esquema de tratamiento eficaz, por lo que sólo se aplica tratamiento sintomático.

CAPITULO X.
A P E N D I C E.

Preparación de la muestra.

La materia fecal diarreica se mezcla con fenol al 10% (vol/vol); las muestras formadas se homogenizan con solución salina isotónica y se añade fenol en la misma proporción. Se hacen extendidos delgados y se tiñen o se procesan para otras técnicas.

Tinción de Kinyoun.-

Se cubre el extendido con solución de fucsina (fucsina básica 4 gr., etanol 95%, 20 ml.; fenol 8 ml y agua destilada 100 ml), durante cuatro minutos; se lava con agua corriente y se decolora con H_2SO_4 (1%) durante un minuto; se lava y se aplica azul de metileno (0.3%) durante un minuto. Los quistes de Cryptosporidium se observan como estructuras de color rojo sobre un fondo azul. El quiste se identifica por su forma circular (2 - 3 μ l), con doble pared con un halo alrededor del quiste y pequeñas inclusiones de color rojo oscuro en el interior.

Tinción rápida de ácido - alcohol resistente modificada con dimetil sulfóxido (DMS).-

Se tiñe con solución de carbol-fucsina (fucsina 4 grs; etanol 95%, 25 ml; fenol 9%, 12 ml; glicerol 25 ml y agua destilada 75 ml) durante 5 a 8 minutos; se lava con agua corriente y se aplica solución acuosa de verde de malaquita (verde de malaquita 2 gr . ac. acético glacial 30 ml y agua destilada 220 ml) durante 1-2 minutos. Los quistes de Cryptosporidium se observan de color rojo sobre un fondo verde. con caracte--

rísticas semejantes a las referidas en la técnica de Kinyoun.

Tinción de auramina - rodamina (A- R).-

Se aplica solución de auramina-rodamina filtrada a través de gasa de vidrio (rodamina 3 gr, auramina 6 gr, agua destilada 200 ml, glicerol 300 ml y fenol 40 ml) durante 15 minutos; se lava y se aplica alcohol ácido (etanol 70%, 100 ml y ácido clorhídrico concentrado 0.5 ml) por 2 minutos; se lava y se cubre con solución de permanganato de potasio (0.5%) durante 2 minutos. Se emplea microscopio de fluorescencia con filtro B6 12, 3 minutos. Los quistes de Cryptosporidium se observan de color amarillo brillante (fluorescente sobre un fondo oscuro); se observa como una estructura circular, doble pared brillante o inclusiones densas y opacas en su interior.

Flotación de Sheater.-

Se hace una suspensión de materia fecal, que se filtra a través de gasa en un tubo de centrifuga hasta la mitad del mismo. se afora con solución azucarada de Sheater, (sacarosa-500 gr, fenol 6.5 ml y agua destilada 320 ml), se mezcla con un aplicador de madera y se deja en reposo hasta formar un menisco. Colocamos un portaobjetos en la superficie del tubo - durante 4 a 5 minutos. se retira el portaobjetos y se coloca un cubreobjetos sobre éste. Se lee con objetivo 10x y se confirma con 40x. Los quistes de Cryptosporidium se observan incoloros y con la morfología descrita.

C A P I T U L O X I
B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alpert, G., Bell, L.M., Kirkpatrick, C.E. "Outbreak of Cryptosporidiosis in a Day Care Center". *Pediatrics* /77/152-157 (1986).
- 2.- Amador López R. "Criptosporidiosis". *Rev. Infect. Mex.* 6/8/ 279-290 (1986).
- 3.- Angus, K.W., Hutchinson, G., Campbell, I., and Snodgrass. "Prophylactic effects of anticoccidial drugs in murine Cryptosporidiosis". *Vet. rec.* 114/166-168 (1984).
- 4.- Barriga, A.G., Cardeña, C. J., Estrada, P.S., Padierna, O.L., Cruz, C.G., Ruiz, S.D., Gómez, C.G., Peredo, L.V. "Criptosporidiosis asociada con SIDA: informe de un caso". *Infectología* 5/2/33-36 (1985)
- 5.- Baxby, D., Blundell, N., and Hart, C.A. "The development and performance of a simple, sensitive method for the detection of Cryptosporidium oocysts in feces". *J. Hyg. Camb.* 93/2/317-323 (1984)
- 6.- Berk, R.N., Wall, S.D., Mc Ardle, C.B., McCutchan, J.A., Clementt, A.R., Rosenblum, J.S., Premkumer, A., and Megibow, A.J. "Cryptosporidiosis of the stomach and small intestine in patients with AIDS". *Am. J. Roentgenol.* 143/549-554 (1984)
- 7.- Berkowitz, C.D., and Seidel, J.S., "Spontaneous resolution of cryptosporidiosis in a child with acquired immunodeficiency syndrome". *Am. J. Dis. Child.* 139/967 (1985)
- 8.- Blanco, R.R., Samayoa, J.C., "Diarrea y criptosporidiosis en Guatemala". *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 45/3/139-142 --

