



11219
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

**INFECCION POR *Cyclospora* EN ADULTOS USUARIOS
DEL INNSZ**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD

EN INFECTOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. GUILLERMO ^{Dawit} PORRAS CORTES

TUTOR DE LA TESIS: DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DE 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

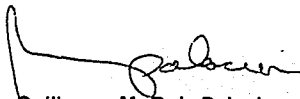
**El presente trabajo se realizó en el Departamento de Infectología
del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán**

Profesor titular del curso de Infectología: Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios

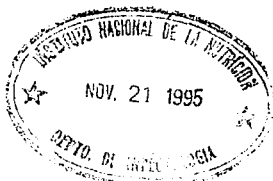
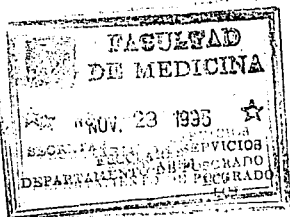


INSTITUTE NACIONAL DE LA EDUCACION
SALVADOR ZUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

Director de Enseñanza del INNSZ: Dr. Efraín Díaz Jouanen



Tutor de la tesis: Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios



AGRADECIMIENTOS

A mi Padre, siempre que alcanzo una meta me acuerdo especialmente de él.

A mi Madre y Hermanos por el apoyo y comprensión constante.

A mis Maestros, por haberme enseñado el método y la lógica de la Infectología.

A mis Amigos, que convivieron conmigo en México y Nicaragua.

A TODO el personal del Departamento de Infectología; a los químicos Fernando Morales Villarreal y Fernando Tuz Dzib por haberme iniciado y explorado en conjunto el mundo de la *Cyclospora*.

Especialmente, a quien hizo completamente agradable e inolvidable mi vida en México y me enseñó a ser feliz.

RECONOCIMIENTO

La formación en infectología del Dr. Guillermo Porras Cortés fue posible gracias al aporte económico de una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México.

INDICE

	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	13
III. METODOS	14
IV. RESULTADOS	19
V. DISCUSION	25
VI. CONCLUSIONES	31
VII. BIBLIOGRAFIA	32
VIII. ANEXO	41
IX. FIGURA Y TABLAS	46

I. INTRODUCCION

1.- Situación general de las enfermedades diarreicas

Las enfermedades diarreicas representan uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, causando entre 3.2 y 10 millones de defunciones anuales en niños menores de 5 años.^{1,2,3} En los países en desarrollo la diarrea y las enfermedades respiratorias ocupan los primeros lugares como causas de muerte de la población infantil.⁴

Para 1990 se estimaba que en México ocurrían 5.9 episodios de diarrea al año por cada menor de 5 años, con una magnitud de años de vida potenciales perdidos de 534.7 por 100,000 habitantes antes de cumplir los 70 años.⁵ En el primer semestre de 1994 se notificaron 2,355 defunciones por diarrea en menores de 5 años, lo que representa 9.4% de todas las defunciones en este grupo de edad.⁶

Debido a la implementación de la estrategia para la disminución de la morbi-mortalidad por diarrea del Programa de Control de Enfermedades Diarreicas de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), y a la contribución académica y científica de estudios diseñados para establecer los agentes etiológicos del problema, los factores de riesgo, y el impacto de la enfermedad, se ha observado

una tendencia al descenso en la tasa de la mortalidad por diarrea en casi todos los países.^{4,7} Se estima que el porcentaje de descenso anual de la mortalidad por diarrea en los niños mexicanos durante la década de 1980 fue entre 9% y 14%.⁷ La reducción de la mortalidad por diarrea de 1990 a 1994 en menores de 5 años en México se estima en 65%.⁶

Una de las más importantes repercusiones de la diarrea es sobre los aspectos nutricionales, y desde 1964 Marsden demostró que la diarrea era una condición asociada al fracaso en el aumento de peso.⁸ Aunque un estudio no demostró déficit nutricional por malabsorción en diarreas parasitarias,⁹ muchos han demostrado la relación entre diarrea, desnutrición, y retardo del crecimiento y desarrollo.¹⁰⁻¹³ Mata describió que en niños con diarrea existe una reducción en el consumo de alimentos y una disminución en la absorción de nutrientes.¹⁴

La mortalidad por diarrea infecciosa en adultos no es tan significativa como en niños; sin embargo, el impacto y la magnitud de la morbilidad no deja de ser importante. Se estima que al menos 2,400 millones de adultos en el mundo padecen diarrea por un agente parasitario.¹⁵ De hecho, la diarrea es considerada como una de las manifestaciones clínicas de enfermedad que causa mayor molestia en personas entre los 16 y los 70 años de edad, y en países desarrollados la tasa de ataque (evento por persona por año) se ha estimado en

1.69 para los mayores de 16 años, con una tendencia al aumento cuando las condiciones socioeconómicas empeoran.^{16,17} La diarrea en adultos produce pérdida de días laborables, y representa un importante gasto económico. Los costos varían dependiendo del marco social y económico del país en cuestión y de la edad del paciente. Se ha establecido que el costo de un episodio de diarrea puede ser de US\$ 289.00 (doscientos ochenta y nueve dólares) y el 49.8% de ese gasto está representado por pérdida de días laborables.¹⁸ Por otro lado, se ha determinado que los programas de control de diarrea tanto en niños como en adultos en países en desarrollo pueden significar un ahorro de US\$ 41,200.00 (cuarenta y un mil doscientos dólares) en un lapso de 4 años en cada país.¹⁹

El número de factores de riesgo que se han asociado con la posibilidad de enfermar y morir por diarrea tanto en niños como adultos son variados e incluyen ausencia de lactancia materna, lactancia mixta, bajo peso al nacer, escolaridad deficiente de padres o afectados, ausencia de un sistema sanitario de drenaje en la vivienda, consumo de bebidas alcohólicas, episodios repetidos de enfermedad, ausencia de electricidad en el hogar, hacinamiento, estaciones del año, guarderías infantiles, asilos, ausencia de lavado de manos y de vegetales o frutas, terapia antimicrobiana previa, agua contaminada o con clorinación inadecuada, presencia de animales en el hogar, viajes a países en desarrollo, y deficiencia en la inmunidad celular.^{1,8,10,20-32}

Se han descrito brotes epidémicos y mayor prevalencia de diarrea infecciosa en poblaciones donde el factor de riesgo de mayor peso ha sido el uso de agua con clorinación inadecuada, y de aguas contaminadas o residuales.³³⁻³⁶ Las medidas de intervención que modifican este factor de riesgo y las que pretenden mejorar conductas, saneamiento y el proceso educacional sobre hábitos higiénicos en general han demostrado ser los métodos más eficaces en la disminución de eventos diarreicos.³⁷⁻⁴⁵

La etiología de la diarrea infecciosa es tan variada como el listado de factores de riesgo. Los agentes etiológicos predominantes estarán igualmente determinados por las características geográficas, climáticas, sociales y económicas de la población en estudio, así como por el estado inmunitario del sujeto afectado. Los principales agentes etiológicos de diarrea infecciosa son: *Campylobacter*, *Escherichia coli* enteropatógena, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, rotavirus, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, adenovirus, *Entamoeba histolytica*, virus Norwalk, *Cryptosporidium*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Giardia*, y astrovirus. Se ha investigado el papel etiológico de algunos hongos (*Candida* spp) en diarrea, sin embargo no hay datos concluyentes.^{46,47}

Como ya se ha mencionado, la prevalencia de un agente etiológico depende del contexto del paciente. Así, en asilos o guarderías frecuentemente se han

descrito brotes de diarrea por rotavirus, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium* y adenovirus.^{17,48,49}

En los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) el *Cryptosporidium*, el *Mycobacterium tuberculosis*, la *Isospora belli*, y el citomegalovirus son causa frecuente de diarrea.^{50,51} Una coccidia, *Cyclospora cayetanensis*, se ha descrito también como causa de diarrea en los pacientes con infección por el VIH.^{52,53}

La diarrea del viajero es el problema de salud más frecuente que enfrentan aquellas personas que viajan generalmente a países en desarrollo.⁵⁴ Aunque *E. coli* enterotoxigénica es la etiología más frecuente en la diarrea del viajero, otros patógenos descritos en esta entidad son *Cryptosporidium*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, y *Giardia*.^{29,55,56} *Cyclospora cayetanensis* también ha sido descrita como causa de diarrea del viajero.⁵⁷⁻⁵⁹

2.- Enfermedad diarrelca por *Cyclospora cayetanensis*

La primera descripción de *Cyclospora cayetanensis* como un agente productor de diarrea fue hecha en 1979 por Richard Ashford.⁶⁰ En ese momento, él reportó dos casos sintomáticos y un excretor asintomático en Papúa, Nueva Guinea; subsecuentemente encontró que unos organismos idénticos eran comunes

en las muestras fecales de chimpancés *Pan troglodytes*.

