

11219,
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**CRIPTOSPORIDIOSIS GASTROINTESTINAL EN PACIENTES
INFECTADOS POR EL VIH: DESCRIPCION Y
ANALISIS DE 72 CASOS**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
EN INFECTOLOGIA
P R E S E N T A
ANA LUCIA CORREA ANGEL**

Tutores de la Tesis: Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y S.

Dr. Juan G. Sierra M.

Dr. Juan J. Calva M.

Dr. José Sifuentes O.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

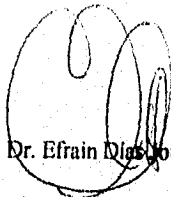
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y S.

Profesor titular del curso de Infectología.



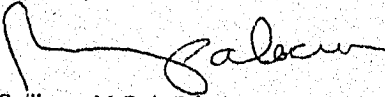
Dr. Efraín Díaz Bouanen



Subdirector de Enseñanza del Instituto Nacional de la Nutrición

"Salvador Zubirán"
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

Tutores de la tesis:



Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y S.

Dr. Juan G. Sierra M.

Dr. Juan J. Calva M.

Dr. José Sifuentes O.

A mis pacientes.

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN	9
III. OBJETIVOS	10
IV. PACIENTES Y MÉTODO	11
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSIÓN	17
VII. CONCLUSIONES	20
VIII. BIBLIOGRAFIA	21
IX. TABLAS Y FIGURA	30

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad diarreica tanto aguda como crónica es una de las principales complicaciones que sufren los pacientes infectados por el VIH. Se calcula que 50% a 90% de los pacientes procedentes de países en vías de desarrollo (América Latina, África y Haití) presentan diarrea en algún momento de su enfermedad (1,2). Entre los agentes patógenos responsables de la diarrea se encuentra *Cryptosporidium sp.*, el cual se informa en algunas series como la primera causa de diarrea en pacientes infectados por el VIH (3,4). La infección en los humanos es producida la mayoría de las veces por *Cryptosporidium parvum*, el cual invade las células epiteliales del tracto digestivo (incluyendo la vía biliar) y respiratorio.

La enfermedad del tracto gastrointestinal causada por *Cryptosporidium*, en pacientes infectados por el VIH, se manifiesta generalmente con diarrea ya sea aguda o crónica que evoluciona con períodos de exacerbación y remisión. Generalmente se asocia con pérdida de peso y debilidad que lleva al deterioro y muerte de algunos pacientes (5,6,7). La severidad y evolución de la enfermedad esta estrechamente relacionada con el número de células T CD4+ (8).

Más de 90 fármacos diferentes han sido ensayados para el tratamiento y prevención de la infección por *Cryptosporidium* (5), desafortunadamente los resultados no han sido favorables excepto con el uso reciente de Paromomicina (9,10,11).

A. ALGUNOS DATOS HISTÓRICOS DEL PARÁSITO.

Los organismos del género *Cryptosporidium* se conocen desde 1907 cuando E.E. Tyzzer describió el *C. muris* como un parásito infectante del epitelio gastrointestinal en ratones de laboratorio (12). Actualmente existen aproximadamente 19 especies adicionales aisladas de peces, reptiles, pájaros y mamíferos (13). Durante muchos años solo se les

concedió importancia como agentes patógenos causantes de enfermedad en animales recién nacidos (14,15).

En 1976 se informaron los dos primeros casos de infección por *C. parvum* en humanos. El primer caso fue en una niña de 3 años previamente sana, quien presentó diarrea severa la cual se autolimitó. El segundo se presentó en un hombre con pénfigo buloso, después de haber recibido tratamiento por 5 semanas con corticoesteroides y ciclofosfamida; en este último caso la diarrea desapareció dos semanas después de suspender la ciclofosfamida. Ambos casos tenían en común que procedían de áreas rurales de Estados Unidos y tenían contacto cercano con animales domésticos (perros, gatos y vacas). En ninguno de los dos casos fue posible establecer la fuente de contacto con el parásito (16,17).

A partir de la década de los 80, se han informado en la literatura múltiples brotes de diarrea por *Cryptosporidium* en diferentes comunidades, siendo la contaminación del agua la fuente principal de la infección (17,18,19,20,21,22). El brote mas grande ocurrió en Milwaukee en 1993, donde aproximadamente 403.000 personas tuvieron contacto con el parásito (23)

En agosto de 1981 en Nueva York, por medio de biopsia intestinal se identificó el primer caso de infección por *C. parvum* como causa de diarrea en un hombre homosexual, con el entonces recién descrito Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (24). En 1982, concomitante con el inicio de la pandemia causada por la infección del VIH, el CDC informó que 14 de 21 pacientes VIH positivos, con diarrea y ooquistes de *Cryptosporidium* en las heces, fallecieron por este evento (25). Para 1983, la infección por *Cryptosporidium* fue incluida como enfermedad oportunista, defnitoria de SIDA (26). En 1986, 697 (3,6%) de los 19.182 pacientes con SIDA informados al CDC, habían tenido Criptosporidiosis y la tasa de mortalidad de este grupo alcanzo 61% (27).

B. CICLO VITAL.

Para el desarrollo completo del *Cryptosporidium* solo se requiere un huésped (ciclo vital monoxeno).

El ciclo de vida del *Cryptosporidium* se inicia con la ingestión de ooquistes (a través de alimentos o agua contaminada por heces de personas o animales infectados), los cuales en contacto con el jugo gástrico y las sales biliares (algunos en forma espontánea) se exquistan, liberando 4 esporozoitos móviles (con forma de banano). Estos esporozoitos invaden las células epiteliales del intestino delgado principalmente, localizándose sobre las microvellosidades del mismo. Los esporozoitos se alojan intracelularmente pero fuera del citoplasma, formando una vacuola parasitófora en la cual permanecen (28).

Posteriormente los esporozoitos se dividen por multiplicación asexual (merogonia), formando inicialmente trofozoitos esféricos que posteriormente se convierten en merozontes de dos tipos, los que a su vez liberan merozoitos al espacio intraluminal del intestino.

Los merozontes tipo I (eschizontes I) producen 6 a 8 merozoitos, que reinvasan las células del huésped (autoinfección) perpetuándose la etapa asexual del ciclo al producir nuevos merozontes. Los merozontes tipo II (eschizontes II) liberan 4 o más merozoitos los cuales también invaden las células epiteliales pero se dirigen a la siguiente fase de maduración y reproducción sexual (gametogonia), convirtiéndose en macrogametos (que equivalen a óvulos) y microgametos (equivalentes a espermatozoides). Estos dos últimos se unen formando un cigoto del cual salen 4 nuevos esporozoitos con sus respectivas paredes (ooquistes). Algunos investigadores sugieren que existen dos tipos de ooquistes. Un grupo que corresponde al 80%, con una pared de dos capas la cual es resistente al ambiente. El segundo grupo que corresponde al 20% restante y está revestido por una sola capa de membrana que lo hace débil y se rompe más fácilmente, favoreciendo la autoinfección.

