

Principales aspectos de los coccidios asociados a diarrea en pacientes VIH positivos

Key aspects of coccidia associated with diarrhea in HIV patients

Lucía Quesada-Lobo

Resumen

Las parasitosis intestinales afectan sobre todo a los países en vías de desarrollo y constituyen un problema de salud pública, relacionado muchas veces con la falta de sistemas de salud eficientes, o fuentes de agua potable, que también se acentúan con enfermedades de fondo como Sida, que se presentan también en los países desarrollados. La bibliografía describe que *Cryptosporidium* spp, *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* son los parásitos con más frecuencia asociados con diarrea persistente en casos avanzados de pacientes con VIH/Sida. Este grupo de protozoarios requiere exámenes específicos para su diagnóstico, siendo la coloración de Ziehl-Neelsen, uno de los exámenes no rutinarios que permiten su identificación y que, en la mayoría de las ocasiones, no se realiza en el laboratorio si no es solicitado por el médico de manera explícita.

Descriptores: diarrea, coccidios, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, Sida

Abstract

Intestinal parasites affect mainly developing countries and constitute a public health problem, often related to the lack of efficient health systems, or drinking water sources. These are also enhanced by underlying diseases such as AIDS, which are also present in developed countries. The literature describes that *Cryptosporidium* spp, *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* are the parasites most frequently associated with persistent diarrhea in patients with advanced cases of HIV/AIDS. This group of protozoa requires specific tests for diagnosis; the Ziehl-Neelsen stain is one of the non-routine tests that allows their identification. In most cases, it is not performed in the laboratory if not explicitly requested by the doctor.

Keywords: diarrhea, coccidia, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, AIDS

Fecha recibido: 11 de noviembre de 2011

Fecha aceptado: 05 de junio de 2012

A nivel mundial 33,4 millones de personas están infectadas por el VIH; la mayoría de ellas vive en países de ingresos bajos y medianos. Se calcula que en 2010 contrajeron la infección 2,7 millones de personas.¹ En etapas tardías de la enfermedad, hay un descenso del número de células CD4+ por debajo de 200 células/mm³ y desarrollo de infecciones oportunistas, tumores y complicaciones neurológicas.²

Las parasitosis intestinales tropicales, afectan principalmente a los países en vías de desarrollo y constituyen un problema de

salud pública, relacionado muchas veces con la falta de sistema de salud eficiente, fuentes de agua potable, pero también acentuadas por enfermedades de fondo como SIDA, que afectan asimismo a los países desarrollados. La literatura describe que *Cryptosporidium* spp, *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* son los parásitos más frecuentemente asociados con diarrea persistente y con pérdida de peso, en casos avanzados de pacientes con VIH/SIDA.³⁻⁸

Asimismo, se ha descrito como uno de los parásitos asociados a cuadros de diarrea en niños

Afiliación de los autores: Universidad de Costa Rica y Laboratorio Clínico, Hospital México¹

Abreviaturas: VIH, virus de inmunodeficiencia humana; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Correspondencia: luquesadalobo@hotmail.com

menores de 5 años, con prevalencias que varían desde el 7,7% hasta el 85,1%.^{3,4} El objetivo de esta revisión es destacar los coccidios que se desempeñan como los actores principales en los cuadros de diarrea de pacientes con VIH/Sida, la patología en estos pacientes y las herramientas para su diagnóstico.

Isospora belli

Las especies del género *Cystoisospora* (*Isospora*) son protozoarios parásitos pertenecientes al *Filo apicomplexa*, a los cuales también se les conoce como *coccidios*. El término *coccidio* abarca también a las especies de *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii* y otros miembros del suborden *Eimeriorina*. En términos generales, los *coccidios* se caracterizan por ciclos de vida complejos. Sin embargo, los miembros del género *Cystoisospora* son capaces de completar su ciclo de vida en un solo hospedador. Los ooquistes de las especies del género *Cystoisospora* contienen dos esporoquistes, cada uno con cuatro esporozoitos. Los ooquistes de los géneros *Toxoplasma* y *Sarcocystis*, entre otros, están constituidos de manera similar, pero estos parásitos son heteroxenos y tienen un hospedador vertebrado intermediario, a diferencia de *Isospora*, por lo que se ubican en otra familia de *coccidios*.⁵

Resulta imposible determinar si en las primeras descripciones los autores hacían referencia a *C. belli* o a especies de *Sarcocystis*. Ejemplo de dicha confusión se encuentra en un trabajo pionero sobre las *coccidiosis* de E. R. Becker, publicado en 1934. Becker incluye bocetos que ejemplifican la esporulación propia de *C. belli*, pero al referirse al parásito, lo hace como *I. hominis*.⁵