En 1986, Soave y colaboradores describieron cuatro pacientes que presentaron un síndrome caracterizado por diarrea acuosa, náuseas, vómitos, anorexia y pérdida de peso. Algunos de estos pacientes tenían una condición inmunosupresora y otros eran previamente sanos. Una característica común de los cuatro pacientes era la historia de viajes recientes; tres habían viajado a Haití y uno a México. En el examen microscópico de las heces fecales de estos pacientes se observaron múltiples estructuras redondas, con un diámetro entre 8 μm y 9 μm , con una pared externa bien definida y material granular en su interior. En estas observaciones iniciales el agente semejaba una cianobacteria.⁶¹

En 1990, Long y colaboradores analizaron muestras fecales de 8 pacientes que habían sido enviadas al Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos en Atlanta. En esas muestras se observaron organismos similares a los descritos por Soave, y semejaban un "gran *Cryptosporidium*". En ese estudio se encuentra similitud morfológica del organismo con el alga azul-verde *Chlorella* spp.⁵⁷

En estos primeros casos la identificación y clasificación precisa del microorganismo era compleja y difícil; sin embargo, la descripción morfológica del

agente es uniforme en diferentes estudios. Se trata de un cuerpo esférico, no refráctil, con doble pared, con un tamaño entre 8 μm y 10 μm de diámetro. La mayoría contiene 3 a 9 inclusiones granulares que miden 3 μm o menos. Las inclusiones son muy refráctiles y tienen un tinte verdoso. A la observación por microscopía electrónica los organismos se observan como ásperos objetos esféricos, con dimensiones de 6 μm a 7 μm (probablemente el diámetro disminuye por el proceso de preparación), con una capa fibrilar externa de 100 nm y una pared celular de 50 nm de espesor. Una membrana celular de 17 nm de espesor circunda al citoplasma, el cual contiene gránulos claros y oscuros.^{52,57,62-64}

En pacientes infectados con *Cyclospora* a quienes se les ha realizado biopsia yeyunal, la microscopía electrónica ha demostrado al organismo dentro de los enterocitos; los parásitos son intracitoplasmáticos y están contenidos dentro de una vacuola que está localizada hacia el borde luminal de la célula. Se han observado parásitos nucleados y binucleados, con un tamaño que oscila entre 6 μm y 8 μm de diámetro y 1 μm a 4 μm de ancho.⁶⁵ Un proceso inflamatorio importante es el hallazgo común en las biopsias de intestino delgado de pacientes infectados con *Cyclospora*.⁶⁶

La prevalencia de infección por *Cyclospora* se ha establecido entre 6% y 20% en diferentes grupos poblacionales y temporadas del año en Perú y

Nepal.^{67,68} En Nepal, la mayoría de los casos se presenta en los meses de junio a agosto, que son cálidos y de lluvias.⁶⁸

La infección puede tener un patrón epidémico o de casos aislados. Se han descrito importantes brotes por este organismo. En 1989 en Nepal se identificó *Cyclospora* en las heces de más de 50 pacientes de una clínica de inmigrantes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes fueron diarrea, fatiga y anorexia. Al año siguiente, también en Nepal, *Cyclospora* fue identificado en muestras fecales de 85 pacientes en el mismo centro asistencial, y por primera vez se reconoce al microorganismo en el agua de consumo, vegetales y estiércol de vaca. En ese mismo año (1990), en un hospital de Chicago se presentó un brote caracterizado por diarrea, malestar general, anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos ocasionales. Se encontró *C. cayetanensis* en 50% de las muestras de heces recolectadas entre el personal. Nuevamente la fuente de infección implicada fue agua contaminada.^{66,69} En junio de 1994 un nuevo brote se presentó en Nepal; *Cyclospora* fue detectada en el sistema de distribución de agua clorinada para tomar.⁷⁰ También se identificó *Cyclospora* en un sistema de drenaje de una lechería; el sistema se había obstruido y una de las personas que trabajó en la limpieza del sistema enfermó por el agente.⁷¹

C. cayetanensis se ha identificado en pacientes inmunocompetentes,

viajeros e inmunosuprimidos con cuadros diarreicos. Los casos de infección en viajeros han estado relacionados con viajes a México, Haití, Puerto Rico, Cuba, India, Camboya, Islas Salomón, Pakistán, Australia, Indonesia, Sudamérica, Nepal, y Marruecos.^{62,57-59,61,63,65,72} México es el país que más frecuentemente se encuentra involucrado en los diferentes estudios de infecciones asociadas a viajes. En una serie de cinco casos de diarrea por *Cyclospora*, cuatro habían visitado México.⁷³

En general, la duración de los síntomas antes de que los pacientes acudan a un centro asistencial es de 10 días (4-18 días); la duración total de los episodios de diarrea es en promedio de 23 días, aunque se han observado casos agudos que resuelven en menos de 48 horas. La manifestación cardinal de los pacientes con enfermedad por *Cyclospora* es la diarrea acuosa, amarillenta, y en ocasiones explosiva. Se han descrito individuos excretores asintomáticos. La pérdida del apetito se ha observado hasta en 95% de los pacientes, meteorismo en 82%, náuseas en 69%, y vómitos en 29%. Otras manifestaciones son pérdida de peso, dolor abdominal, febrículas, mialgias, dispepsia y fatiga.^{53,58,63,67,68,74}

La infección por *Cyclospora* en pacientes seropositivos para el VIH fue detectada en 11% de pacientes con diarrea crónica o intermitente en Haití.⁷⁵ En estudios previos, observamos que la enfermedad por *Cyclospora* se expresa con

diarrea más prolongada y mayor pérdida de peso en los pacientes infectados con el VIH que en controles sin infección por el virus.⁵³ Dos de estos pacientes con SIDA presentaron colecistitis acalculosa y alteración de las pruebas de función hepática al mismo momento de tener diarrea por *Cyclospora*; la sintomatología hepatobiliar desapareció cuando ambos dejaron de excretar ooquistes de la coccidia.

Se postuló inicialmente, en base a su semejanza con la alga azul-verde, que el mecanismo por el cual *Cyclospora* inducía diarrea era la producción de sustancias tóxicas similares a la microcistina y nodularina o al ácido okadaico, sustancias involucradas en la diarrea por intoxicación con moluscos bivalvos en Europa y Japón.⁷⁴ Estas sustancias -microcistina, nodularina y ácido okadaico- son inhibidoras de la fosfatasa, cambiando así el balance existente entre las actividades de la proteínquinasa y fosfatasa, lo cual modifica varias funciones celulares como la liberación de neurotransmisores que modifican la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, actualmente se conoce que los ooquistes de *Cyclospora* producen un severo proceso inflamatorio en intestino delgado, con fusión y atrofia de las vellosidades intestinales y con un síndrome de malabsorción asociado.^{66,76}

Una vez que se conoce la morfología del microorganismo, no representa

mayor problema su identificación en montajes al fresco contrastados con yodo D'Antoni o eosina.⁶⁴ Sin embargo, existe dificultad en los métodos utilizados para su tinción. *Cyclospora* no se tiñe con PAS, Grocott-Gomori, Gridley, Gram, o azul de metileno. Su tinción con safranina es mínima y muy variable. Las tinciones para agentes alcohol-ácido resistentes (Ziehl-Neelsen, Kinyoun) y sus modificaciones dan mejores resultados, aunque la captación de carbolfucsina por el organismo es variable. *Cyclospora* posee autofluorescencia, por lo tanto es posible observar mediante luz ultravioleta con filtro de 330-380 nm que el organismo fluoresce de un color azul intenso. La fluorescencia con tinción de auramina es muy débil. En el caso descrito por Hale, se pudo observar que el parásito autofluoresció de color naranja cuando se utilizó luz azul con filtro de 480 nm.^{62-65,70,73}