(1988)

- 9.- Booth,C.C., Shavin,G., and Doormashkin,R.R., "Immunodeficiency and cryptosporidiosis (Clinico Patological Conference), - Br. Med. J. 281/1123-1127 (1980).
- 10.- Boher,Y., Cáceres,D.G., Urbina,G., González,R., Pérez --- Schael,I. y Tapia,F.J., "La infección por afecta la densidad de los subgrupos leucocitarios de las - placas de Peyer intestinales". Rev. Mex. Parasitol. 3/1/223 (1990)
- 11.- Brady,E.M., Margolis,M.L., Korzeniowsky, O.M., "Pulmonary cryptosporidiosis in acquired immune deficiency syndrome". JAMA 252/89-90 (1984)
- 12.- Bronsdon, M.A., "Rapid Dimethyl Sulfoxide-Modified Acid -- Fast Stain of Cryptosporidium oocysts in stool specimens". J. Clin. Microbiol. 19/6/952-953 (1984)
- 13.- Campbell,P., Current,W.L., "Demonstration of serum antibodies to Cryptosporidium sp in normal and Immunodeficient Humans with Confirmed Infections". J. Clin. Microb. 18/1/165-169 (1983)
- 14.- Campbell,I., Tzipori,S., Hutchinson,G., and Angus,K.W., "Effect of disinfectants on survival of Cryptosporidium oocysts". Vet. Rec. 111/414-415 (1982)
- 15.- Collier,A.C., Miller,R.A., and Meyers,J.D., "Criptosporidiosis after marrow Transplantation: person-to-person Transmision and Treatment with spiramycin". Ann. Inter. Med. -- 101/205-206 (1984)
- 16.- Current,W.L., and Haynes,T.B., "Complete development of -

Cryptosporidium in cell culture", Science 224/603-605 ---
(1984)

- 17.- Current, W.L., and Long, P.L., "Development of Human and --
Calf Cryptosporidium in Chicken Embryos". J. Infect. Dis.
148/6/1108-1113 (1983)
- 18.- Current, W.L., Reese, N.C., Ernest, J.V., Bailey, W.S., Heyman,
M.B., and Weinstein, W.M., "Human Cryptosporidiosis in im-
munocompetent and immunodeficient Persons". N. Engl. J. --
Med. 308/21/1252-7 (1983)
- 19.- Chandrasekar, P.H., "Cure" of Chronic Cryptosporidiosis du-
ring treatment with azidothymidine in a patient with the -
acquired immune deficiency syndrome". Am. J. Med. 83/2/187
(1987)
- 20.- Chavarria, P., Valdovinos, M.A., Robles, D.G., Tena, M., Pas-
quet A., y Wolpert, E., "Alteraciones gastrointestinales en
el sindrome de inmunodeficiencia adquirida". Rev. Invest.
Clín Méx. 39!supl./25-33 (1987)
- 21.- D'Antonio, R.G., R., E. Winn, J.P. Taylor, T.L. Gustafson,
W.L. Current, N.H. Rhodes, G.W. Gary, and R. F. Zajac. "A --
waterborne outbreak of Cryptosporidiosis in normal hosts",
Ann. Intern. Med. 103/886-888/ (1985)
- 22.- De Hovitz, J.A., Pape, J.W., M. Boncy., and W.E. Johnson, Jr.
"Clinical manifestations and therapy of Isospora belli in-
fection in patients with the acquired immunodeficiency --
syndrome." N. Engl. J. Med. 315/87-90 (1986)
- 23.- Du Pont, H.L. "Cryptosporidiosis and the healthy host". -
New Engl. J. Med. 312/20/1319-1320

- 24.- Forgacs, P., Tarhis, A', Ma, P. "Intestinal and bronchial -- cryptosporidiosis in an immunodeficient homosexual man". - Ann Intern. Med. 99/793-794 (1983)
- 25.- Garcia, S.L., Bruckner, D.A.; Brewer, T.C., y Shimizu, R.Y. - "Techniques for the Recovery and Identification of Cryptosporidium oocysts from stool specimens". J. Clin. Microbiol 18/1/185-189 (1983)
- 26.- Garcia, L.S., Brewer, T.C., and Bruckner, D.A., "Fluorescence Detection of Cryptosporidium Oocysts in Human-Fecal -- Specimens by using Monoclonal Antibodies". J. Clin. Microbiol, 25/1/119-121 (1987)
- 27.- González, B.C., Reyes, M.E., Conde, G.C., Calderón, J.E. --- "Criptosporidiosis". Infectología 5/6/140-145 (1985)
- 28.- Hart, C.A., D.Baxby., and N. Blundell. "Gastroenteritis -- due to Cryptosporidium a prospective survey in a children's hospital". J. Infect. 9/264-270 (1984)
- 29.- Holley, H.P., Dover, C., "Cryptosporidium common cause of parasitic diarrhea in otherwise healthy individuals". J.- Infect, Dis./ 153/365-368 (1985)
- 30.- Hunt, D.A., Shannon, R., Palmer, S.R., Jephcott, A.E., "Cryptosporidiosis in an urban community". Brit. Med. J. 289/ 29/814-816 (1984)
- 31.- Janoff, E.N., and Reller, L.B. "Minireview- Cryptosporidium Species, a Protean Protozoan". J. Clin. Microbiol. -- 5/6/967- 975 (1987)
- 32.- Jokipii, L., Pohjola, Jokipii Amm. "Cryptosporidium a frequent finding in patients with gastrointestinal symptoms"