Las infecciones por *C. belli* son cosmopolitas, pero aparecen con mayor frecuencia en regiones tropicales y subtropicales, especialmente en Haití, México, Brasil, El Salvador, África, Medio Oriente y Sureste Asiático.^{6,7,8} Durante un estudio longitudinal llevado a cabo en Los Ángeles con pacientes con VIH/Sida (8), se determinó que la prevalencia de *C. belli* encontrada entre 16.351 pacientes a lo largo de 8 años, fue del 1%. La prevalencia era mayor cuando los pacientes eran nacidos en El Salvador (prevalencia de 7,4%), México (prevalencia de 5,4%) o cualquier otra étnia hispanica (prevalencia de 2,9%). Los pacientes con historia previa de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* resultaron menos propensos a la infección con *C. belli*, probablemente porque recibieron tratamiento con TMP-SMX. Los investigadores concluyen que este comportamiento de cistosisporiasis, de mayor prevalencia en los pacientes con VIH/Sida de origen latino, se debe a que están más expuestos a viajar a sus países, donde la enfermedad es más abundante, o a que tienen una inmigración reciente.⁸

En otro estudio llevado a cabo en Puerto Príncipe, Haití, 20 de 131 (15%) pacientes con VIH/Sida con infecciones oportunistas estaban infectados con *C. belli*.⁹ En Sao Paulo, Brasil, de 81 muestras de heces de pacientes inmunocompetentes, todas resultaron negativas por *C. belli*; mientras, de otras 81 muestras de heces de pacientes con VIH/Sida, 13 resultaron positivas (9,9%).¹⁰ Entre los países desarrollados, en España, 3

de 60 muestras (5%) de pacientes con VIH/Sida con diarrea, estaban positivas por ooquistes de *C. belli*.¹¹

Animales domésticos como el cerdo, el perro, el gato y el conejo, no son hospederos definitivos apropiados para albergar la infección.^{12, 13} No obstante, se desconoce si otros animales servirían como hospedadores durante la transmisión de *C. belli*, pero la existencia de hospedadores paraténicos explicaría porqué suceden infecciones donde las medidas sanitarias son correctas.⁵

C. belli produce en pacientes inmunocompetentes, un cuadro acompañado de esteatorrea, cefalea, fiebre, malestar, dolor abdominal, vómito, deshidratación y pérdida de peso. La sangre en las heces no es un hallazgo común, al igual que la eosinofilia periférica observada en unos cuantos pacientes. La enfermedad tiende a la cronicidad, con parásitos en heces o en muestras de biopsia, incluso meses y hasta años después, y la recurrencia es frecuente.^{14, 15, 16}

La enfermedad es más severa en niños en comparación con los adultos. Se tiene registro de un niño de 6 meses de edad que permaneció 30 semanas con una infección por *C. belli*, la cual fue de desenlace fatal, a pesar de la continua nutrición parenteral.¹⁷ En este caso, la diarrea se caracterizó por deposiciones de 1 a 3 litros diarios, debido a una hipersecreción de fluido intraluminal tipo cólera. Sin embargo, no todas las infecciones en niños se desarrollan de esa manera, y hay diversos casos en los que el paciente se recupera sin mayor problema.¹⁸

En individuos con otra serie de inmunocompromisos, la cistosisporiasis también suele ser más severa en comparación con el paciente inmunocompetente. Hay casos reportados de infección con *C. belli* en pacientes con la enfermedad de Hodgkin,¹⁴ con enfermedad linfoproliferativa de no-Hodgkin,¹⁹ en adultos con leucemia de las células T asociada al virus humano tipo I de células T²⁰ y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.²¹

La diarrea producto de la infección con *C. belli* en individuos con Sida, es normalmente una diarrea tipo secretora, la cual además del cuadro febril y de la pérdida de peso significativa, conduce a una deshidratación muy severa que requiere hospitalización. A pesar de esto, las lesiones intestinales inducidas por *C. belli* y la respuesta al tratamiento son similares en los pacientes inmunosupresos y en los inmunocompetentes.⁵

Se ha descrito casos de cistosisporiasis extraintestinal en pacientes con Sida.^{22, 23} Este tipo de cuadro se puede presentar como una historia de disfagia, náuseas, vómito y diarrea profusa, con gran pérdida de peso y conjuntamente con oportunistas como *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus y candidiasis.²² En las autopsias se ha determinado caquexia severa, focos eritematosos y hemorrágicos a nivel de intestino delgado, ulceraciones de hasta 5 mm de diámetro, atrofia del borde en cepillo e hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos.⁵

La droga, tanto para el tratamiento como para la profilaxis, es el trimetoprim-sulfametoxazole (TMP-SMX). La ciprofloxacina es la alternativa en aquellos casos en los que el

TMP-SMX está contraindicado (hipersensibilidad, trastornos hematológicos severos, infantes de menos de 2 meses de nacidos, entre otros). En un estudio aleatorio controlado se asignó a 22 pacientes en etapa Sida con infección por *C. belli*, 160 y 800 mg de TMP-SMX, respectivamente, o bien, 500 mg de ciprofloxacina dos veces al día durante 7 días.²⁴ Quienes respondieron clínica y microbiológicamente recibieron después profilaxis durante 10 semanas (una dosis 3 días a la semana). El cuadro diarreico resolvió en 10 de los 12 pacientes tratados con ciprofloxacina. Uno solo de los pacientes tratado con TMP-SMX continuó excretando *Cystoisospora* incluso el día 7 postratamiento, pero sin síntomas diarreicos, y ya con 3 días adicionales de tratamiento, dejó de detectársele ooquistes en heces. Otra opción es la pirimetamina asociada con ácido fólico durante 14 días, seguida de dosis profilácticas.²⁵