En los casos descritos en Nepal se encontró que el promedio de la duración de la enfermedad fue mayor (46 días) en los pacientes a los que se les administró algún tipo de tratamiento que en aquellos que no recibieron tratamiento alguno (35 días).⁶⁴ En Perú, Madico administró trimetoprim-sulfametoxazol a voluntarios, quienes negativizaron la excreción del parásito a los 3.8 días; en los pacientes no tratados la excreción cesó a los 14 días.⁷⁴ En los pacientes infectados con VIH de Haití, la diarrea y la excreción del parásito cesaron a los 2.5 días de tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol; sin embargo, la enfermedad

por *Cyclospora* recurrió en 43% de los pacientes que fueron observados por 1 mes o más.⁷⁵ En el Instituto Nacional de la Nutrición los pacientes se hicieron asintomáticos y dejaron de excretar ooquistes de *Cyclospora* al recibir tratamiento con loperamida o antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol o metronidazol, y en algunos casos la diarrea se limitó sin tratamiento.⁶³ Recientemente, un ensayo controlado con placebo demostró que trimetoprim-sulfametoxazol acorta el tiempo de excreción de ooquistes y correlacionó con mejoría clínica en un grupo de pacientes de Nepal.⁷⁷

Dada la importancia y el impacto de las enfermedades diarreicas en el mundo y en México especialmente, y teniendo en cuenta que en un estudio del Instituto Nacional de la Nutrición* hasta en 45% de los casos no es detectado el agente etiológico pudiendo tratarse de un subdiagnóstico de esta coccidia, y que se ha mencionado a México como un país de riesgo para adquirir la infección por el nuevo patógeno intestinal *C. cayetanensis*, se realizó el presente estudio para establecer la frecuencia con que este agente produce diarrea en una población adulta de usuarios del Instituto Nacional de la Nutrición, y para determinar sus características clínicas y epidemiológicas y factores de riesgo para la adquisición de esta infección.

*Hospital de referencia para adultos.

II. OBJETIVOS

- 1.- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la infección entérica por *Cyclospora cayetanensis*.
- 2.- Identificar factores de riesgo para la infección por *Cyclospora cayetanensis* en adultos.

III. METODOS

1.- Diseño, lugar y tiempo del estudio.

Se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. El estudio fue realizado entre noviembre de 1994 y octubre de 1995.

2.- Población de estudio.

La población de estudio fueron todos los pacientes que acudieron en el tiempo antes mencionado con muestras de heces fecales para examen coproparasitológico al Departamento de Infectología del Instituto. De estos pacientes se seleccionó a todos aquellos cuyas muestras de heces fecales fueron positivas para *Cyclospora*, y se escogió una muestra de pacientes como controles. Se seleccionaron dos controles de manera aleatoria por sorteo entre los pacientes sin ciclosporiasis del mismo día en que se detectó un caso de infección por *Cyclospora*.

Se definió como caso a todo paciente con o sin diarrea, y cuya muestra de heces fecales fue positiva para *Cyclospora* al realizarse un examen al fresco de las heces y una tinción de Kinyoun de un frotis fecal. Los controles fueron definidos como pacientes con diarrea, pero cuya muestra fecal fue negativa para

Cyclospora y que no padecieran de enfermedad inflamatoria intestinal o procesos neoplásicos del tracto gastrointestinal.

3.- Método de recolección de la información.

En el registro diario de examen coproparasitológico del laboratorio de microbiología clínica del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de la Nutrición se captaron los casos y se seleccionaron los controles. La información clínica fue extraída primariamente de los expedientes clínicos de los pacientes. La información clínica complementaria y la información epidemiológica fueron obtenidas a través de una entrevista explicativa con el paciente. La entrevista se realizó por teléfono, o personalmente con el paciente cuando acudió a cita programada en consulta externa del Instituto. Durante la entrevista se reconstruyó el evento clínico (episodio diarreico) y los factores que estaban presentes antes y durante la diarrea. Al respecto, se utilizó una metodología similar a la de entrevistas *postmortem* o autopsias verbales.^{78,79}

4.- Información recolectada y evaluada.

La información recolectada puede observarse en el Anexo. Básicamente comprendía una sección de identificación, características demográficas (edad, sexo, estado civil), características sociales y económicas (clasificación socioeconómica, vivienda, hacinamiento, trabajo, obtención del agua),

características de higiene y alimentación (convivencia con animales, modo de tratar y almacenar el agua de consumo, tratamiento a frutas y verduras, uso de agua directamente de la llave, tratamiento de la basura), y características clínicas (enfermedad subyacente, manifestaciones clínicas, características de la diarrea, antecedentes de estudios por alteraciones digestivas o hepáticas, anomalías en exámenes de laboratorio, otros enteropatógenos aislados).

5.- Procesamiento de la muestra de heces fecales.

A.- Concentración

Las muestras de heces fueron concentradas por una modificación del método de Ritchie o de formol-éter. La técnica consiste en lo siguiente:

- 1) Con un aplicador de madera se coloca una cantidad aproximada de 1g (un frijol grande) de materia fecal en un vaso de precipitado, se añaden 10 ml de agua destilada, y la mezcla se homogeniza con el mismo aplicador.
- 2) Se pasa la suspensión a través de una gasa colocada en un embudo, recibiendo el contenido un tubo cónico.
- 3) Se centrifuga durante 1 minuto a 2,000 rpm.
- 4) Se decanta el sobrenadante y se resuspende el sedimento con agua destilada, y se centrifuga, decanta y resuspende las veces que sean necesarias hasta que el sobrenadante sea claro.
- 5) Al último sedimento se le agregan 10 ml de solución de formaldehído al

10%, se mezcla en un vórtex y se deja reposar por 10 minutos.

6) Se añaden 5 ml de etilacetato, se tapan los tubos y se agitan enérgicamente durante 30 segundos.

7) Se centrifuga durante 2 minutos a 1,500 rpm.

8) Después de centrifugar, se observan 4 capas: la más superficial de etilacetato, la siguiente consiste en un tapón de restos fecales, la tercera capa es formaldehído, y por último el sedimento en el fondo del tubo, conteniendo los parásitos.

9) Se decanta para eliminar las tres primeras capas, el sedimento es resuspendido en 10 ml de agua destilada y se centrifuga nuevamente durante 1 minuto a 2,000 rpm (proceso de lavado).

10) El proceso de lavado se repite en 3 ocasiones.

11) Del sedimento se extrae con una pipeta Pasteur una gota que es colocada en un portaobjeto para su observación al fresco añadiendo una gota de eosina. Una gota es colocada en otro portaobjeto; éste se coloca en una plancha térmica para efecto de fijación de la muestra y es teñida con tinción de Kinyoun modificada. El sedimento restante se almacena en dicromato de potasio al 2% y a 4°C.

B.- Tinción

La tinción modificada de Kinyoun se realizó de la siguiente manera:

1) Se colocó una gota de la muestra en un portaobjeto, este se colocó

sobre una plancha térmica hasta su secado.

2) A la muestra ya fijada se le agregó carbolfucsina por 8 minutos y posteriormente se lavó con agua.

3) Se agregó etanol al 50% por 3 segundos para decolorar y se lavó con agua nuevamente.

4) Se agregó verde de malaquita por 1 minuto con fines de contraste y se lavó con agua. Se espera que la muestra seque para ser observada posteriormente al microscopio con el objetivo 100x con aceite de inmersión.

6.- Análisis estadístico.

Los datos fueron introducidos a una base de datos en el programa EPI-INFO

5.1. En la fase descriptiva se utilizó una determinación de proporciones. En el aspecto analítico se utilizaron pruebas de significancia estadística. Para variables no paramétricas se utilizaron prueba de chi-cuadrada (χ^2) y exacta de Fisher. Para las variables paramétricas, cuando tenían una distribución normal se utilizó prueba de *t* de Student y si la distribución no tenía un comportamiento normal se utilizó prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de *p* fue menor de 0.05. Para determinar la asociación entre factores de riesgo y los casos se usó prueba de razón de momios con un intervalo de confianza del 95%.

IV. RESULTADOS

1.- Prevalencia de la infección por *Cyclospora*.

Un total de 2,710 muestras de 1,898 pacientes fueron procesadas entre septiembre de 1994 y octubre de 1995 en el Laboratorio de Microbiología Clínica del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de la Nutrición. Quince pacientes fueron positivos para *Cyclospora* en al menos una muestra fecal, para una tasa de prevalencia en la población de estudio de 7.9 casos por cada 1,000 usuarios. De los 15 casos, 3 no poseían número de registro ni solicitud del examen coproparasitológico, por lo que no fue posible su detección para el estudio y no se recolectó la información. Entre los 1,883 pacientes negativos para *Cyclospora* se seleccionaron 24 controles, 2 por cada caso. De los 24 controles seleccionados inicialmente, a 3 no fue posible contactar por lo que fueron sustituidos; de éstos finalmente no fue posible recolectar la información de uno de ellos. De esta manera, para fines del análisis la población quedó constituida por 12 casos y 23 controles.