Los ooquistes excretados de las células epiteliales (enterocitos muertos) del huésped pueden seguir dos vías: 1) Exquistación dentro del lumen intestinal e iniciar un nuevo ciclo (autoinfección); esto explica como la ingestión de unos pocos quistes puede conducir a enfermedad severa sin tener en cuenta el estado inmune del paciente (29,29A). 2) Ser excretados al medio ambiente donde inmediatamente son infectantes, sirviendo como fuente de contaminación para iniciar un nuevo ciclo en otro huésped (5,30,31,32,33).

C. PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DIARREICA POR *CRYPTOSPORIDIUM*.

La patogénesis de la diarrea asociada al *Cryptosporidium* aun no esta bien entendida. Existen al menos 3 hipótesis para explicar el mecanismo por el cual se produce la diarrea; es probable que estos tres mecanismos se mezclen entre si y aunados a la interacción huésped parásito determinen la presencia de la enfermedad (34).

1) Respuesta secretora del huésped provocada por la infección por *Cryptosporidium*.

Después de la invasión de los enterocitos por el parásito, las células epiteliales liberan citocinas (tales como interleucina 1, 3 y 8), las cuales activan los fagocitos presentes en el área y algunos procedentes de la lámina propia de los vasos sanguíneos vecinos. Los fagocitos activados liberan factores solubles que aumentan la secreción intestinal de cloro y agua e inhiben la absorción. Algunos mediadores inflamatorios tales como histamina, serotonina y adenosina afectan la secreción y absorción por acción directa sobre las células epiteliales. Las prostaglandinas (principalmente la E2), leucotrenos, y el factor activador de plaquetas actúan sobre los nervios entéricos para inducir secreción intestinal y alteración en el transporte de sodio y potasio (34,35).

2) Daño en la arquitectura del epitelio intestinal, provocada por la invasión del *Cryptosporidium*

La invasión del parásito a las células del epitelio intestinal lleva a un daño en la estructura del mismo, provocando alteraciones en la absorción. Los cambios histopatológicos observados más frecuentemente son atrofia de las vellosidades con o sin hiperplasia de las criptas; se observa además aumento del número de leucocitos en la lámina propia del epitelio (36,37,38).

El número de organismos que infectan la mucosa determinan la intensidad de la diarrea. En pacientes con infección por el VIH existe una asociación directa entre la magnitud de la infección intestinal por *Cryptosporidium* (medida por el porcentaje de mucosa intestinal invadida y el número de quistes excretados en las heces) (39,40,41) y la malabsorción de algunos nutrientes tales como vitamina B12 (42), D-xylosa (36,42,43,44) y grasas (43). Estas anomalías pueden ser parcialmente resueltas en algunos pacientes reduciendo la magnitud de la infección con algunos medicamentos (41).

En los pacientes con VIH el problema se agrava ya que sus mecanismos de defensa están alterados y no pueden reducir o limitar el número de parásitos (34,35).

3) Producción de una enterotoxina por el *Cryptosporidium*.

Existen algunos estudios que sugieren la presencia de una enterotoxina propia del parásito, pero aun no ha sido posible confirmar esta hipótesis. Garza y cols. demostraron que el sobrenadante de monocapas intestinales infectadas con *C. parvum* así como el homogeneizado de *C. parvum* cultivado, estimulan un aumento en la corriente dependiente de cloro, cuando se agrega a la superficie serosa del ileón de conejo puesto en la cámara de Ussing (46); desafortunadamente otros grupos no han logrado reproducir estos resultados (47). Guarino y cols. demostraron la presencia de actividad enterotóxica presente en las heces tanto de terneros como de humanos infectados con *C. parvum*, la cual podría ser responsable de la diarrea secretora en humanos (48,49).

D. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DIARREICA POR *CRYPTOSPORIDIUM*.

Cryptosporidium parvum es un parásito ubicuo en la naturaleza. Ha sido informado como causante de enfermedad en los 6 continentes (5,50). Afecta individuos de todas las edades, siendo mayor la incidencia en la población de niños menores de 2 años. Lo anterior puede estar en relación con una mayor transmisión fecal oral, con la ausencia de defensas adquiridas por previa exposición o la inmadurez de su estado inmune (5,30,32,51,52). La manifestación clínica más importante de la enfermedad es la diarrea, la cual es autolimitada en los pacientes inmunocompetentes; en los pacientes inmunocomprometidos la diarrea puede ser tan severa y abundante que simula la producida por el Cólera, convirtiéndose en una causa importante de morbimortalidad. La infección parece tener un comportamiento estacional, siendo mayor su prevalencia en los meses de finales del verano y otoño donde predominan el calor, la humedad y las lluvias (5,30,32).

La mayoría de los datos de prevalencia de infección por *C. parvum*, se han obtenido de estudios hechos en diferentes poblaciones con diarrea, en las cuales se ha identificado el parásito en la heces por medio de diferentes tinciones y técnicas de inmunofluorescencia, por lo cual no son comparables entre sí. La prevalencia de la enfermedad varía de país a país, siendo un factor importante el grado de desarrollo. En las áreas desarrolladas tales como Europa y Norte América donde las condiciones higiénicas y sanitarias son adecuadas, la prevalencia está entre 1% y 4.3%, comparada con la prevalencia en los países en desarrollo localizados en Centro y Sur América donde la prevalencia alcanza hasta un 20% (5). En México en 1985 se analizaron 57 muestras provenientes de 57 pacientes VIH positivos con diarrea, 32% fueron positivas para *Cryptosporidium* (53).

La seroprevalencia (niveles de IgG, IgM e IgA específicas contra *Cryptosporidium*) también es variable, confirmando la asociación inversa entre el grado de desarrollo y las tasas de seroprevalencia. En Estados Unidos y Europa la seroprevalencia en la población

general esta entre 25% y 35% (54) mientras que en Sur América (estudios realizados en Venezuela y Perú) la seroprevalencia alcanza hasta 64% (55).

Cryptosporidium es un parásito altamente transmisible. En un estudio, 19% de los contactos del caso índice en una guardería desarrollaron infección aguda (56,57). Este parásito también ha sido implicado como causa de diarrea en turistas (58,59), epidemias intrahospitalarias (60), guarderías (61), centros urbanos (23) y otras instituciones (5).

E. CRIPTOSPORIDIOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.

Los datos de prevalencia de *C. parvum* en los pacientes infectados con el VIH son limitados, las cifras también varían de país a país y están restringidas a estudios en pacientes con diarrea.