***Cryptosporidium* spp.**

Tyzzar fue el primero en establecer el género *Cryptosporidium*, así como el reconocimiento de la existencia de varias especies a partir de estudios con *C. muris* de ratón.²⁶ Tras el descubrimiento de *Cryptosporidium*, pasaron cerca de 50 años durante los cuales el parásito fue constantemente confundido con *coccidios* del género *Sarcocystis*. Tal confusión entre los dos géneros tuvo lugar porque muchos de los ooquistes de *Sarcocystis* spp. poseen una pared delgada que a menudo se rompe y libera los esporozoítos, cada uno con cuatro esporozoítos, tal y como los ooquistes de *Cryptosporidium*, que albergan en su interior cuatro esporozoítos.²⁷ En los últimos años, las diversas caracterizaciones a nivel molecular de *Cryptosporidium* han contribuido a elucidar la confusa taxonomía de este protozoario, así como a validar la existencia de múltiples especies. Como resultado, se tiene a *C. andersoni* en ganado vacuno, *C. canis* en perros, *C. felis* en gatos, *C. hominis* en humanos, *C. baileyi* en gallinas y otras aves, *C. galli* en aves, *C. meleagridis* en aves y humanos, *C. molnari* en peces, *C. muris* en roedores y otros mamíferos, *C. parvum* en rumiantes y humanos, *C. wrairi* en cerdos de Guinea, *C. saurophilum* y *C. serpentis* en lagartijas y serpientes.²⁶⁻³²

La forma infectante de *Cryptosporidium* corresponde al ooquiste, elemento de resistencia del parásito que permite la diseminación de la infección. El ooquiste presenta una pared que puede ser fina o gruesa, lo cual se relaciona con diferentes vías de desarrollo esporogónico y de infección.²⁷

Los esfuerzos más recientes en cuanto a la investigación sobre la criptosporidiosis están principalmente dirigidos a la caracterización ecológica del parásito, sus fuentes de infección y los factores de riesgo asociados. Para ello se ha acudido a herramientas moleculares, a la identificación de vías metabólicas propias de *Cryptosporidium* para el desarrollo de drogas terapéuticas, y al esclarecimiento de la respuesta inmune durante la patología.³³ Gracias a esos esfuerzos se ha facilitado la secuenciación completa del genoma de *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium muris*.

La criptosporidiosis es una infección de distribución mundial que se encuentra entre las enfermedades diarreicas emergentes más importantes del grupo de las transmitidas por contaminación del agua y alimentos. Muchos de los casos son esporádicos, pero cerca de un 10% son cuadros tipo epidémicos originados por consumo de agua o alimentos contaminados.²⁴

La criptosporidiosis es responsable de altas morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados con el VIH. Entre este grupo de personas, quienes tienen diarrea elevan las prevalencias hasta un 14% y un 24% en países desarrollados y en vías de desarrollo, respectivamente.³⁴

En un estudio llevado a cabo con 275 pacientes en etapa Sida y con diarrea crónica, se determinó que el agente causal en un 15,6% de los casos era *Cryptosporidium* spp. De ellos, el 33,3% eran personas homosexuales y un 10,6% utilizaban drogas intravenosas. Un 30% del 15,6% infectado con *Cryptosporidium* spp., sufría además de criptosporidiosis extraintestinal.³⁵

En 1982, el Centro para el Control de Enfermedades en Atlanta documentó el papel de *C. parvum* como el responsable de la infección de 21 pacientes de Sida y 12 inmunocompetentes. Esas personas se expusieron a *C. parvum* de origen vacuno. Se ha observado la transmisión animal-humano, particularmente de ganado a veterinarios o hacia habitantes de zonas rurales, incluso desde conejos en contexto de laboratorio hacia los investigadores.³⁶ Una serie de estudios señala que la transmisión de aislamientos humanos es contagiosa para una variedad de mamíferos.³⁷ Se ha descrito la infección de turistas, principalmente cuando viajan a países en vías de desarrollo, de trabajadores de centros de salud y del personal y niños en guarderías.^{38, 39, 40} La infección en seres humanos con aislamientos de animales no mamíferos ha sido poco estudiada.

Cryptosporidium es, de los *coccidios* asociados a diarrea, el que ha sido más estudiado, por lo tanto, es del que se tiene más información acerca de su patología e inmunología. Infecta principalmente a nivel de intestino delgado. Con independencia de la especie, la infección con *Cryptosporidium* spp. se manifiesta como un cuadro diarreico en el 90% de los casos. El paciente inmunocompetente termina por controlar la infección, caracterizada por ser una diarrea acuosa, aguda y autolimitante, que perdura de 5 a 10 días. Sin embargo, en pacientes con defectos en la respuesta celular (Sida, desnutrición, leucemias, etc.), *Cryptosporidium* causa frecuentemente una diarrea crónica que podría involucrar el tracto biliar.⁴¹