Doce (92%) de los pacientes con infección por *Cyclospora* fueron detectados en los meses de junio y julio, y un caso cada uno en enero, febrero y octubre (Figura). Al comparar los meses de junio y julio contra el resto del año se observó

una diferencia en la prevalencia de la infección ($p=0.00001$), representando los meses de junio y julio un riesgo para adquirir la infección por *Cyclospora* de 12.2 veces más (IC95%: 3.2;54.6) que todos los meses restantes (Tabla 1).

2.- Características de los pacientes.

Ocho (66.7%) de los casos y 14 (60.9%) de los controles eran mujeres. La edad promedio en los casos fue de 42.2 ± 12.7 años y en los controles 50.7 ± 19.8 años. No hubo diferencia estadística entre casos y controles en las características demográficas, en el estado civil, sitio de procedencia, en la clasificación socioeconómica, situación laboral y nivel de escolaridad.

3.- Factores de riesgo.

El promedio de personas que habitaban la vivienda fue de 3.4 ± 2.4 personas en los casos y 3.3 ± 2.3 personas en los controles. Los pacientes con infección por *Cyclospora* tenían 1.8 ± 1.1 habitación para dormir contra 2.7 ± 1.8 en los no infectados ($p=0.03$) (Tabla 2). En los casos dormían en promedio 2 personas por habitación, y en los controles 1.3 por habitación. La presencia y la cantidad de niños en el hogar no fue diferente entre casos y controles.

En general, la presencia de animales en la vivienda no fue diferente entre ambos grupos. Un análisis detallado encontró que 50% de los pacientes con *Cyclospora* y sólo 17.4% de los controles poseían perros (Tabla 2).

No hubo diferencias en el método de obtención y almacenamiento del agua de consumo. Sin embargo, al hacer el análisis del tratamiento dado al agua para consumo, se pudo observar que los pacientes infectados con *Cyclospora* hervían menos tiempo el agua (5.8 ± 3.6 minutos) que los pacientes no infectados (13.4 ± 7.1 minutos). Al agrupar estos resultados se encontró que sólo 50% de los casos hervían el agua más de 10 minutos, mientras que 91.3% de los controles lo hacían ($p=0.01$) (Tabla 3).

Ocho (66.7%) de los pacientes con *Cyclospora* expresaron haber ingerido agua directamente de la llave en las 4 semanas previas al procesamiento de su muestra fecal, y sólo 2 (8.7%) de los no infectados lo hicieron ($p=0.0007$) (Tabla 3).

No existió diferencia en la costumbre de ingerir alimentos en puestos callejeros. La acción de lavar con jabón las frutas o verduras, y hervir siempre estas últimas fueron factores protectores contra la diarrea por *Cyclospora* (Tabla 3).

Los pacientes del grupo control mantenían tapado siempre el recipiente de basura en el interior de sus hogares en mayor proporción que los casos (69.7% vs 33.3%, $p=0.03$) (Tabla 3).

4.- Aspectos clínicos.

Tres de los pacientes con infección por *Cyclospora* tenían enfermedad renal de base ($p=0.03$). Cuatro de los casos (33.3%) tenían diagnóstico de SIDA contra dos (8.7%) de los controles; sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a ésta y el resto de enfermedades de base asociadas.

Las características de la enfermedad por *Cyclospora* se observan en la Tabla 4. La pérdida de peso se observó en 58.3% de los pacientes con ciclosporiasis y en 17.4% de los no infectados. El promedio de pérdida de peso fue de 2.5 ± 4.0 kg en los casos y de 1.0 ± 3.7 kg en los controles ($p=0.02$). Once (91.7%) de los pacientes con ciclosporiasis tenían diarrea. La duración de la diarrea fue de 25.9 ± 25.3 días en los pacientes con infección por *Cyclospora*, y de 15.8 ± 36.0 días en los no infectados ($p=0.02$).

Ocho de los pacientes con ciclosporiasis habían sido sometidos o estaban

en investigación por alteraciones digestivas (v.gr., trastornos funcionales digestivos) (Tabla 5) y 5 por alteraciones hepáticas, contra 5 y 1, respectivamente, en los controles ($p=0.01$). Se encontraron alteraciones en las transaminasas hepáticas en 4 de los pacientes con *Cyclospora* contra ninguno de los controles.

Al realizar un análisis excluyendo a los pacientes con SIDA, se encontró que hubo pérdida de peso en 4 (50%) de los pacientes con *Cyclospora* contra 3 (14.3%) de los controles ($p=0.06$). El promedio de pérdida de peso en los casos fue de 1.0 ± 1.1 kg y de 1.0 ± 3.8 en los controles ($p=0.12$). La presencia de flatulencia o meteorismo se encontró en 7 (87.5%) de los pacientes con ciclosporiasis y en 3 (14.3%) de los del grupo control ($p=0.0005$, RM=42, IC95%: 2.9;1389.0). Los pacientes con infección por *Cyclospora* tenían una duración promedio de la diarrea de 24.9 ± 27.6 días; en los pacientes no infectados la media de la duración fue de 17.0 ± 37.8 días ($p=0.05$). El 75% de los casos estaban siendo investigados por alteraciones crónicas digestivas contra 23.8% de los controles ($p=0.01$). Sólo 3 de los pacientes con ciclosporiasis y 1 de los no infectados estaban en estudio por alteraciones hepáticas ($p=0.05$).

Otros enteropatógenos detectados en los pacientes con ciclosporiasis fueron *E. histolytica* (3 pacientes) y uncinarias (1 paciente). En los pacientes no infectados con *Cyclospora* se detectaron *E. histolytica* (2 pacientes), *Salmonella*

(1 paciente), *Trichuris trichiura* (1 paciente) y *Ascaris lumbricoides* (1 paciente).

V. DISCUSION

La prevalencia encontrada de ciclosporiasis en este grupo fue menor que la encontrada en los estudios de Nepal y Perú. Los artículos que describen casos de infección por *Cyclospora* han ido en aumento, lo que podría reflejar que la búsqueda de este parásito se está volviendo más sistemática. En la medida que la sistematización se refuerza, aumenta la probabilidad de encontrar casos de ciclosporiasis que no estaban siendo diagnosticados con el consiguiente aumento en la tasa de prevalencia. La prevalencia del presente estudio no refleja la tasa que podría existir en una población abierta con diarrea, por lo que otros estudios deben llevarse a cabo.

En el estudio de Hoge et al. la mayor detección de casos de ciclosporiasis se realizó en los meses de junio, julio y agosto. Estos meses se caracterizan en Nepal por ser meses cálidos y con lluvias. En el presente estudio 12 de los pacientes infectados con *Cyclospora* se presentaron en junio y julio, meses que en México presentaron las mismas características climáticas. El caso de ciclosporiasis diagnosticado en octubre tiene el importante antecedente de haber viajado 2 semanas antes al estado de Oaxaca, en donde el calor y la lluvia estaban presentes en ese momento, no poseemos información sobre las características que precedieron a los casos de inicios del año 1995. Parece ser

que la infección por *Cyclospora* tiene un comportamiento estacional, asociándose con clima cálido y de lluvia.

Aunque no hubo diferencia en el número de personas por vivienda entre los casos y los controles, se pudo observar que los pacientes con infección con *Cyclospora* poseen menos habitaciones para dormir y esto es indicador de hacinamiento. No encontramos una explicación biológica de esta asociación. Es interesante notar que otros agentes productores de diarrea, como rotavirus y *Campylobacter*, también poseen como factor de riesgo el hacinamiento.^{80,81} Probablemente lo que suceda es que el hacinamiento es un reflejo de la condición socioeconómica, lo cual conlleva una multiplicidad de factores que se ha demostrado que influyen en la aparición de diarrea infecciosa.^{15,20,82,83}

Se desconoce la frecuencia con que *Cyclospora* produce diarrea en niños en México. No se encontró que la presencia de niños en el hogar se asociara con la aparición de ciclosporiasis en los adultos estudiados aquí. Aunque no se investigó la presencia de diarrea en los niños que convivían -posibles contactos- con los casos como un factor de riesgo para la enfermedad en adulto, este aspecto ha sido demostrado en general como un factor para la aparición de diarrea en otros niños.⁸⁴

No se conoce con precisión el ciclo vital de la *Cyclospora cayetanensis*; sin embargo, hay evidencia en estudios previos de que el ganado vacuno podría servir como un reservorio.³⁶ Los reservorios para otras especies de *Cyclospora* son topos europeos y roedores del sudoeste de Estados Unidos, Baja California y otras zonas del norte de México.^{85,86} Nuestros datos sugieren que la presencia de perro en el hogar se asoció de manera significativa con la diarrea por *Cyclospora*. Se ha demostrado que el perro sirve de reservorio para diferentes coccidias tales como *Cryptosporidium*, *Elmeria*, *Sarcocystis*, *Caryospora* y *Neospora*,⁸⁷⁻⁸⁹ y también se ha encontrado en otro estudio como un factor de riesgo para la aparición de diarrea por *Cryptosporidium*.⁹⁰ Dado que el alcance del presente estudio al respecto es limitado, la asociación encontrada sólo podría servir como evidencia indirecta de que el perro puede ser un reservorio de este parásito. Futuros estudios microbiológicos de heces caninas servirían para establecer la consistencia de la asociación y su significancia en la patogénesis.