Se estima que 20% de los pacientes con SIDA en Estados Unidos y hasta 55% en los países en desarrollo, presentan diarrea crónica por *Cryptosporidium* en algún momento de su enfermedad (1,2,3,4,33,63). En un estudio realizado entre 1983 y 1992 en Los Angeles (California), en el que se incluyeron 16,953 pacientes infectados con el VIH, se presentaron 638 (3.8%) casos de diarrea cuyo agente causal fue *C. parvum*; la prevalencia de criptosporidiosis fue mayor en aquellos pacientes que adquirieron la infección del VIH por contacto sexual (3.9%) contra otros factores de riesgo (2.6%; $p < 0.01$) lo mismo que en emigrantes procedentes de México (5.2%) contra nacidos en Estados Unidos (3.8%; $p < 0.001$) (64). En Londres la prevalencia entre los individuos infectados por el VIH fue de 5% aumentando hasta 21% en aquellos con SIDA.

En países en vías de desarrollo la prevalencia informada está entre 4 y 48%, reflejando una mayor prevalencia de *Cryptosporidium* en estas áreas. En Brasil y Cuba la prevalencia calculada en pacientes infectados con el VIH que padecen de diarrea es de 14.3 y 38.3% respectivamente (65,66). En México se dispone de información procedente de dos estudios. El primero se realizó en 30 niños con infección por VIH en 1989; 16.7%

de estos niños tuvieron *Cryptosporidium* y solo 6 de ellos estuvieron sintomáticos (67). El segundo estudio se realizó en el Instituto Nacional de la Nutrición, e incluyó 77 pacientes con diarrea. En 59% de los casos fue posible aislar el agente causal, siendo *Cryptosporidium* el agente etiológico aislado más frecuente (30%) (68).

Los enfermos pueden presentarse desde asintomáticos (portadores sanos) (69), hasta aquellos gravemente comprometidos (70), dependiendo del grado de inmunosupresión del paciente (8). El síntoma más frecuente es la diarrea. En un estudio se demostró la presencia de 4 patrones diferentes de diarrea: pasajera (28.7%), crónica (59.7%), fulminante (7.8%) y sintomática (3.9%) (71). La diarrea se asocia a pérdida de peso, dolor abdominal, vómito y fiebre. El parásito se localiza más frecuentemente en la parte distal del intestino delgado (íleon) (5,40), aunque también puede comprometer el colon. El compromiso de la vía biliar es hasta del 10% en pacientes con SIDA (72,73,74). Rara vez afecta páncreas (75), estómago (76,77) y epitelio respiratorio (78). Como se mencionó anteriormente, se ha intentado tratamiento con más de 90 fármacos diferentes (5), sin que hasta el presente haya una terapia segura establecida. Paromomicina ha demostrado ser útil en algunos pacientes (9,10,11). Lo anterior nos lleva a concluir que debemos hacer un mayor énfasis en la prevención de la enfermedad y de esta manera disminuir la morbimortalidad causada por el parásito (79).

II. JUSTIFICACIÓN

Las razones mas importantes que justificaron el desarrollo de este trabajo fueron :

- 1) La importancia que ha alcanzado en la última década el *Cryptosporidium* como agente causal de enfermedad, principalmente gastrointestinal, manifestada como diarrea aguda o crónica.
- 2) La afección por *Cryptosporidium* tanto a la población de pacientes inmunocompetentes como de inmunosuprimidos. Dentro del grupo de inmunosuprimidos, los más afectados han sido los pacientes infectados por el VIH.
- 3) Los pocos estudios realizados en México sobre el comportamiento de la enfermedad.

Dados los hechos anteriores, creo necesario estudiar las características clinicas y la evolución de la enfermedad en nuestra población de pacientes infectados con el VIH y usando el método científico, obtener parámetros claros sobre el comportamiento y pronóstico de la infección. Esto será útil para el abordaje y comprensión de la criptosporidiosis en nuestro medio. Al hacer este estudio surgirán nuevas preguntas que motivarán el trabajo continuo en este campo.

III. OBJETIVOS

Describir y analizar retrospectivamente las manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad gastrointestinal por *Cryptosporidium* en pacientes infectados con VIH.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

El diseño del estudio es de tipo descriptivo, retrolectivo.

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes infectados por VIH y *Cryptosporidium* en el tracto gastrointestinal, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en la ciudad de México, entre el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 1994. El Instituto es un centro Universitario de referencia, que brinda atención médica de tercer nivel; en la actualidad cuenta con 120 pacientes activos pertenecientes a la clínica de SIDA. La búsqueda de los casos se hizo a partir de los datos consignados en la base de datos del archivos del Instituto (las palabras clave para la búsqueda fueron: SIDA y diarrea, SIDA y *Cryptosporidium*) y la base de datos del servicio de SIDA. Además se revisaron los archivos del laboratorio correspondientes a los años 1993 y 1994. Se incluyeron tanto pacientes hospitalizados como externos.

A. Definiciones

Infección por VIH: presencia de ELISA positivo en forma repetida para el VIH.

Criptosporidiosis: examen coproparasitológico positivo para *Cryptosporidium*, usando el método de concentración de Richie modificado con acetato de etilo y la tinción de Kinyou modificada para identificar el parásito (técnicas usadas rutinariamente en el Instituto para la búsqueda de *Cryptosporidium*), y/o la presencia del mismo en una biopsia intestinal.

Diarrea: aumento en el número de evacuaciones (≥ 3), en 24 horas y/o cambio en la consistencia de las mismas.

Diarrea Continua: presencia de diarrea por espacio de tres días o mas en forma consecutiva.

Diarrea Intermitente: periodos de diarrea entre 1 y 3 días alternados con heces formadas de características normales.

Remisión: desaparición de las evacuaciones diarreicas por espacio de 15 días o mas.

Al revisar los expedientes, se recolectaron en forma sistemática (por medio de un cuestionario, datos correspondientes a :

1) Información demográfica: edad, sexo, factor de riesgo para infección por VIH, fecha del diagnóstico de infección por VIH y fecha y método por el que se hizo el diagnóstico de Criptosporidiosis.

2) Cuadro clínico y examen físico: presencia de dolor abdominal, vómito, fiebre, pérdida de peso y signos de deshidratación. Característica, frecuencia y duración de la diarrea.

3) Exámenes de laboratorio: biometría hemática, pruebas de función hepática, coprocultivo y coproparasitoscópicos, cuenta de células T CD4+ y total de linfocitos.

Resultados de estudios de imagen (U.S., TAC), endoscopias, colonoscopias y biopsias tomadas en los procedimientos anteriores.

4) Curso clínico y tratamiento: fecha de remisión y recaídas de la diarrea, fecha de la última visita al hospital, fecha y causa de la muerte. Presencia de otras infecciones oportunistas antes y después del diagnóstico de *Cryptosporidium*. Uso de terapia antiretroviral y antiparasitario.

B. Análisis estadístico:

Los datos fueron captados en una base de datos en el programa PARADOX 4. En la fase descriptiva se utilizó una determinación de proporciones (promedios, media, mediana, desviación estándar, error estándar, porcentaje).