Lancet/2/358-61 (1983)

- 33.- Kim,Ch.W., "Chemotherapeutic effect of Arprinocid in experimental Cryptosporidiosis". J. Parasit. 73/3/663-666 - (1987)
- 34.- Lasser,K.T., Lewin,K.J., Ryninz,F.V., "Cryptosporidial -- enteritis in a Patient with congenital hypogammaglobuline mia". Hum Patol. 10/2/235-240 (1979)
- 35.- Levine,N.D., Corliss,J.O., Cox,F.E.G., Deroux,G., Grain, J., Honigberg,B.M., Leedale,G.F. Loeblich,A.R., Lom,J., - Lynn,D., Merinfeld, E.G., and Page,F.C., "A Newly Revised Classification of the Protozoa" J. Protozool 27/1/37-58 - (1980)
- 36.- Ma,P., and Soave R. "Threc-Step stool examination for --- Cryptosporidiosis in 10 homosexual men with protracted - watery diarrhea". J. Infect. Dis. 147/5/824-828 (1983)
- 37.- Mata,L., Bolaños,H., Pizarro,D., y Vives M. "Criptosporidiosis en Niños de Costa Rica: Estudio Transversal y Longitudinal". Rev. Biol. Trop. 32/1/129-135 (1984)
- 38.- Mathan,M.M., S.Venkatesan, R.George., and M.Mathew., --- "Cryptosporidium and diarrhea in Southern Indian Children" Lancet 11/1172-1175 (1985)
- 39.- Meisel,J.L., Perezra,D.R., Meligro,C., and Rubin,C. E., -- "Overvheming watery diarrhea associated with a Cryptosporidium in an immunosuppressed patient". Gastroenterology 70/6/1156-1160 (1976)
- 40.- Nachamkin,I., Jones.A., Hasyn,H., "Routine Parasitologi-- cal Examination for Cryptosporidium ". J. Infect. Dis. -

154/2/369-370 (1986)

- 41.- Navin,R.T., and Juranek,D.D., "Cryptosporidiosis: clinical, epidemiologic, and parasitologic review". Rev. Infect. Dis. 6/313-327 (1984)
- 42.- Ojeda román,F., Sifuentes,J., y Macias, H.A., "Estudio -- Comparativo de cuatro Métodos de diagnóstico de coccidia-en heces". I.N.N. "Salvador Zubirán". (Datos no publicados)
- 43.- Osterholm,M.T., "Timing of symptoms and oocysts excretion in human Cryptosporidiosis". N. Engl. J. Med. 317/3/168-169 (1987).
- 44.- Pitlik,S.D., Fainstein,V., Garza,L., Bolivar,R., Rios,D., Hopfer,R.L., Mansell,P.A., "Human cryptosporidiosis; -- spectrum of disease. Report of six cases and review of the literature". Arch Intern Med. 148/2269-2275 (1983)
- 45.- Ponce de León,S., Macias,E.A., Cruz,A., Calva,J., Tinoco, J.C., Ruiz,C., Ojeda,F., Bobadilla,M., Rolón,A.L., Villalobos,Y., Castillo,A., Ruiz Palacios,G.M., "Los Primeros cinco años de epidemia de SIDA en México". Salud Pública 30/544-554 (1988)
- 46.- Portnoy,D., Whiteside, M. E., Buckley,I.E., and Mcleod,D. L., "Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin". Ann.Intern. Med. 1101/202-204 (1984)
- 47.- Tatman,S., J. Paddock,E.McDonald,, D.Whitty., M. Jong.,- and R. Cooper. "Ocurrence of Cryptosporidium oocysts in fecal samples submitted for routine microbiological examination". J. Clin. Microbiol. 22/402-404 (1985)