Factores relacionados con la higiene, como son hervir adecuadamente el agua, lavar las frutas o verduras con jabón, hervir las verduras y mantener tapados los recipientes de basura, fueron encontrados como factores protectores contra la diarrea por *Cyclospora*. En general para las enfermedades diarreicas, estos factores y otros que reflejan una conducta de higiene adecuada del agua de consumo y de los alimentos son eficaces para disminuir los eventos

diarreicos;^{44,45,91} sin embargo, se desconoce la influencia que posean en establecer diferencias entre las diarreas parasitarias y diarreas por otros agentes.

De los factores mencionados previamente, el hervir el agua a pesar de poseer una clorinación adecuada puede ser una medida eficaz para disminuir la infección por *Cyclospora*. Esta aseveración se debe a que se ha demostrado que una vía de transmisión de la *Cyclospora* y otras coccidias como *Cryptosporidium* es el agua. Además, se han obtenido evidencias de que el sistema de obtención de agua, aún con la clorinación adecuada, puede provocar brotes epidémicos de ciclosporiasis.^{33,36,69,70} Experimentos realizados por nosotros en el Instituto demostraron una resistencia de la *Cyclospora* al reto con hipoclorito de sodio hasta al 3% de concentración (Datos no publicados). En la epidemia de Chicago, Huang et al. encontraron una tasa de ataque de ciclosporiasis de 20% entre los que tomaron agua directamente del grifo contra 2% en los que no tomaron, con un riesgo relativo de 11.6 para los casos.⁶⁹ La información planteada previamente es reforzada por el hecho de que una proporción significativa de los casos en el presente estudio (66.7%) declaraban haber tomado agua directamente de la llave antes de enfermarse. El paciente diagnosticado en octubre expresó que no acostumbra tomar agua de la llave, pero que durante su reciente viaje a Oaxaca tomó en varias ocasiones agua del grifo dos semanas antes de la aparición de la diarrea; esta observación sugiere una clara relación causa-efecto.

La infección por *Cyclospora* puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidos. La mayor proporción de pacientes con SIDA en el grupo de casos, aunque no fue significativa, podría sugerir que en un estudio cuyo poder sea mayor al aumentar el tamaño de la muestra se pueda establecer una mayor asociación entre infección por el VIH y *Cyclospora*. Actualmente, aunque se han descrito varios casos en pacientes con VIH, no hay suficiente evidencia para determinar si la infección por *Cyclospora* va a ser un parámetro definitorio de SIDA, como es el caso de la infección por *Cryptosporidium*. Además, se necesitan estudios de grandes poblaciones para determinar la prevalencia del parásito en personas previamente sanas.

Tal como ha sido descrito antes, la mayoría de los pacientes con ciclosporiasis en el presente estudio presentó diarrea como manifestación cardinal. Sólo un paciente (8.3%) fue excretor asintomático; la proporción de infectados asintomáticos en otros estudios varía tanto como 1% en Nepal y 89% en Perú.^{67,68}

Al realizar el análisis general, en los pacientes con ciclosporiasis la diarrea tendió a ser más crónica y a asociarse con pérdida de peso. Sin embargo, teniendo en cuenta que existen diferencias en la presentación clínica de la infección por *Cyclospora* entre pacientes con SIDA y sin SIDA,⁵³ se decidió hacer un análisis eliminando ese posible factor confusor. Los resultados de este

procedimiento confirmaron que la diarrea por *Cyclospora* tiende a la cronicidad. Aunque ya no se encontró diferencia en la frecuencia de la pérdida de peso entre casos y controles ($p=0.06$), se observa una tendencia que podría confirmarse aumentando el poder del estudio con una mayor muestra. La presencia de meteorismo y flatulencia se asocia significativamente con ciclosporiasis; este tipo de manifestaciones dispépticas también ha sido descrito con una gran frecuencia por otros autores.^{63,92} Probablemente esto explique que la mayoría de los pacientes con infección por *Cyclospora* de nuestro estudio estaban siendo investigados por alteraciones digestivas difusas y muchos de ellos poseían un diagnóstico de trastornos funcionales digestivos en la consulta de gastroenterología.

En 33% de los pacientes con ciclosporiasis se detectó otro enteropatógeno. Tres pacientes tenían quistes de *E. histolytica* y la participación de la amiba en el cuadro diarreico que presentaron no se puede precisar con exactitud. En Nepal, Hoge encontró una proporción similar de asociación de *Cyclospora* con otros enteropatógenos.⁶⁸

VI. CONCLUSIONES

- 1.- La diarrea por *Cyclospora cayetanensis* en el adulto tiende a la cronicidad, y frecuentemente se acompaña de manifestaciones dispépticas, meteorismo o flatulencia.
- 2.- Son factores de riesgo para la ciclosporiasis: el hacinamiento, tener un perro en el hogar, beber agua directamente del grifo, no hervir el agua de consumo por más de 10 minutos, no lavar con jabón las verduras o frutas, no hervir las verduras y mantener destapado el recipiente de basura en el hogar.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Garrido F, Borges G, Cárdenas V, Bobadilla JL, Ibarra J, Ruiz-Matus C. Mortalidad postneonatal por diarreas: un estudio de casos y controles. *Salud Pública Mex* 1990;32:261-8.
- 2.- Anónimo. El mayor peligro para menores de 5 años. *Bol Of Sanit Panam* 1991;111:383.
- 3.- LeBaron CW, Furutan NP, Lew JF, Allen JR, Gouvea V, Moe C, Monroe SS. Viral agents of gastroenteritis: public health importance and outbreak management. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39(RR-5):1-24.
- 4.- Mota-Hernández F. Estrategias para la disminución de la morbi-mortalidad por diarreas agudas en América Latina. *Salud Pública Mex* 1990;32:254-60.
- 5.- Anónimo. México. En: Las condiciones de salud en las Américas. Publicación Científica No. 524. Organización Panamericana de la Salud. Vol. II, p:217-30, 1990.
- 6.- Dirección General de Epidemiología. Programa Nacional de Control de las Enfermedades Diarrelcas, Mortalidad enero-junio 1994. Julio 1994.
- 7.- Anónimo. Estado de salud. En: Las condiciones de salud en las Américas. Publicación Científica No. 524. Organización Panamericana de la Salud. Vol. II, p:55-244, 1990.
- 8.- Baqui AH, Sack RB, Black RE, Chowdhury HR, Yunus M, Siddique AK. Cell-mediated immunodeficiency and malnutrition are independent risk factors for persistent diarrhea in Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr* 1993;58:543-8.
- 9.- Gendrel D, Richard-Lenoble D, Kombila M, Dupont C, Gendrel C, Nardou M, Chaussain M. Intestinal parasites and lactose malabsorption. *Arch Fr Pediatr* 1990;47:577-80.
- 10.- Gracey M. Persistent childhood diarrhoea: patterns, pathogenesis and prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:259-66.
- 11.- el Bushra HE, Ash LR, Coulson AH, Neumann CG. Interrelationship

- between diarrhea and vitamin A deficiency: is vitamin A deficiency a risk factor for diarrhea? *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:380-4.
- 13.- Azevedo Bittencourt S, do Carmo Leal M, Rivera J. Diarrea y crecimiento en niños menores de 18 meses en Río de Janeiro. *Bol Of Sanit Panam* 1993;114:193-201.
 - 14.- Mata LJ, Kromal RA, Urrutia JJ, García B. Effect of infection on food intake and the nutritional state:: perspectives as viewed from the village. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1215-27.
 - 15.- Huttly SR. The impact of inadequate sanitary conditions on health in developing countries. *World Health Stat Q* 1990;43:118-26.
 - 16.- Phillipp R, Wood N, Heaton KW, Hughes A. Perceptions and reactions of the public to diarrhoea. *J R Soc Health* 1993;113:128-31.
 - 17.- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 1):S41-S50.
 - 18.- Avendaño P, Matson DO, Long J, Whitney S, Matson CC, Pickering LK. Costs associated with office visits for diarrhea in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:897-902.
 - 19.- Forsberg BC, Sullesta E, Pieche S, Lambo N. Costs of diarrhoeal diseases and the savings from a control programme in Cebu, Philippines. *Bull World Health Organ* 1993;71:579-86.
 - 20.- Majumder AK, Islam SM. Socioeconomic and environmental determinants of child survival in Bangladesh. *J Biosoc Sci* 1993;25:311-8.
 - 21.- Laborde DJ, Weigle KA, Weber DJ, Kotch JB. Effect of fecal contamination on diarrheal illness rates in day-care centers. *Am J Epidemiol* 1993;138:243-55.
 - 22.- Dikassa L, Mock N, Magnani R, Rice J, Abdoh A, Mercer D, Bertrand W. Maternal behavioural risk factors for severe childhood diarrhoeal disease in Kinshasa, Zaire. *Int J Epidemiol* 1993;22:327-33.
 - 23.- Knight SM, Toodayan W, Caique WC, Kyi W, Barnes A, Desmarchelier P.