A pesar de los numerosos estudios con modelos animales llevados a cabo con *Cryptosporidium parvum*, el alcance de estos modelos para explicar la respuesta inmunológica humana es limitada. El panorama clínico en roedores dista del humano, en tanto los ratones no desarrollan diarrea tras la infección. Los primates no humanos, aunque probablemente sean el mejor modelo, pues mimetizan la enfermedad humana, presentan muchas dificultades técnicas en comparación con el modelo murino. *Cryptosporidium hominis*, el principal agente causante de criptosporidiosis, infecta únicamente a humanos y cerdos gnotobióticos, por lo que los modelos animales para su estudio

son muy limitados. Para hacer los análisis aún más difíciles, la comparación que surge entre el modelo animal y el humano muestra que la respuesta inmunológica dista entre uno y otro. Por ejemplo, pareciera que en el ratón la producción de IFN- γ está asociada con las respuestas innata y primaria,^{42,43} mientras es posible que en el ser humano se asocie más con la respuesta de memoria hacia el parásito.⁴⁴

Se han detectado *Cryptosporidium* spp. en nódulos linfáticos mesentéricos.⁴⁵ Se cree que estos también son sitios disparadores de la respuesta inmune adaptativa. En la infección por *Cryptosporidium*, la secreción de quimiocinas por parte de las células epiteliales produce reclutamiento de células T activadas hacia la lámina propia, provenientes de las placas de Peyer, vía NLM y mediante la circulación. En cuanto a la presencia de anticuerpos, si bien se ha hallado inmunoglobulinas específicas del tipo IgG, IgM, IgA e IgE en pacientes infectados y convalecientes, se ha demostrado que ratones con depleción de células B pudieron resolver la infección por *Cryptosporidium*. De todas maneras, la IgA secretoria colaboraría en el control de la infección, bloqueando la entrada de los estadios luminales del parásito.⁴⁵

Durante el curso de la infección se producen: IL-8, quimiocina ligando 5 (CCL5 o RANTES), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y proteína inflamatoria macrofágica- 2 a (MIP-2 a).⁴⁵ Estas sustancias presentan función quimiotáctica. Diferentes tipos celulares (linfocitos T, células *natural killer* o NK, células dendríticas, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos) son atraídos hacia el sitio de infección, según interacciones específicas entre las moléculas y sus receptores. Las células que son reclutadas hacia el intestino en mayor cantidad son linfocitos, macrófagos y neutrófilos, aunque estos últimos no tendrían una función muy relevante en el control de *Cryptosporidium* spp.⁴⁵ No obstante, lo que es determinante para la resolución de la diarrea son los linfocitos CD4+, razón por la cual se exagera la patología en el Sida.

El compromiso pulmonar es una rara complicación de la criptosporidiosis intestinal, descrita en pacientes inmunocomprometidos, la mayoría de ellos con enfermedad VIH/Sida avanzada. Las manifestaciones clínicas de la criptosporidiosis pulmonar son inespecíficas e incluyen tos crónica, fiebre y disnea como síntomas más frecuentes, y pueden acompañarse o no de signos radiológicos.⁴⁶

Con frecuencia el paciente inmunocompetente resuelve por sí solo la infección. En el inmunocomprometido la severidad de los síntomas y el desarrollo de la enfermedad justifican el uso de drogas terapéuticas. En el paciente con Sida es vital restablecer, hasta donde sea posible, la inmunidad, mediante terapia antirretroviral altamente activa, incluyendo inhibidores de VIH-proteasa.⁴⁷

En cuanto a un tratamiento específico contra *Cryptosporidium* spp., no existe aún en el mercado una droga determinada.²⁴ Solo la nitazoxanida, la paramomicina y algunos macrólidos junto con otros antibióticos, han sido considerados medianamente recomendables, sin que puedan llegar a denominarse curativos. La nitazoxanida se ha utilizado

en una dosis de 500-1500 mg dos veces al día, durante varias semanas, incluso meses. La paramomicina se puede utilizar en pacientes inmunocompetentes en una dosis de 1500-2000 mg al día, durante 7-14 días, para reducir los síntomas, pero sin que se logre erradicar a *Cryptosporidium*. En pacientes con Sida la paramomicina no parece surtir efecto. Entre los macrólidos, diversos ensayos catalogan la espiramicina, la claritromicina y la azitromicina como drogas con eficacia dudosa en pacientes con Sida. Es probable que el rifabutín, administrado como profilaxis contra *Mycobacterium avium*, tenga un efecto protector en un porcentaje de los casos de pacientes con Sida.²⁴

Cyclospora cayetanensis

En 1986, Soave y colaboradores⁴⁸ describieron un cuadro diarreico en cuatro viajeros que regresaban de México y Haití, y sugirieron que el agente causal era un patógeno nuevo. Entre 1991 y 1992, Ortega y colaboradores⁴⁹ caracterizaron este organismo que durante mucho tiempo generó controversia, y lo definieron como una nueva especie de *coccidio* capaz de infectar al ser humano y perteneciente al género *Cyclospora*.