- 48.- Reese, N.C., Current, W.L., Ernst, J.V., and Bailev, W.S. --
 "Cryptosporidiosis of man and Calf; a case report and re-
 sults of experimental infections in mice and rats". Amer.
 J. Trop. Med. Hyg. 31/226-229 (1982)
- 49.- Rossanico, C.E., "Técnicas de diagnóstico de la Criptosporidiosis en la diarrea neonatal". Vet. Arg. 3/28/768-775 (1986)
- 50.- Rusnak, J., Hadfield, T.L., Rhodes, M.M., and Gaines, J.K., -
 "Detection of Cryptosporidium Oocysts in Human Fecal Specimens by and Indirect Immunofluorescence Assay with --
 Monoclonal Antibodies". J. Clin. Microbiol. 27/5/1135--
 1136 (1989)
- 51.- Shahid, N.S., A, Rahman., B.C. Anderson., L.J. Mata., and S.C. Anyal., "Cryptosporidiosis in Banglades". Br. Med. J. 290/114-115 (1985)
- 52.- Sloper, K.S., "Chronic malabsorption due to cryptosporidiosis in a child with immunoglobulin deficiency". Gut. 23/80 (1982)
- 53.- Soave, R. Armstrong, D., "Cryptosporidium and Cryptosporidiosis". Review. Infect. Dis. 8/1012 (1986)
- 54.- Soave, R., Danner, R.L., Honing, C.L., Ma.P., Hart, C.C. --
 Nash, T., and Roberts, R.B., "Cryptosporidiosis in homosexual men". Ann. Intern. Med. 100/504-511 (1984)
- 55.- Soave, R., and Johnson, W.D. Jr., "Cryptosporidiosis and --
Isospora belli Infections". J. Infect. Dis. 157/2/225-229 (1988)
- 56.- Stehr-Green, J.K., McCaig, L., Remsen, H.M., Rains, C.S., Fox,

- M., and Juranek, D.F., "shedding of oocysts in immunocompetent individuals infected with Cryptosporidium". Am. J. Trop. Med. Hyg. 36/2/338-342 (1987).
- 57.- Sterling, R.S., and Arrowood, M.J., "Detection of Cryptosporidium sp. infection using a direct immunofluorescent assay" *Pediatr. Infect. Dis.* 5/suppl/139-142 (1986).
- 58.- Trier, J. S., Moxey, P.C., Schimmel, Z.M. "Chronic intestinal coccidiosis in man: intestinal morphology and response to treatment", *Gastroenterol.* 66/927 (1974).
- 59.- Tzipori, S., "Cryptosporidiosis in animals and Humans". *Microbiol. Rev.* 47/4/84-96 (1983).
- 60.- Tzipori, S., Angus, K.W., Campbell, I., and Allan, F., --- "diarrhea in lambs experimentally infected with Cryptosporidium isolated from calves". *Am. J. Vet. Res.* 42/1400-1404 (1981).
- 61.- Tzipori, S., and Campbell, I., "Prevalence of Cryptosporidium antibodies in 10 animal species". *J. Clin. Microbiol.* 14/--455-456 (1981).
- 62.- Tzipori, S., Campbell, I., and Angus, K.W., "The therapeutic effect of 16 antimicrobial agents on Cryptosporidium infection in mice". *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 60/187-190 (1982).
- 63.- Tzipori, S., McCarthy, E., Lawson, F.H.K., Rowland, A.C., and Campbell, I., "Experimental Infection of piglets with Cryptosporidium" *Res. Vet. Sci.* 31/358-368 (1981).
- 64.- Tzipori, S., Smith, N., Birch, Ch., Barnes, G., and Bioshop, R., "Cryptosporidiosis in Hospital patients with Gas-

- troenteritis". Am. Trop. Me. Hyg. 32/5/931-934 (1983).
- 65.- Ungar, B.L., Soave, R., Fayer, R., Nash, T.E., "Enzyme immunoassay detection of immunoglobulin M and G antibodies to Cryptosporidium in immunocompetent immunocompromised patients". J. Infect. Dis. 153/3/570-577 (1986).
- 66.- Vazquez, T., O., Velasco, C., O., Alvarez, Ch., R., "Criptosporidiosis ¿Un problema frecuente en SIDA?" Infectología 8/5/245-250 (1988).
- 67.- Vetterling, J.M., Jervis, H.R., Merrill, T.G., Sprinz, H., - "Cryptosporidium sp. from the guinea pig *cavia porcellus*, with an imendation of the genus". J. Protozool 18/243-247 (1971).
- 68.- Weitz, J.C., Tassara, R., Muñoz, P., Mercado, R., Atias, A., "Criptosporidiosis del Aparato Respiratorio". Rev. Med. - Chile. 114/7/691-692 (1988).
- 69.- Wolfson, J.S., Richtor, J.M., Waldrow, Weber, D.J., McCarthy, D.M., and Hopkins, C.C., "Cruptosporidiosis in immunocompetent patients". N. Engl. J. Med. 312/1278-1282 - - (1985).