Risk factors for the transmission of diarrhoea in children: a case-control study in rural Malaysia. In *J Epidemiol* 1992;21:812-8.

- 24.- David M, Ilunga K, Tatagan-Agbi K, Ategbro S, Bassabi K, D'Almeida AM. Etude des facteurs de risque diarrheogène chez l'enfant de 6-36 mois porteur de germes enteropathogènes (à propos de 130 cas observés à Lomé-Togo). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1991;84:563-71.
- 25.- Sutra S, Srisontrisuk S, Panpurk W, Sutra P, Chirawaktul A, Srongchart N, Kusowon P. The pattern of diarrhea in children in Khon Kaen, northeastern Thailand: I. The incidence and seasonal variation of diarrhea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22:557-62.
- 26.- Ittiravivongs A, Songchitratna K, Ratthapalo S, Pattaraarechachai J. Effect of low birth weight on severe childhood diarrhea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1991;22:557-62.
- 27.- Gascon J, Ruiz L, Canela J, Mallart M, Corachan M. Epidemiología de la diarrea del viajero en turistas españoles a países en desarrollo. *Med Clin* 1993;100:365-7.
- 28.- Farthing MJ. Travellers' diarrhoea. *Br J Hosp Med* 1992;48:82-92.
- 29.- Ericsson CD, DuPont HL. Travelers' diarrhea: approaches to prevention and treatment. *Clin Infect Dis* 1993;16:616-26.
- 30.- Guerrant RL, Robak DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;325:327-39.
- 31.- Muganga N, Nkuadionlandu A, Mashako LM. Manifestations cliniques du SIDA chez l'enfant à Kinshasa. *Pediatric* 1991;46:825-9.
- 32.- May GR, Gill MJ, Church DL, Sutherland LR. Gastrointestinal symptoms in ambulatory HIV-infected patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1388-94.
- 33.- MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, Kazmierczak JJ, Adiss DG, Fox KR, Rose JB, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994;21:331:161-7.
- 34.- Levine MM, Ferreccio C, Prado V, Cayazzo M, Abrego P, Martínez J, Maggi

- L, Baldini MM, Martin W, Maneval D, et al. Epidemiologic studies of *Escherichia coli* diarrheal infections in a low socioeconomic level peri-urban community in Santiago, Chile. *Am JK Epidemiol* 1993;138:849-69.
- 35.- Laursen E, Mygind O, Rasmussen B, Ronne T. Gastroenteritis: a waterborne outbreak affecting 1600 people in a small Danish town. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:453-8.
 - 36.- Centers for Disease Control. Outbreaks of diarrheal illness associated with cyanobacteria (blue-green algae-like bodies). Chicago and Nepal, 1989 and 1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:325-7.
 - 37.- Pinfold JV. Faecal contamination of water and fingertip-rinses as a method for evaluating the effect of low-cost water supply and sanitation activities on faeco-oral disease transmission. II. A hygiene intervention study in rural north-east Thailand. *Epidemiol Infect* 1990;105:377-89.
 - 38.- Blum D, Emeh RN, Huttly SR, Dosunmu-Ogunbi O, Okeke N, Ajala M, Okoro JI, Akujobi C, Kirkwood BR, Feachem RG. The Imo State (Nigeria) drinking water supply and sanitation project. 1. Description of the project, evaluation methods, and impact on intervening variables. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:309-15.
 - 39.- Huttly SR. The impact of inadequate sanitary conditions on health in developing countries. *World Health Stat Q* 1990;43:118-26.
 - 40.- Daniels DL, Cousens SN, Makoae LN, Feachem RG. A case-control study of the impact of improved sanitation on diarrhoea morbidity in Lesotho. *Bull World Health Organ* 1990;68:455-63.
 - 41.- Mertens TE, Fernando MA, Cousens SN, Kirkwood BR, Merkle F, Korte R, Feachem RG. Health impact evaluation of improved water supplies and hygiene practices in Sri Lanka: background and methodology. *Trop Med Parasitol* 1990;41:79-88.
 - 42.- Mertens TE, Fernando MA, Cousens SN, Kirkwood BR, Marshall TF, Feachem RG. Childhood diarrhoea in Sri Lanka: a case-control study of the impact of improved water sources. *Trop Med Parasitol* 1990;41:98-104.
 - 43.- Ahmed NU, Zeitlin MF, Beiser AS, Super CM, Gershoff SN. A longitudinal study of the impact of behavioural change intervention on cleanliness,

- diarrhoeal morbidity and growth of children in rural Bangladesh. Soc Sci Med 1993;37:159-71.
- 44.- Haggerty PA, Muladi K, Kirkwood BR, Ashworth A, Manunebo M. Community-based hygiene education to reduce diarrhoeal disease in rural Zaire: impact of the intervention on diarrhoeal morbidity. Int J Epidemiol 1994;23:1050-9.
 - 45.- VanDerslice J, Briscoe J. Environmental interventions in developing countries: interactions and their implications. Am J Epidemiol 1995;15:135-44.
 - 46.- Talwar P, Chakrabarti A, Chawla A, Mehta S, Walla BN, Kumar L Chugh KS. Fungal diarrhoea: association of different fungi and seasonal variation in their incidence. Mycopathologia 1990;110:101-5.
 - 47.- Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. *Candida*-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. Clin Infect Dis 1995;21:881-6.
 - 48.- Bennett RG. Diarrhea among residents of long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:397-404.
 - 49.- Dupuis P, Beby A, Bourgoin A, Lussier-Bonnear MD, Agius G. Epidemic of viral gastroenteritis in an elderly community. Presse Med 1995;24:356-8.
 - 50.- Johanson JF, Sonnenberg A. Efficient management of diarrhea in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a medical decision analysis. Ann Intern Med 1990;112:942-8.
 - 51.- Sánchez-Mejorada G, Ponce-de-León S. Clinical patterns of diarrhea in AIDS: etiology and prognosis. Rev Invest Clin 1994;46:187-96.
 - 52.- Hart AS, Ridinger MT, Soundarajan R, Peters CS, Swiatlo AL, Kocka FE. Novel organism associated with chronic diarrhoea in AIDS. Lancet 1990;335:169-70.
 - 53.- Sifuentes-Osornio J, Porras-Cortés G, Morales-Villarreal F, Reyes-Terán G, Ruiz-Palacios GM. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. Clin Infect Dis 1995;21:1092-7.

- 54.- Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156:84-91.
- 55.- Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 1):S73-S79.
- 56.- Mattila L. Clinical features and duration of traveler's diarrhea in relation to its etiology. *Clin Infect Dis* 1994;19:728-34.
- 57.- Long EG, Ebrashimzadeh A, White EH, Swisher B, Callaway CS. Alga associated with diarrhea in patients with acquired immunodeficiency syndrome and in travelers. *J Clin Microbiol* 1990;28:1101-4.
- 58.- Pollock RCG, Bendall RP, Moody A, Chiodini PL, Churchill DR. Traveller's diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies. *Lancet* 1992;340:556-7.
- 59.- Rijpstra AC, Laarman JJ. Repeated findings of unidentified small Isospora-like coccidia in faecal specimens from travellers returning to The Netherlands. *Trop Geogr Med* 1993;455:280-2.
- 60.- Ashford RW, Warhurst DC, Reid GDF. Human infection with cyanobacterium-like bodies. *Lancet* 1993;341:1034.
- 61.- Soave R, Dubey JP, Ramos LJ, Tummings M. A new intestinal pathogen? *Clin Res* 1986;34:533A.
- 62.- Long EG, White EH, Carmichael WW, Quinslisk PM, Raja R, Swisher BL, Daugharty H, Cohen MT. Morphologic and staining characteristics of a cyanobacterium-like organism associated with diarrhea. *J Infect Dis* 1991;164:199-202.
- 63.- Wurtz RM, Kocka FE, Peters CS, Weldom-Linne CM, Kuritza A, Yungbluth P. Clinical characteristics of seven cases of diarrhea associated with a novel acid-fast organism in the stool. *Clin Infect Dis* 1993;16:136-8.
- 64.- Wurtz R. *Cyclospora*: a newly identified intestinal pathogen of humans. *Clin Infect Dis* 1994;18:620-3.
- 65.- Bendall RP, Lucas S, Moody A, Tovey G, Chiodini PL. Diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies: a new coccidian enteritis of man. *Lancet*

1993;341:590-2.