Para comparar los diferentes grupos e identificar factores asociados con la remisión de la diarrea y la duración prolongada de la misma (mediciones dimensionales) , se usó la prueba de *t* de Student y la prueba de Chi-cuadrada (χ^2) o Fisher en la comparación de dos proporciones. Para establecer factores asociados con mayor probabilidad de remisión, se realizó Razón de Momios (RM) e intervalos de confianza (IC) de 95%.

Se realizaron curvas de sobrevida por el método de Kaplan y Meier teniendo en cuenta las diferentes variables clínicas y de laboratorio. En aquellas variables en las cuales se observó diferencias en la curva de sobrevida, se calculó el valor de *p* por el método de Log-Rang considerándose como valor significativo menor a 0.05.

V. Resultados

A. Datos demográficos.

En el lapso estudiado se encontraron 72 pacientes con *Cryptosporidium* e infección por VIH (55 hombres, 17 mujeres), con edad promedio de 36.6 años \pm 10.24 (Max 72, Min 17).

Los factores de riesgo para la infección por VIH se distribuyeron así: homosexuales 40, heterosexuales 16, transfusiones previas 13 y factor de riesgo desconocido 3.

B. Diagnóstico de Criptosporidiosis.

El diagnóstico de criptosporidiosis se realizó solo por examen coproparasitológico en 51 pacientes, por biopsia intestinal en 6 y en 15 pacientes ambos estudios fueron positivos. En todos los pacientes excepto en uno, la infección por VIH (ELISA positivo), se determinó antes del diagnóstico de criptosporidiosis con un tiempo promedio de 15.8 meses (Max 88, Min 0). En 27 pacientes el hallazgo de infección por VIH y *Cryptosporidium* se hizo simultáneamente, siendo en ellos la criptosporidiosis, el primer evento definitorio de SIDA.

C. Síntomas y signos más frecuentes.

Los síntomas y signos más comunes en orden de frecuencia fueron: pérdida de peso 77%, diarrea continua 70.8%, dolor abdominal (síntoma) 62.5%, dolor a la palpación abdominal 41.6%, fiebre 36.1%, vómito 26.3%, deshidratación 19.4% y diarrea intermitente 18%. De los 72 pacientes, dos no tenían diarrea al momento del hallazgo de *Cryptosporidium* el cual se hizo en exámenes coproparasitológicos de rutina (tabla 1). De los 26 pacientes que tenían fiebre, 10 (38.4%) tenían una infección asociada. Los dos patógenos asociados más frecuentes fueron Micobacterias sp (4 pacientes) y Citomegalovirus (CMV) (3 pacientes).

La pérdida de peso promedio fue de 14.2 kg (± 8.15 , intervalo de 2 a 38), en un tiempo de 8.5 meses (± 9.8 , intervalo de 1 a 48).

La duración de la diarrea fue evaluada en 64 pacientes de los cuales 9 tuvieron diarrea por 30 días o menos; en los 55 pacientes restantes la duración de la diarrea fue mayor de 30 días (tabla 2).

La diarrea fue intermitente en 13 pacientes con duración promedio de 13.6 meses ± 11.63 (Min 5, Max 48). En 6 pacientes se desconoce la duración de la diarrea. (tabla 2). El promedio de evacuaciones en 24 horas fue 7.06 ± 4.71 (Min 0, Max 25).

D. Exámenes de laboratorio.

En 15 pacientes se encontró otro(s) patógenos intestinales asociados. Los más frecuentes fueron CMV en 11 pacientes (15.2%), Isospora en 6 (8.3%), *E. histolytica* en 4 (5.5%), *Micobacterias sp* en 3 (4.1%), *Histoplasma capsulatum* y *Giardia* en 2 pacientes cada uno (2.7%), *Shigella* en 1 (1.3%) (Tabla 3). No hubo diferencia en el promedio de sobrevivencia entre el grupo de pacientes que solo tenían infección por *Cryptosporidium* y aquellos que tenían uno o más patógenos asociados. De los 72 pacientes, solo 13 contaban con pruebas de función hepática (bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina) dentro de los límites normales. La distribución de los resultados en las pruebas de función hepática pueden verse en la tabla 4. Ocho pacientes desarrollaron cuadro clínico sugestivo de colecistitis. A 6 de estos se les realizó ultrasonido de hígado y vías biliares, cuyos hallazgos más frecuentes fueron engrosamiento de la vesícula asociado a litos y/o lodo biliar que en algunos provocaban obstrucción. El diagnóstico de colecistitis acalculosa se estableció en 3 pacientes.

Veintiún pacientes contaban con cuenta de células T CD4+ en un periodo no mayor a 11 meses antes o después del diagnóstico de criptosporidiosis. El promedio de linfocitos T CD4+ fue de 107.9 ± 140.6 células por mm^3 . En 14 (66%) de los pacientes la cuenta de linfocitos CD4+ fue < 100 . El promedio de linfocitos totales fue de 789.9 ± 641.1

por mm^3 . La distribución de los valores de leucocitos, linfocitos y CD4^+ , se encuentran en la tabla 5.

E. Curso clínico y tratamiento.

En 35 pacientes se practicó al menos un coproparasitológico de control después del diagnóstico de criptosporidiosis. De estos, 23 pacientes recibieron algún tipo de tratamiento antiparasitario (espiromicina más metronidazol 22 pacientes, otros macrólidos 1). Los exámenes coproparasitológicos de control, persistieron positivos para *Cryptosporidium* en 12 (51.2%) de los pacientes, a pesar del tratamiento. Cuando se analizó la respuesta al tratamiento controlada por la cuenta total de CD4^+ y linfocitos tampoco se observó diferencia significativa. Al momento del diagnóstico 33 pacientes recibían algún tipo de tratamiento antiretroviral (AZT 24, DDI 6, D4T 1 y otros 2 pacientes).

F. Factores asociados con remisión, duración y sobrevida.

Los factores que se estuvieron asociados estadísticamente con la remisión de la diarrea fueron: cuenta de leucocitos > 4000 por mm^3 (RM 4.36, IC 95% 1.3;15.4) promedio de linfocitos \geq de 1081 por mm^3 (RM 3.67, IC 95% 0.9;16.3) y linfocitos T CD4^+ mayores de 100 células por mm^3 (RM 20, IC 95% 1.3;687.4). El uso de espiramicina+ metronidazol no tuvo ningún efecto en la remisión de la diarrea (tabla 6).

La duración prolongada de la diarrea (mayor de 30 días) se correlacionó ($p \leq 0.02$) con la pérdida de peso (Tabla 7).

Los factores asociados con una sobrevida mayor fueron hemoglobina $>$ de 14 g/dl, linfocitos totales $>$ de $1000/\text{mm}^3$ y la remisión de la diarrea ($p \leq 0.05$). La sobrevida global después del diagnóstico de criptosporidiosis fue de 8.3 meses (figura), existiendo diferencia estadística ($p=0.0028$), entre el grupo de pacientes cuya diarrea remitió (12.94 meses) y los que no remitió (5.86 meses),(tabla 8).