Cuando un hospedador susceptible ingiere alimentos o agua contaminada con ooquistes infectantes, los esporozoitos son liberados para infectar el epitelio intestinal de duodeno y yeyuno. Luego de dos ciclos de multiplicación asexual se forman merontes tipos I y II; este último se diferencia en formas sexuales o gametocitos. El macrogametocito es fertilizado por el microgametocito y se produce un cigoto a partir del cual se desarrolla el ooquiste, que será excretado por heces en forma de ooquistes no esporulados.⁵⁰

Gran parte de la información que respecta a la epidemiología de *Cyclospora* proviene de turistas y de países en donde el protozoario es endémico, como Haití, Guatemala, Perú y Nepal. Entre 1996 y 1998 se presentó una serie de epidemias de diarrea causadas por *C. cayetanensis* en los Estados Unidos y Canadá. En ambos países se atribuyó como causa el consumo de frambuesas originarias de Guatemala.⁵¹⁻⁵³ Investigaciones llevadas a cabo a partir de estos hechos, sugieren que Guatemala es un país en donde la infección por *Cyclospora cayetanensis* es endémica.^{54, 55}

La infección por *Cyclospora* se caracteriza por anorexia, náuseas, flatulencia, fatiga, dolor abdominal, diarrea, fiebre moderada y pérdida de peso.⁵⁶⁻⁶⁰ La presentación clínica varía ligeramente entre las áreas no endémicas y las endémicas, en donde las infecciones asintomáticas suelen ser más frecuentes. Los síntomas clínicos son más severos en los niños. En las regiones endémicas los cuadros tienden a ser cada vez más favorables, conforme el paciente avanza en sus años de vida y la duración de la infección es menor. En el adulto mayor, al igual que en la población infantil, los síntomas vuelven a agravarse.^{53, 56, 61}

La infección por *Cyclospora* puede pasar como asintomática en regiones endémicas y pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, se ha reportado diarrea severa en ambos casos.

Existen informes escasos de desenlaces fatales en la infección con *Cyclospora*.⁶² En pacientes inmunocompetentes se produce una pérdida de peso moderada (3,5 Kg en promedio), mientras que la pérdida de peso es mucho mayor en el paciente con Sida (7,2 Kg en promedio).^{63, 64} El período de incubación de la enfermedad es de alrededor de los 7 días.^{57, 58} No obstante, existe una diferencia en cuanto a su duración entre los inmunocompetentes y los pacientes con Sida. Mientras en el primer grupo la infección persiste cerca de 57 días, en los pacientes del segundo se prolonga alrededor de 199 días.^{65, 66} La frecuencia de los movimientos intestinales en los pacientes inmunocompetentes con diarrea por *Cyclospora* es de 5 a 15 movimientos al día. Adicionalmente a la pérdida abrupta de fluidos, se ha reportado mala absorción de la D-xilosa.⁶⁷ Con mayor frecuencia en el paciente con Sida, también se reporta enfermedad biliar tras la infección con *Cyclospora*.⁶⁶ La colecistitis es otro hallazgo informado en los pacientes con Sida,^{66, 68} los cuales presentaron dolor abdominal en el cuadrante superior derecho y elevación de la fosfatasa alcalina.⁶⁰

Tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, se ha descrito la coinfección con *Cyclospora*, *Cryptosporidium* y otros parásitos.⁶⁹ Asimismo, se han detectado ooquistes de *Cyclospora* en muestras de origen no gastrointestinal. En dos reportes se describe la presencia de ooquistes en esputo de pacientes HIV positivo, con antecedentes de tuberculosis pulmonar,^{70, 71} lo que sugiere que *Cyclospora* podría considerarse un patógeno oportunista.

El tratamiento con TMP-SMX, en diversos esquemas de dosificación, ha resultado ser efectivo en la mayoría de los casos para resolver la diarrea y lograr la negativización de las muestras de heces. La ciprofloxacina es el tratamiento de segunda elección. La tasa de recurrencia de la infección es mayor cuando no se utiliza posteriormente tratamiento profiláctico con dichos medicamentos.²⁴

Diagnóstico

Tanto *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium* spp. y *Cyclospora cayetanensis* pueden ser detectados en muestras de heces por métodos muy similares. En los tres casos las muestras fijadas y teñidas con las técnicas de Ziehl-Neelsen o de Kinyoun, permiten ver los ooquistes con un tono que va desde rosado pálido hasta rojo intenso. En el caso de *Cystoisospora belli*, la identificación del ooquiste usualmente no esporulado de 20-30 um de diámetro, puede producirse también por las tinciones de Giemsa y mediante su autofluorescencia azul-neón, a una longitud de onda de 330-380 nm.⁷² Para detectar *Cryptosporidium* spp, en heces y otros fluidos, como esputo y contenido biliar, se han desarrollado técnicas de fluorescencia que emplean anticuerpos específicos, así como técnicas moleculares; no obstante, las tinciones ácido-resistentes siguen siendo las más utilizadas. La importancia de estas técnicas es que, dependiendo de su diseño, permiten identificar la especie de *Cryptosporidium*, lo cual a nivel epidemiológico es fundamental, dado que hay especies antroponóticas y antropozoonóticas.²⁴

Conclusiones

Las *coccidiosis* asociadas a diarrea en individuos inmunocompetentes se caracterizan por una diarrea aguda, normalmente autolimitada. En pacientes inmunocomprometidos la enfermedad puede adquirir formas graves, potencialmente fatales. Las personas afectadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida son particularmente propensas a padecer formas graves de criptosporidiosis.