- 66.- Conner BA, Shlim DR, Scholes JV, Rayburn JL, Reidy J, Rajah R. Pathologic changes in the small bowel in nine patients with diarrhea associated with a coccidia-like body. *Ann Intern Med* 1993;119:377-82.
- 67.- Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, Cama VA, Díaz F. *Cyclospora species*: a new protozoan pathogen of humans. *N Engl J Med* 1993;328:1308-12.
- 68.- Hoge CW, Shlim DR, Rajah R, Triplett J, Shear M, Rabold JG, Echeverria P. Epidemiology of diarrhoeal illness associated with coccidian-like organism among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1993;341:1175-9.
- 69.- Huang P, Weber JT, Sosin DM, Griffin PM, Long EG, Murphy JJ, Kocka F, Peters C, Kallick C. The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. *Ann Intern Med* 1995;123:409-14.
- 70.- Rabold JG, Hoge CW, Shlim DR, Kefford C, Rajah R, Echeverria P. *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. *Lancet* 1994;344:1360-1.
- 71.- Hale D, Aldeen W, Carroll K. Diarrhea associated with cyanobacterial-like bodies in an immunocompetent host. *JAMA* 1994;271:144-5.
- 72.- Butchler AR, Lumb R, Coulter E, Nielsen DJ. Coccidian/cyanobacterium-like body associated diarrhea in an Australian traveller returning from overseas. *Pathology* 1994;26:59-61.
- 73.- Berlin OGW, Novak SM, Porschen RK, Long EG, Stelma GN, Scheffer III FW. Recovery of *Cyclospora* organisms from patients with prolonged diarrhea. *Clin Infect Dis* 1994;18:606-9.
- 74.- Madico G, Gilman RH, Miranda E, Cabrera L, Sterling CR. Treatment of *cyclospora* infections with co-trimoxazole. *Lancet* 1993;342:122-3.
- 75.- Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson Jr. WD. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV: clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994;121:546-7.
- 76.- Bendall RP, Chiodini PL. Intestinal malabsorption associated with human

Cyclospora infection. Abstract 817. First biannual conference of the federation of infectious societies. London, 1994.

- 77.- Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M, Rabold JG, Pandey P, Walch A, Rajah R, Gaudio P, Echeverría P. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1995;345:691-3.
- 78.- Kalter HD, Gray RH, Black RE, Gultiano SA. Validation of postmortem interviews to ascertain selected causes of death in children. *Int J Epidemiol* 1990;19:380-6.
- 79.- Reyes H, Tom P, Guiscafré H, Martínez H, Romero G, Portillo E, Rodríguez R, Gutiérrez G. Autopsia verbal en niños con infección respiratoria y diarrea aguda: análisis del proceso enfermedad-atención-muerte. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:7-16.
- 80.- López-Tello A, Calva JJ, Guerrero L, Velásquez R, Pickering L, Ruiz-Palacios G. El hacinamiento como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por rotavirus en la niñez mexicana. [Resumen]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1995;15:303.
- 81.- Medina S, Guerrero L, Calva JJ, Ortega H, Pickering L, Ruiz-Palacios G. Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones repetidas por *Campylobacter jejuni* en una población de niños mexicanos. [Resumen]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1995;15:304.
- 82.- Thongkrajai E, Thongkrajai P, Stoeckel J, Na-naknon S, Karenjanabutr B, Srivatanamethanont J. Socioeconomic and health programme effects upon the behavioral management of diarrhoeal disease in northeast Thailand. *Asia Pac J Public Health* 1990;4:45-52.
- 83.- Mock NB, Sellers TA, Abdoh AA, Franklin RR. Socioeconomic, environmental, demographic and behavioral factors associated with occurrence of diarrhea in young children in the Republic of Congo. *Soc Sci Med* 1993;36:807-16.
- 84.- Katz J, Carey VJ, Zeger SL, Sommer A. Estimation of design effects and diarrhea clustering within households and villages. *Am J Epidemiol* 1993;138:994-1006.

- 85.- Mohamed HA, Molyneux DH. Developmental stages of *Cyclospora talpae* in the liver and bile duct of the mole (*Talpa europae*). *Parasitology* 1990;101:345-50.
- 86.- Ford PL, Duszynski DW, McAllister CT. Coccidia (*Apicomplexa*) from heteromyid rodents in the southwestern United States, Baja California, and northern Mexico with three new species from *Chaetodipus hispidus*. *J Parasitol* 1990;76:325-31.
- 87.- Newman RD, Wuhib T, Lima AA, Guerrant RL, Sears CL. Environmental sources of *Cryptosporidium* in an urban slum in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:270-5.
- 88.- Bauer D. The capacity of dogs to serve as reservoirs for gastrointestinal disease in children. *Ir Med J* 1994;87:184-5.
- 89.- Cole RA, Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Detection of *Neospora caninum* in tissue sections using a murine monoclonal antibody. *J Vet Diagn Invest* 1993;5:579-84.
- 90.- Molbak K, Aaby P, Hojlyng N, da Silva AP. Risk factors for *Cryptosporidium* diarrhea in early childhood: a case-control study from Guinea-Bissau, West Africa. *Am J Epidemiol* 1994;139:734-40.
- 91.- Wibowo D, Tisdell C. Health, safe water and sanitation: a cross-sectional health production function for central Java, Indonesia. *Bull World Health Organ* 1993;71:237-45.
- 92.- Hoge CW, Shlim DR, Echeverría P. Cyanobacterium-like cyclospora species. *N Engl J Med* 1993;329:1504-5.

VIII. ANEXO

Hoja de recolección de datos - Infección por *Cyclospora* en adultos.

I.- Identificación.

No. _____ Registro _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Clasificación socioeconómica otorgada por el Instituto _____

Estado civil:

Unión consensual _____ Casado _____ Divorciado _____

Viudo/a _____ No posee convivencia marital _____

II.- Características de la vivienda

Vive en: Zona urbana _____ Zona rural _____

Ciudad: _____

Estado: _____

¿De qué material es el piso de la casa? _____

1.-mosaico 2.-tierra 3.-cemento 4.-madera 5.-alfombrado 6.-
otros _____

¿De qué material son las paredes de la casa? _____

1.-cartón 2.-madera 3.-lámina 4.-adobe 5.-ladrillo 6.-tabique 7.-
otros _____

Tiene un cuarto aparte para preparar los alimentos _____

Tiene en su casa un refrigerador _____

¿Cuántas personas viven en su casa? _____

1-2 _____ 3-4 _____ 5 o más _____ vive solo _____

¿Cuántas habitaciones hay para dormir? _____

¿Cuántas personas duermen con Ud. en su dormitorio? _____

En su casa viven niños _____

Menores de 2 años _____

Cuántos _____

De 3 a 5 años _____

Cuántos _____

De 6 a 13 años _____

Cuántos _____

Alguna de las personas que viven con Ud. ha presentado diarrea en las últimas 3 semanas _____

Tiene animales en su casa _____

Si posee animales, cuales _____

III.- Características del trabajo y escolaridad

Trabaja _____ Ocupación _____

Estudia _____

¿Qué nivel escolar posee?:

No estudió _____

Sabe leer y escribir solamente _____

Primaria _____

Secundaria _____

Preparatoria _____

Técnico _____

Profesional _____

El trabajo que posee es fijo _____

El salario que recibe es fijo _____

En su trabajo tiene contacto directo con animales _____

En su trabajo tiene contacto directo con tierra _____

En su trabajo tiene contacto directo con frutas o verduras _____

En su trabajo tiene contacto directo con productos de origen animal _____

IV.- Obtención del agua, manejo de la basura y alimentación

¿Cómo obtiene el agua para su uso en casa?