VI. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar la presentación clínica y la evolución de la enfermedad gastrointestinal por *Cryptosporidium* en una población de pacientes mexicanos infectada con el VIH y de esta forma tener parámetros para analizar y comparar con lo descrito hasta el momento en la literatura mundial.

La diarrea es uno de los problemas más graves a los que se enfrentan los pacientes infectados por el VIH y especialmente aquellos provenientes de países en vías de desarrollo como el nuestro (1,2). En el estudio de Sánchez-Mejorada y Col en pacientes de nuestra institución, el principal agente causal de diarrea fue *Cryptosporidium parvum* (68). Desafortunadamente con los datos disponibles en nuestra serie, no es posible inferir la prevalencia de la infección por *Cryptosporidium* en nuestra población de pacientes con VIH ya que aunque incluimos todos sujetos encontrados por los métodos ya descritos, es probable que exista un subregistro en el archivo, especialmente cuando el diagnóstico se hizo en forma ambulatoria. Cabe anotar que conforme se adquirió mayor experiencia en el laboratorio, el número de casos vistos por año aumentó.

En la mayoría (70%) de nuestros pacientes, el diagnóstico se hizo por coproparasitoscópicos (tinción de ZN modificada), técnica que hasta el momento continúa siendo el estándar de oro para este fin (80,81,82,83). Aunque se encontró la coexistencia de uno o más patógenos productores de diarrea, la sobrevida no se vio afectada en forma significativa.

El diagnóstico de infección por VIH y criptosporidiosis intestinal se hizo simultáneamente en casi un tercio de nuestros pacientes, lo que nos hace pensar que muchos de ellos buscan atención médica cuando el estadio de la infección por VIH es avanzada; es posible además que la búsqueda de infección por VIH por parte del cuerpo médico se realice tardíamente. De esta forma, al momento del diagnóstico de criptosporidiosis el estado inmune de los pacientes está deteriorado (cuenta de CD4+ menores de 200), empeorando el pronóstico a largo plazo.

Los síntomas y signos de la enfermedad están de acuerdo con los informados en la literatura mundial (5,6,7,70), siendo diarrea y dolor abdominal aquellos que pongan en alerta a los médicos para considerar la infección por *Cryptosporidium* como uno de los diagnósticos diferenciales más frecuentes. Solo dos de nuestros pacientes no tenían diarrea cuando se les encontró *Cryptosporidium* en las heces, lo cual confirma la existencia de portadores asintomáticos. El papel de estos en la transmisión de la enfermedad no es claro pero es posible que sean importantes ya que excretan el parásito y pueden servir como fuente de contaminación para otros. Además es posible que por el mecanismo de reinfección (tanto en el intestino, como a través del medio ambiente) estos pacientes desarrollen síntomas tardíamente cuando el número de parásitos aumente (mayor compromiso de la mucosa intestinal) y su sistema inmune se deteriore.

La duración de la diarrea, mayor de 30 días en la mayoría de los casos tanto en su presentación continua como intermitente, conduce a pérdida de peso importante (promedio de 14.2 kg), asociada a desnutrición, factores que influirán tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Solo 13 de nuestro pacientes contaban con pruebas de función hepática normales. Seis de 72, desarrollaron síntomas sugestivos de colecistitis, compromiso bien descrito en otras series (73,74,75). Sería importante realizar estudios prospectivos para determinar el manejo de estos pacientes ante el grave riesgo de complicaciones futuras que conduzcan a la muerte.

La remisión de la diarrea no estuvo relacionada con el tratamiento antiparasitario. La falta de tratamiento adecuado para este parásito, nos obliga a hacer énfasis en las medidas preventivas más que en las curativas. De aquí la importancia de realizar estudios epidemiológicos e identificar los factores de riesgo para la infección por *Cryptosporidium* en esta población.

Los indicadores indirectos disponibles del estado inmunológico (avance de la infección por VIH) del paciente, como son la cuenta total de leucocitos, linfocitos y número de CD4+, se asociaron en forma importante a remisión de la diarrea y a un mejor estado del

paciente para enfrentar la infección por *Cryptosporidium*, siendo quizá responsables de una mayor sobrevida.

La muerte de 50% de los pacientes en los primeros 8.3 meses posteriores al diagnóstico, nos confirma la importancia y trascendencia de la enfermedad gastrointestinal provocada por *Cryptosporidium*. Desafortunadamente con este trabajo no es posible definir si el pronóstico de los pacientes con niveles similares de CD4+ se empeora con la presencia de infección por *Cryptosporidium* o si la infección por *Cryptosporidium* es solo un epifenómeno del estadio de la infección por VIH (grado de inmunosupresión).

VII. CONCLUSIONES

- 1) Las principales manifestaciones de la infección gastrointestinal por *Cryptosporidium* fueron dolor abdominal y diarrea. La mayoría de los paciente desarrollaron diarrea continua o intermitente mayor de 30 días.
- 2) La remisión de la diarrea se asoció con un número total mayor de leucocitos, linfocitos y CD4+ al momento del diagnóstico de criptosporidiosis.
- 3) El tratamiento con espiramicina-metronidazol u otros macrólidos no mostró beneficios en la sobrevida ni en la erradicación del parásito.
- 4) Los factores que se asociaron a una sobrevida mayor fueron hemoglobina mayor de 10g/dl, linfocitos mayores de 1000 mm³ y remisión de la diarrea.
- 5) El 50% de los pacientes con diagnóstico de criptosporidiosis fallecieron durante los primeros 8.3 meses después de este diagnóstico.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) Colebunder R, Francis H, Mann JM, et al. Persistent diarrhea, strongly associated with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Am J Gastroenterol* 1987;82:859-864.
- 2) Malebranche R, Arnoux E, Guerin JM, et al. Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastrointestinal manifestations in Haiti. *Lancet* 1983;2:873-875.
- 3) Laughon BE, Druckman DA, Vernon A, et al. Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988;94:984-993.
- 4) Smith PD, Lane HC, Gill JF, et al. Intestinal infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); etiology and response to therapy. *Ann Intern Med* 1988;108:328-333.
- 5) Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microb Rev* 1991;4:325-358.
- 6) Flanigan TP, Soave R, Cryptosporidiosis in Progress in clinical parasitology, Vol III Tsieh Sum, Editor in chief Publisher: Springer-Verlag. 1993;3:1-20.
- 7) Pitlik SD, Fainstein V, Garza D et al. Human cryptosporidiosis: Spectrum of Disease. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1983;143:2269-2275.
- 8) Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 1992;116:840-842.
- 9) Armitage K, Flanigan T, Carey J, et al. Treatment of cryptosporidiosis with Paromomycin. A report of five cases. *Arch Intern Med* 1992;152:2497-2499.
- 10) Fichtenbaum CJ, Ritchie DJ, Powderly WG. Use of Paromomycin for treatment of cryptosporidiosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;16:298-300.