En cuanto al abordaje de la *coccidiosis* por *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*, sí posee un esquema de tratamiento adecuado, especialmente de relevancia en el paciente con Sida. Hasta la fecha, lo que pareciera generar las mejores respuestas para el tratamiento de la diarrea por *Cryptosporidium*, es la nitazoxanida; desafortunadamente, aún no se cuenta con un antiparasitario 100% efectivo contra ese agente.

Las infecciones oportunistas continúan causando morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH en todo el mundo, y el conteo de CD4+ está fuertemente asociado a la probabilidad de progresión de estas enfermedades y muerte en esos pacientes. Los ensayos aleatorios y controlados, y estudios cohorte, han documentado que la terapia antirretroviral reduce la incidencia de infecciones oportunistas y, por lo tanto, la mortalidad.

Se debe tener presente que este grupo de protozoarios requiere exámenes específicos para su diagnóstico. Los *coccidios* intestinales se logran distinguir con la coloración de Ziehl-Neelsen, uno de los exámenes no rutinarios que permiten su identificación y que en muchas ocasiones no se realiza si no es solicitado por el médico.

Referencias

- Oatway, James. Diez datos sobre el VIH/SIDA, Organización Mundial de la Salud. 2009. En: <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/facts/es/index2.html>
- Fauci A, Pantaleo G, Stanley S. y Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med.* Apr 1996; 124: 654-663.
- Kassi RR, Kouassi RA, Yavo W, Barro-Kiki CP, Bamba A, Menan HI, et al. Cryptosporidiosis and isosporiasis in children suffering from diarrhoea in Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot.* 2004; 97:280-282.
- Schnack FJ, Fontana L, Barbosa PR, Silva LS, Baillargeon CM, Barichello T, et al. Enteropathogens associated with diarrheal disease in infants (< 5 years old) in a population sample in Greater Metropolitan Criciúma, Santa Catarina State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2003; 19:1205-1208).
- Lindsay, D. et al., 1997, Biology of *Isospora* spp. from Humans, Nonhuman Primates, and Domestic Animals. *Clinical Microbiology Reviews*, 97: 19-34.
- Faust, E. C., L. E. Giraldo, G. Giraldo, and R. Bonfante. 1961. Human occidiosis in the western hemisphere. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 10:343-350.