Agua entubada dentro de la casa _____

Agua entubada fuera de la casa _____

De nacimiento propio o vecino _____

De pipa o carro tanque _____

De río o manantial _____

En botellas purificada _____

Falta frecuentemente el agua en su hogar (más de 15 días durante todo el mes) _____

Almacena agua para beber o preparar alimentos _____

¿Cómo almacena el agua para beber o preparar alimentos?

Recipiente siempre cubierto _____

Recipiente ocasionalmente cubierto _____

Recipiente nunca cubierto _____

Usa agua purificada _____

Otro _____

Almacena el agua para otros usos _____

¿Cómo almacena el agua para otros usos?

Pileta _____

Cisterna _____

Recipiente cubierto _____

Recipiente no cubierto _____

Otro _____

Para lavarse las manos tiene que salir de la casa

Siempre _____ Ocasionalmente _____ Nunca _____

¿Qué le hace al agua para tomar o cocinar?

Nada _____ La hierve _____ Le agrega cloro, blanqueador o yodo _____

La filtra _____

Si la hierve, cuánto tiempo hierve el agua _____ minutos

Menos de 10 minutos _____ 10 a 20 minutos _____

Más de 20 minutos _____

Ha tomado agua directamente de la llave o de la fuente de donde la adquiere en las 4 semanas previo a la enfermedad _____

¿Acostumbra comer frutas o verduras?

Nunca _____ Diario _____ Al menos 1 vez/semana _____
Al menos 1 vez/mes _____ Rara vez _____

¿Qué le hace a las frutas o verduras antes de comerlas?

Nada _____ Las lava sólo con agua _____ Las lava con jabón _____
Las lava con limón, blanqueador o yodo _____

¿Acostumbra a comer en puestos de comida de la calle?

Nunca _____ Diario _____ Al menos 3 veces/semana _____
Ocasionalmente (1 vez/semana) _____

Ha comido en puestos de la calle en las 2 semanas previas a la diarrea _____

Hay algún recipiente para colocar la basura dentro de la casa _____

Si hay, el recipiente está tapado
Siempre _____ Ocasionalmente _____ Nunca _____

Hay algún recipiente para colocar la basura fuera de la casa _____

Si hay, el recipiente está tapado
Siempre _____ Ocasionalmente _____ Nunca _____

¿Cómo desecha la basura?

Camión recolector _____ La entierra _____ La quema _____
La tira al aire libre _____ Otro _____

V.- Aspectos médicos

Posee enfermedad de base _____

¿Qué enfermedad de base posee?

Infección por VIH o SIDA _____ Diabetes _____ Gastrointestinal _____
Hepática _____ Renal _____ Endocrinológica _____
Otros _____

¿Qué manifestaciones clínicas presentó por lo que solicitó coproparasitoscópicos?

Diarrea _____ Fiebre _____ Vómitos _____ Pérdida de peso _____

¿Cuánta pérdida de peso? _____ kg Náusea _____ Mialgias _____
Dolor abdominal _____ Astenia/fatiga _____
Meteorismo o flatulencia _____

Características de la diarrea

Cuántos días duró _____ Cuántas veces evacuaba en 24 horas _____
Su diarrea la mayoría de las veces era:
Líquida _____ Pastosa _____
Con moco o sangre _____
Con comida sin digerir _____

Previo al coproparasitoscópico estaba siendo estudiado por:
Trastornos digestivos _____
Trastornos hepáticos _____
Ambos _____

Tuvo alteraciones en exámenes de laboratorio o gabinete _____

Alteraciones digestivas _____
Alteraciones hepáticas _____

Describir _____

Resultados de coproparasitoscópicos:

Cyclospora: Positivo _____ Negativo _____

Otros enteropatógenos _____

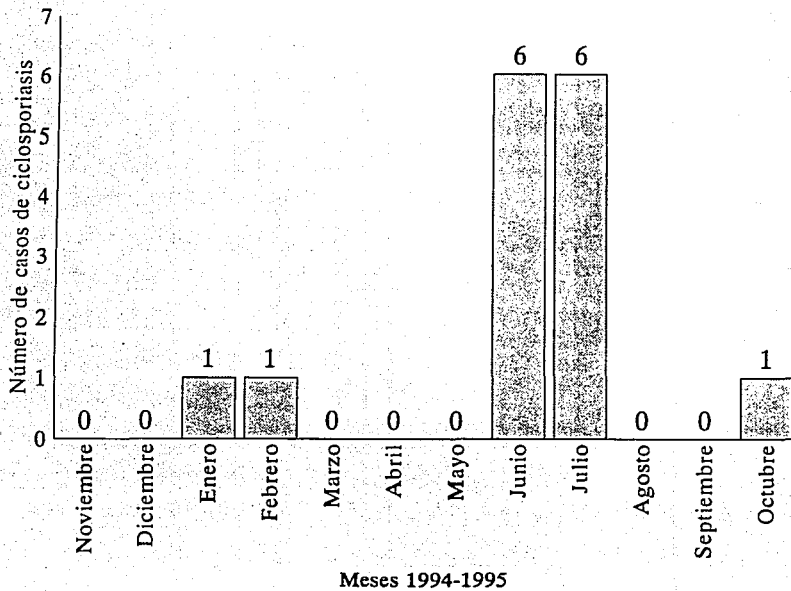
Nombre de persona responsable: _____

Domicilio _____

Teléfono _____

Próxima consulta _____

Figura.- Infección por Cyclospora
Presentación de los casos en el tiempo



**Tabla 1.- Infección por Cyclospora
Distribución de casos por meses**

	Pacientes con ciclosporiasis	Pacientes sin ciclosporiasis	Total
Junio y Julio.	12	465	477
Resto del año	3	1418	1421
Total	15	1883	1898

*p=0.00001, RM=12.2, IC95%: 3.2;54.6

Tabla 2.- Infección por Cyclospora
Aspectos relevantes relacionados al hogar

VARIABLES	Casos (n=12)	Controles (n=23)	p	RM	IC95%
Media de personas que habitan la vivienda	3.4 ± 2.4	3.3 ± 2.3	NS	---	---
Media de habitaciones para dormir	1.8 ± 1.1	2.7 ± 1.8	0.03	---	---
Presencia de niños en el hogar	7 (58%)	8 (35%)	NS	---	---
Presencia de animales en el hogar	6 (50%)	8 (35%)	NS	---	---
Presencia de perros en el hogar	6 (50%)	4 (18%)	0.05	4.75	0.78;31.58

NS= no significativo

Tabla 3.- Infección por Cyclospora
Aspectos relevantes relacionados a la higiene

VARIABLES	Casos (n=12)	Controles (n=23)	p	RM	IC95%
Obtiene el agua por sistema de entubado	11 (92%)	22 (96%)	NS	---	---
Media del tiempo que hierve el agua de consumo (minutos)	5.8 ± 3.6	13.4 ± 7.1	0.001	---	---
Hierve el agua menos de 10 minutos	6 (50%)	2 (9%)	0.01	10.5	1.31;105.84
Ingirió agua de la llave 4 semanas antes de la enfermedad	8 (67%)	2 (9%)	0.0007	21.0	2.48;236.1
Lava las frutas o verduras con jabón	4 (33%)	18 (78%)	0.01	0.14	0.02;0.83
Hierve siempre las verduras	2 (17%)	18 (78%)	0.001	0.06	0.01;0.43
Mantiene tapado siempre el recipiente de la basura	4 (33%)	16 (70%)	0.03	0.22	0.04;1.22

NS= no significativo

Tabla 4.- Infección por Cyclospora
Características clínicas relevantes

Características	Casos (n=12)	Controles (n=23)	p	RM	IC95%
Infección por VIH	4 (33%)	2 (8.7%)	NS	---	---
Enfermedad renal de base	3 (25%)	0 (0%)	0.03	---	---
Pérdida de peso	7 (58.3%)	4 (17.4%)	0.01	6.65	1.0;45.9
Media de pérdida de peso	2.5 ± 4.0 kg	1.0 ± 3.7 kg	0.02	---	---
Duración de la diarrea	25.9 ± 25.3 días	15.8 ± 36.0 días	0.02	---	---
Meteorismo o flatulencia	10 (83.3%)	4 (17.4%)	0.0002	23.75	2.8;260.8
En estudio por alteraciones digestivas	8 (66.7%)	5 (21.7%)	0.01	7.2	1.2;47.9

NS= no significativo

Tabla 5.- Infección por Cyclospora
Diagnóstico en estudio por alteraciones digestivas crónicas

Diagnóstico en estudio	Pacientes en estudio por alteraciones digestivas crónicas	
	Casos (n=8)	Controles (n=5)
Trastornos funcionales digestivos	5	2
Enfermedad ácido péptica	2	2
Síndrome de malabsorción	1	1