- 11) Bissuel F, Cotte L, Rabodonirina M, et al. Paromomycin: An effective treatment for Cryptosporidial diarrhea in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 18:447-449.
- 12) Tyzzer EE. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. *Proc Soc Biol Med* 1907;5:12-13.
- 13) Levin ND. Taxonomy and review of the coccidian genus *Cryptosporidium* (protozoa. Apicomlexe). *J Protozool* 1984;31:94-98.
- 14) Panciera RJ, Thomassen RW, Garner FM, et al. Cryptosporidial infection in a calf. *Vet Pathol* 1971;479-484.
- 15) Slavin D. *Cryptosporidium meleagridis* (sp. nov.) *J Comp Pathol* 1955;65:262-266.
- 16) Nime FA, Burek JD, Page DL, et al. Acute enterocolitis in human being infected with protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* 1976;70:592-598.
- 17) Meisel JL, Perera DR, Meligro C, et al. Overwhelming watery diarrhea associated with *Cryptosporidium* in immunosuppressed patient. *Gastroenterology* 1976;70:1156-1160.
- 18) D'Antonio RG, Win RE, Taylor JP, et al. A waterborne outbreak of cryptosporidiosis in normal host. *Ann Intern Med* 1986;103:886-888.
- 19) Gallaher MM, Herndon JL, Nims LJ, et al. Cryptosporidiosis and surface water. *Am J Public Health* 1989;79:39-42.
- 20) Hayes EB, Matte TD, O'Brien TR, et al. Large community outbreak of cryptosporidiosis due to contamination of filtered public water supply. *N Engl J Med* 1989;320:1372-1376.
- 21) Smith HV, Girwood RWA, Patterson WJ, et al. Waterborne outbreak of cryptosporidiosis. *Lancet* 1988;ii:1484.

- 22) Goldstein ST, Juranek DD, Ravenholt O, et al. Cryptosporidiosis: an outbreak associates with drinking water despite state-of-the art water treatment. *Ann Inter Med* 1996;124:459-468.
- 23) Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. *New Engl J Med* 1994;331:161-167.
- 24) Pearl M, Soave R. Three-step stool examination for *Cryptosporidiosis* in 10 homosexual men with protracted watery diarrhea. *J Infect Dis* 1983;147:824-828.
- 25) 19) CDC. *Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. *MMWR* 1982;31:589-592.
- 26) Anonymous. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1983;35:334-339.
- 27) Navin TR, Hardy AM. *Cryptosporidiosis* in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987;155:150.
- 28) Perrone TL, Dickersin GR. The intracellular location of *cryptosporidia*. *Hum Pathol* 1983;14:1092-1093.
- 29) Miller RA, Bronsdon MA, Morton WR. Experimental *cryptosporidiosis* in a primate model. *J Infect Dis* 1990;161:312-315.
- 29A) Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, et al. *Cryptosporidium parvum*: Intensity of infection and oocyst excretion patterns in healthy volunteers. *J Infect Dis* 1996;173:232-236.
- 30) Ungar BLR. *Cryptosporidium* and *Cryptosporidiosis* in Broder S, Meriggan TC and Bolognesi eds. *Textbook of AIDS medicine*, Baltimore:Williams & Wilkins;1994:323-343.

- 31) Flaningan TP and Soave R. Cryptosporidiosis. In Tsieh Sun ed. Progress in parasitology; Springer-Verlag 1993:1-20.
- 32) Ungar BLP. Cryptosporidium in Mandell GL, Bennett JE and Dolin R ed. Principles and practice of infectious diseases. New York; 1995:2500-2510.
- 33) Soave R, Armstrong D. Cryptosporidium and Cryptosporidiosis. Rev Infect Dis 1986;8:1012-1023.
- 34) Sears CL, Guerrant RL. Cryptosporidiosis: The complexity of intestinal pathophysiology. Gastroenterology 1994;106:252-254.
- 35) Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: Cryptosporidia, Microsporidia, Isospora, and Cyclospora. Ann Intern Med 1996;124:429-441.
- 36) Kotler DP, Arnel F, Clayton F, et al. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:444-449.
- 37) Rotterdam H, Tsang P. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. Hum Pathol 1994;25:1123-1140.
- 38) Lefkowitz HJ, Krumholz S, Feng-Chen KC et al. Cryptosporidiosis and human small intestine: A light and electron microscopic study. Hum Pathol 1984;15:746-752.
- 39) Goodgame R, Genta R, White A et al. Intensity of infection in AIDS-associated cryptosporidiosis. J Infect Dis 1993;167:704-709.
- 40) Genta R, Chappell C, White A et al. Duodenal morphology and intensity of infection in an acquired immunodeficiency syndrome-related cryptosporidiosis. Gastroenterology 1993;105:1769-1775.
- 41) Goodgame RW, Kimball K, OU C-N. Intestinal function and injury in acquired immunodeficiency syndrome-related cryptosporidium. Gastroenterology 1995;108:1075-1082.

- 42) Connolly G, Forbes A. Investigation of seemingly pathogen negative diarrhea in patients infected with HIV-1. *Gut* 1990;31:886-889.
- 43) Modigliani R, Bories C, LeCharpentier Y, et al. Diarrhea and malabsorption in acquired immunodeficiency syndrome: a study of four cases with special emphasis on opportunistic protozoan infection. *Gut* 1985;26:179-187.
- 44) Kotler D, Reka S, Chow K et al. Effect of enteric parasitoses and HIV infection upon small intestinal structure and function in patients with AIDS. *J. Clin Gastroenterol* 1993;16:1015.
- 45) Kapembwa MS, Bridges C, Joseph AE et al. Ileal and jejunal absorptive function in patients with AIDS and enterococcal infection. *J infect* 1990;21:43-53.
- 46) Garza DH, Fedorak RN, Soave R, et al. Enterotoxin-like activity in cultured cryptosporidia: role in diarrhea (abstr). *Gastroenterology* 1986;90:1424.
- 47) Guerrant RL, Petri WA, Weikel CS. Parasitic causes of diarrhea. In: Lebenthal E, Duffey ME, eds. *Textbook of secretory diarrhea*. New York: Raven, 1990:273-280.
- 48) Guarino A, Canani RB, Pozi E, et al. Enterotoxic effect of stool supernatant of *Cryptosporidium*-infected calves on human jejunum. *Gastroenterology* 1994; 106:28-34.
- 49) Guarino A, Canani RB, Casola A, et al. Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxin activity in CACO-2 cells. *J Infect Dis* 1995;171:976-983.
- 50) Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Executive summary. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(RR-5):1-18.
- 51) Public Health Laboratory Services Study Group. Cryptosporidiosis in England and Wales: prevalence and clinical and epidemiological features. *Br J Med* 1990;300:774-777.