7. Junod, C., M. Nault, and M. Copet. 1988. La *coccidiosis* a *Isospora belli* chez es sujetos immuno-competents. Bull. Soc. Pathol. Exot. 81:317–325.
8. Sorvillo, F. J., L. E. Lieb, J. Seidel, P. Kerndt, J. Turner, and L. R. Ash. 1995. Epidemiology of isosporiasis among persons with acquired immunodeficiency syndrome in Los Angeles County. Am. J. Trop. Med. Hyg. 3:656–659.
9. DeHovitz, J. A., J. Pape, M. Boncy, and W. D. Johnson. 1986. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 315:87–90.
10. Sauda, F. C., L. A. Zamarioli, W. E. Filho, and L. B. Mello. 1993. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. and *Isospora belli* among AIDS patients attending Santos reference for AIDS, Sa'o Paulo, Brazil. J. Parasitol. 79:454–456.
11. Ros, E., J. Fueyo, J. Llach, A. Moreno, and X. Latorre. 1987. *Isospora belli* infections in patients with AIDS in Catalunya, Spain. N. Engl. J. Med. 317:246–247. (Letter).
12. Foner, A. 1939. An attempt to infect animals with *Isospora belli*. Trans. R. oc. Trop. Med. Hyg. 33:357–358.
13. Jeffery, G. M. 1956. Human *coccidiosis* in South Carolina. J. Parasitol. 2:491–495.
14. Brandborg, L. L., S. B. Goldberg, and W. C. Breidenbach. 1970. Human *coccidiosis*—a possible cause of malabsorption: the life cycle in small-bowel mucosal biopsies as a diagnostic feature. N. Engl. J. Med. 283:1306–1313.
15. Henderson, H. E., G. W. Gillespie, P. Kaplan, and M. Steber. 1963. The human *Isospora*. Am. J. Hyg. 78:302–309.
16. Jarpa Gana, A. 1966. Coccidiosis humana. Biológica (Santiago) 39:3–26. Liebman, W. M., M. M. Thaler, A. DeLorimier, L. L. Brandborg, and J. Goodman. 1980. Intractable diarrhea of infancy due to intestinal *coccidiosis*. Gastroenterology 78:579–584.
17. Liebman, W. M., M. M. Thaler, A. DeLorimier, L. L. Brandborg, and J. Goodman. 1980. Intractable diarrhea of infancy due to intestinal *coccidiosis*. Gastroenterology 78:579–584.
18. Teschareon, S., P. Jariya, and C. Tipayadarapanich. 1983. *Isospora belli* infection as a cause of diarrhoea. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 14:528–530.
19. Hallak, A., I. Yust, Y. Ratan, and U. Adar. 1982. Malabsorption syndrome, *coccidiosis*, combined immune deficiency, and fulminant lymphoproliferative disease. Arch. Intern. Med. 142:196–197.
20. Greenberg, S. J., M. P. Davey, W. S. Zierdt, and T. A. Waldmann. 1988. *Isospora belli* infection in patients with human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia. Am. J. Med. 85:435–438.
21. Westerman, E. L., and R. P. Christensen. 1979. Chronic *C. belli* infection treated with co-trimoxazole. Ann. Intern. Med. 91:413–414.
22. Michiels, J. F., P. Hofman, E. Bernard, M. C. St. Paul, C. Boissy, V. Mondain, Y. LeFichoux, and R. Loubiere. 1994. Intestinal and extraintestinal *Isospora belli* infection in an AIDS patient. Pathol. Res. Pract. 190:1089–1093.
23. Restrepo, C., A. M. Macher, and E. H. Radany. 1987. Disseminated extraintestinal isosporiasis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Am. J. Clin. Pathol. 87:536–542.
24. Derouin, F. y Lagrange-Xelot, M. 2008. Treatment of parasitic diarrhea in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect. Ther.* 6(3) 337-249.
25. Weiss L. M., Perlman D. C., Sherman J. y col. 1988. *Isospora belli* infection: treatment with pirimetamina. *Ann. Inter. Med.* 109: 474-475.
26. Tyzzer, E. 1907. A sporozoon found in the peptic glands of the common mouse. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 5:12–13.
27. Xiao, L., R. Fayer, U. Ryan, and S. J. Upton. 2004. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. Clin. Microbiol. Rev. 17:72-97.
28. Alvarez-Pellitero, P., and A. Sitja-Bobadilla. 2002. *Cryptosporidium molnari* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infecting two marine fish species, *Sparus aurata* L. and *Dicentrarchus labrax* L. Int. J. Parasitol. 32:1007–1021.
29. Fayer, R., J. M. Trout, L. Xiao, U. M. Morgan, A. A. Lai, and J. P. Dubey. 2001. *Cryptosporidium canis* n. sp. from domestic dogs. J. Parasitol. 87:1415– 1422.
30. Lindsay, D. S., S. J. Upton, D. S. Owens, U. M. Morgan, J. R. Mead, and B. L. Blagburn. 2000. *Cryptosporidium andersoni* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporiidae) from cattle, *Bos taurus*. J. Eukaryot. Microbiol. 47:91–95.
31. Morgan-Ryan, U. M., A. Fall, L. A. Ward, N. Hijawi, I. Sulaiman, R. Fayer, R. C. Thompson, M. Olson, A. Lal, and L. Xiao. 2002. *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from Homo sapiens. J. Eukaryot. Microbiol. 49:433–440.
32. Xiao, L., R. Fayer, U. Ryan, and S. J. Upton. 2004. *Cryptosporidium* taxonomy: recent advances and implications for public health. Clin. Microbiol. Rev. 17:72-97.
33. Lihua Xiao, 2009, Overview of *Cryptosporidium* Presentations at the 10th Internacional Workshops on Opportunistic Protists.
34. Dillingham RA, Lima AA, Guerrant RL. 2002. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. *Microbes Infect.* 4(10), 1059-1066.
35. Jokipii L, Pohjola S, Jokipii AM. *Cryptosporidium*: A frequent finding in patients with gastrointestinal symptoms. Lancet 1983; 2:358-361.
36. Human cryptosporidiosis--Alabama. MMWR 1982; 31:252-254.
37. Crawford FG, Vermund SH. Human cryptosporidiosis. Crit Rev Microbiol 1988; 16:113-159.
38. Melo CJA, Carvalho MI, Salgado MJ. An outbreak of cryptosporidiosis in a hospital day-care centre. Epidemiol Infect 1988; 101:355-359.
39. Nwanyanwu OC, Baird JN, and Reeve GR. Cryptosporidiosis in a day-care center. Tex Med 1989; 85:40-43.
40. Ravn P, Lundgren JD, Kjaeldgaard P, et al. Nosocomial outbreak of cryptosporidiosis in AIDS patients. Br Med J 1991; 302:277-80.
41. Hunter, P. R., and G. Nichols. 2002. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. Clin. Microbiol. Rev. 15:145–154.
42. Hayward, A. R., K. Chmura, and M. Cosyns. 2000. Interferon-gamma is required for innate immunity to *Cryptosporidium parvum* in mice. J. Infect. Dis. 182:1001–1004.
43. Lacroix, S., R. Mancassola, M. Naciri, and F. Laurent. 2001. *Cryptosporidium parvum*-specific mucosal immune response in C57BL/6 neonatal and gamma interferon-deficient mice: role of tumor necrosis factor alpha in protection. Infect. Immun. 69:1635–1642.
44. White, A. C., P. Robinson, P. C. Okhuysen, D. E. Lewis, I. Shahab, S. Lahoti, H. L. DuPont, and C. L. Chappell. 2000. Interferon-