- 52) Cordell RL, Addiss DG. Cryptosporidiosis in child care settings: a review of the literature and recommendations for prevention and control. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:3103-17.
- 53) Soave R, Ruiz J, Farrocha C, et al. Cryptosporidiosis in Mexico. *Proc. 34th Annu. Meet. Am. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985, abst. 204.
- 54) Kuhls TL, Moiser DA, Crawford DL, et al. Seroprevalence of cryptosporidial antibodies during infancy, childhood, and adolescence. *Clin Infect Dis* 1994;18:731-735.
- 55) Ungar BLP, Gilman RH, Lanate CF, et al. Seroepidemiology of cryptosporidium infection in two latin american populations. *J Infect Dis* 1988;157:551-556.
- 56) Newman RD, Zu SX, Whib T, et al. Household epidemiology of *Cryptosporidium parvum* infection in an urban community in Northeast Brazil. *Ann Inter Med* 1994;120:500-505.
- 57) Current WL. *Cryptosporidium parvum*: household transmission (Editorial). *Ann Inter Med* 1994;120:518-519.
- 58) Jokipii L, Pohjola S, Jokipii AM. Cryptosporidiosis associated with traveling and giardiasis. *Gastroenterology* 1985;89:838-842.
- 59) Ma P, Kaufman D, Helmick CG. Cryptosporidiosis in tourists returning from the Caribbean (Letter). *N Engl J Med* 1985;312:647-648.
- 60) Koch KL, Phillips DJ, Aber RC, et al. Cryptosporidiosis in hospital personnel. Evidence for person to person transmission. *Ann Int Med* 1985;102:593-596.
- 61) Tangermann RH, Gordon S, Wiesner P, et al. An outbreak of cryptosporidiosis in day-care center in georgia. *Am J Epidemiol* 1991;133:471-476.
- 62) McAnulty JM, Fleming DW, Gonzalez AH. A community-wide outbreak of cryptosporidiosis associated with swimming at a wave pool. *JAMA* 1994;272:1597-1600.

- 63) Selik RM, Starcher ET, Curran JW. Opportunistic diseases in AIDS patients: frequencies, associations and trends. *AIDS* 1987;175-182.
- 64) Sorvillo FJ, Lieb LE, Kerndt PR, et al. Epidemiology of cryptosporidiosis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles County. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:326-331.
- 65) Wuhib T, Silva TM, Newman RD, et al. Cryptosporidial and microsporidial infections in human immunodeficiency virus-infected patients in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 1994;170:494-497.
- 66) Hadad P, Fernandez Abascal H, Millan MJV, et al. Infección por *Cryptosporidium* sp. en individuos cubanos infectados por el VIH. *Rev Cubana de Med trop* 1993;45:55-58.
- 67) Avila- Figueroa C, Soria-Rodrigues C, Navarrete-navarro S, et al. Clinical manifestations of infection by human immunodeficiency virus in children. *Bol Med Hosp Infan Mex* 1989;46:448-454.
- 68) Sánchez-Mejorada G, Ponce de Leon S. Clinical patterns of diarrhea in AIDS: etiology and prognosis. *Rev Inves Clin (Mexico)* 1994;46: 187-196.
- 69) Janoff EN, Limas C, Gebhard R, et al. *Cryptosporidium* carriage without symptoms in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1990;112:75.
- 70) Mc Gowan I, Hawlins AS, Weller IVD. The natural history of cryptosporidial diarrhoea in HIV-infected patients. *AIDS* 1993;3:349-354.
- 71) Blanshard C, Jackson AM, Shanson DC et al. Cryptosporidiosis in HIV seropositive patients. *Q J Med* 1992;85:813-823.
- 72) Soave R, Johnson WD Jr. *Cryptosporidium* and *Isospora belli* infection. *J Infecti Dis* 1988;157:225-229.

- 73) Schneiderman DJ, Cello JP, Laing FC. Papillary stenosis and sclerosing cholangitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1987;106:546-549.
- 74) Benhamou Y, Caumes E, Genosa Y, et al. AIDS-related cholangiopathy. Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1113-1118.
- 75) Vakil NB, Schwartz SM, Buggy BP, et al. Biliary cryptosporidiosis in HIV-infected people after the waterborne outbreak of cryptosporidiosis in Milwaukee. *New Engl J Med* 1996;334:19-23.
- 76) Gross TL, Wheat J, Bartlett M, et al. Aids and multiple system involvement with cryptosporidium. *Am J Gastroenterol* 1986;81:456-458.
- 77) Falcone S, Murphy BJ, and Weinfeld A. Gastric manifestations of AIDS: radiographic findings on upper gastrointestinal examination. *Gastrointest Radiol* 1991;16:95-98.
- 78) Garone MA, Wiston BJ, Lewis JH. Cryptosporidiosis of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1986;81:465-470.
- 79) USPHS/IDSA guideline for the prevention of opportunistic infection in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. *Ann Inter Med* 1996;3:348-368.
- 80) Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, et al. Evaluation of the number of faecal specimens in diagnosis of Cryptosporidiosis in AIDS and immunocompetent patients. *Euro J Microbiol Infect Dis*. 1995;14:46-49.
- 81) MacPherson DW, McQueen R. Cryptosporidiosis: Multiattribute evaluation of six diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1993;31:198-202.
- 82) Weber R, Bryan RT, Bishop HS, et al. Threshold of detection of *Cryptosporidium* oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1991;29:1323-1327.

83) Arrowood MJ, Sterrling CR. Comparison of conventional staining methods and monoclonal antibody-based methods for *Cryptosporidium* oocyst detection. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1490-1495.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 1.

SÍNTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTE

Síntoma	# de pacientes	%
Pérdida de peso	56	77.0
Diarrea Continua	51*	70.8
Dolor abdominal	45	62.5
Dolor a la palpació abdominal	30	41.6
Fiebre	26	36.1
Vómito	19	26.3
Deshidratación	14	19.4
Diarrea Intermitente	13	18.0

* En 6 pacientes se desconoce la duración de la diarrea.
Dos pacientes no presentaron diarrea.

Tabla 2

DURACIÓN DE LA DIARREA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

	Duración (Días)	# de pacientes	%
O.C.	≤7	5	6.9
	8-14	2	2.8
	15-21	1	1.4
	22-30	1	1.4
	>30	42	58.3
		<u>Total 51*</u>	
O.I.	> de 30	13	18.0
		<u>Total 64</u>	

* En seis pacientes (8.3%) se desconoce la duración de la diarrea.
 Dos pacientes (2.8%) no desarrollaron diarrea.
 D.C. Diarrea continua. D.I. Diarrea Intermitente.

Tabla 3.

**PATÓGENOS GASTROINTESTINALES ASOCIADOS A
CRYPTOSPORIDIUM.**

Patógeno*	# de pacientes	%
Citomegalovirus	11	15.2
Isospora	6	8.3
E. histolytica	4	5.5
Micobacterias	3	4.1
Histoplasma	2	2.7
Giardia lamblia	2	2.7
Shigella sp.	1	1.3

* Algunos de estos pacientes presentaron mas de un patógeno asociado.

Tabla 4

**DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE LAS PRUEVAS DE FUNCIÓN
HEPÁTICA**

	V.N. (n)	2 veces VN (n)	3 veces VN (n)	4 veces VN (n)	5 veces VN (n)	Max/Min VN (n)
TGO/AST	30	28	9	1	3	505/15
TGP/ALT	49	19	1	0	2	232/13
FA	33	17	6	7	6	1066/46
Br T	67	3	0	1	0	0/3.6
Br Ind	64	6	1	0	0	0/3.4

VN: Valor Normal.

(n): Número de pacientes.

TGO: Transaminasa Glutámica Oxaloacética/ Aspartato Amino Transferasa. VN: 8-40 U/L

TGP: Transaminasa Glutámica Pirúvica/ Alanino Amino Transferasa. VN: 2-54 U/L.

FA: Fosfatasa Alcalina. VN 41-133 U/L.

Br T: Bilirubina Total. VN: 0.3-0.9 mg/dl.

Br Ind: Bilirubina Indirecta. VN: 0-0.7 mg/dl.

Max: Maximo Valor

Min: Minimo Valor.

Tabla 5.

DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE LEUCOCITOS, LINFOCITOS Y CD4+

Leucocitos (# c/mm³)	(n)
VN (5000-10000)	
0-2000	14
2001-4000	31
4001-5000	15
5001-10000	8
> 1000	1

Linfocitos (# c/mm³)	(n)
VN (1000-4000)	
0-500	29
501-1000	18
1001-2000	16
2001-4000	5
> 4000	0

CD4+ (# c/mm³)	(n)
VN (800-1200)	
0-50	10
51-100	4
101-150	1
151-200	4
> 201	2

(# c/mm³): Número de células por mm³
 (n) Número de pacientes.

Tabla 6

FACTORES ASOCIADOS A REMISIÓN DE DIARREA EN PACIENTES VIH+ Y
CRIPTOSPORIDIASIS INTESTINAL.

Variable	Remitió (n) 25 (%)	No remitió (n) 39 (%)	RM	IC 95%	p
Edad > 45 años	6 (24)	7 (17)	1.44	0.36;5.78	0.78
Sexo masculino	21 (84)	27 (69)	0.43	0.10;1.74	0.3
Homosexual	15 (60)	22 (56)	0.86	0.27;2.70	0.98
Otros factores de riesgo	10 (40)	17 (44)			
Diarrea ≤ de 30 días	5 (20)	8 (21)	1.03	0.25;4.30	0.78
Diarrea > de 30 días	20 (80)	31 (79)			
Hb ≤ 10 (g/dl)	4 (16)	11 (28)	2.06	0.50;9.03	0.48
Promedio (g/dl)	12.43	11.69			0.24
Leucocitos < 4000/mm ³	10 (42)	28 (76)	4.36	1.3;15.4	0.01
Promedio Leuc/mm ³	4231	3129			0.01
Linfocitos < 500 ^(a)	6 (25)	18 (51)			0.1
500-1000	7 (29)	8 (23)			
>1000 ^(b)	11 (46)	9 (26)	3.67	0.9;16 ^(avab)	
Promedio Linf/mm ³	1081.42	641.14			0.01
CD4 ≤ 100	3 (33)	10 (91)			0.01
> 100	6 (67)	1 (9)	20.0	1.3;687.4	
Promedio CD4/mm ³	169.8	56.91			0.05
Espiromicina+metro**	17 (100)	26 (90)			0.2
Macrólidos	0 (0)	2 (7)			
Otros	0 (0)	1 (3)			
Cualquier tto* anti-crypto	17 (68)	29 (74)	1.36	0.39;4.73	0.7
No tratamiento	8 (32)	10 (26)			

* Tto: tratamiento

** Metronidazol.

(n): Número de pacientes

Tabla 7

**FACTORES ASOCIADOS A DURACIÓN PROLONGADA DE LA DIARREA EN
PACIENTES CON CRIPTOSPORIDIOSIS**

	Diarrea \leq de 30 días. (n) 13	Diarrea $>$ de 30 días.(n)57	p=
Dolor abdominal	5	39	0.08
Vómito	4	15	0.90
Fiebre	4	22	0.82
Pérdida de peso	6	39	0.02
Promedio Kg.	9.67	14.7	0.11
Deshidratación	2	12	0.91
Dolor a la palpación abdominal	4	26	0.49
Hemoglobina	11.98	12.01	0.96
Linfocitos totales	896.7	774.2	0.56
CD4	71.25	116.71	0.57
PFH* normales	2	11	0.95

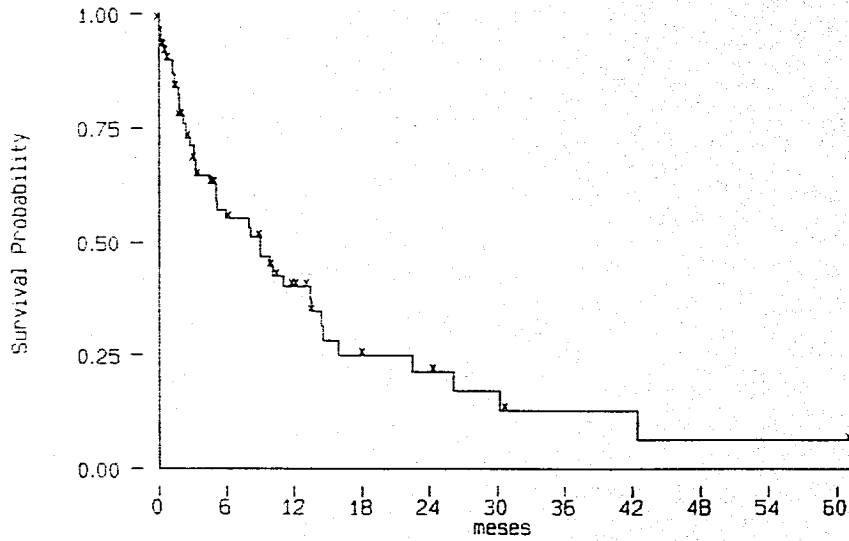
*PFH: pruebas de función hepática.
(n) Número de pacientes.

Tabla 8

**FACTORES ASOCIADOS CON MAYOR SOBREVIDA EN PACIENTES
VIH+ Y CRIPTOSPORIDIOSIS**

Factores	Sobrevida Media (meses)	p
Sobrevida general	8.3	
Hemoglobina < 10	3.8	0.001
10-14g/dl	8.3	
>14g/dl	8.9	
Linfocitos < 500/mm ³	6.2	0.036
500-1000/mm ³	5.3	
> 1000/mm ³	11.0	
Remisión de la diarrea	12.9	0.0028
Persistencia de la diarrea	5.8	

CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE LOS PACIENTES A PARTIR DEL
DIAGNÓSTICO DE CRIPTOSPORIDIOSIS.



Kaplan-Meier Survival Curve