- gamma expression in jejunal biopsies in experimental human cryptosporidiosis correlates with prior sensitization and control of oocyst excretion. *J. Infect. Dis.* 181:701–709.
45. Del Coco V. F., Córdoba M. A., Basualdo J. A.. 2009. Criptosporidiosis: una zoonosis emergente. *Rev. argent. microbiol.* vol.41, n.3, pp. 185-196.
 46. Dupont C, Bournoux ME, Turner L, Rouverix E, Dorra M. Microbiological findings about pulmonary cryptosporidiosis in two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 227-9.
 47. Propio E., Morales MA. 2005. The impact of HIV-protease inhibitors on opportunistic parasites. *Trends Parasitol.* 21(2), 58-63.
 48. Soave, R., J. P. Dubey, L. J. Ramos, and M. Tummings. 1986. A new intestinal pathogen? *Clin. Res.* 34:533A.
 49. Ortega, Y. R., C. R. Sterling, R. H. Gilman, V. A. Cama, and F. Diaz. 1993. *Cyclospora* species—a new protozoan pathogen of humans. *N. Engl. J. Med.* 328:1308–1312.
 50. Ortega, Y. R., R. H. Gilman, and C. R. Sterling. 1994. A new coccidian parasite (Apicomplexa: Eimeriidae) from humans. *J. Parasitol.* 80:625–629.
 51. Albert, M. J., I. Kabir, T. Azim, A. Hossain, M. Ansaruzzaman, and L. Unicomb. 1994. Diarrhea associated with *Cyclospora* sp. in Bangladesh. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 19:47–49.
 52. Alfano-Sobsey, E. M., M. L. Eberhard, J. R. Seed, D. J. Weber, K. Y. Won, E. K. Nace, and C. L. Moe. 2004. Human challenge pilot study with *Cyclospora cayetanensis*. *Emerg. Infect. Dis.* 10:726–728.
 53. Behera, B., B. R. Mirdha, G. K. Makharia, S. Bhatnagar, S. Dattagupta, and J. C. Samantaray. 2008. Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. *Dig. Dis. Sci.* 53:672–679.
 54. Pratdesaba, R. A., M. Gonzalez, E. Piedrasanta, C. Merida, K. Contreras, C. Vela, F. Culajay, L. Flores, and O. Torres. 2001. *Cyclospora cayetanensis* in three populations at risk in Guatemala. *J. Clin. Microbiol.* 39:2951–2953.
 55. Caryn Bern Michael J. Arrowood Mark Eberhard James H. Maguire, *Cyclospora* in Guatemala: Further Considerations. *J Clin Microbiol*, Feb. 2002, p. 731–732.
 56. Connor, B. A., J. Reidy, and R. Soave. 1999. Cyclosporiasis: clinical and histopathologic correlates. *Clin. Infect. Dis.* 28:1216–1222.
 57. Fleming, C. A., D. Caron, J. E. Gunn, and M. A. Barry. 1998. A foodborne outbreak of *Cyclospora cayetanensis* at a wedding: clinical features and risk factors for illness. *Arch. Intern. Med.* 158:1121–1125.
 58. Herwaldt, B. L., and M. L. Ackers. 1997. An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. The *Cyclospora* Working Group. *N. Engl. J. Med.* 336:1548–1556.
 59. Ortega, Y. R., R. Nagle, R. H. Gilman, J. Watanabe, J. Miyagui, H. Quispe, P. Kanagusuku, C. Roxas, and C. R. Sterling. 1997. Pathologic and clinical findings in patients with cyclosporiasis and a description of intracellular parasite life-cycle stages. *J. Infect. Dis.* 176:1584–1589.
 60. Shlim, D. R., M. T. Cohen, M. Eaton, R. Rajah, E. G. Long, and B. L. Ungar. 1991. An alga-like organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45: 383–389.
 61. Bendall, R. P., S. Lucas, A. Moody, G. Tovey, and P. L. Chiodini. 1993. Diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies: a new coccidian enteritis of man. *Lancet* 341:590–592.
 62. Burrell, C., S. Reddy, G. Haywood, and R. Cunningham. 2007. Cardiac arrest associated with febrile illness due to U.K. acquired *Cyclospora cayetanensis*. *J. Infect.* 54:e13–e15.
 63. Shields, J. M., and B. H. Olson. 2003. PCR-restriction fragment length polymorphism method for detection of *Cyclospora cayetanensis* in environmental waters without microscopic confirmation. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:4662–4669.
 64. Shlim, D. R., M. T. Cohen, M. Eaton, R. Rajah, E. G. Long, and B. L. Ungar. 1991. An alga-like organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45: 383–389.
 65. Sancak, B., Y. Akyon, and S. Erguven. 2006. *Cyclospora* infection in five immunocompetent patients in a Turkish university hospital. *J. Med. Microbiol.* 55:459–462.
 66. Sifuentes-Osornio, J., G. Porras-Cortes, R. P. Bendall, F. Morales-Villarreal, G. Reyes-Teran, and G. M. Ruiz-Palacios. 1995. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin. Infect. Dis.* 21:1092–1097.
 67. Connor, B. A., D. R. Shlim, J. V. Scholes, J. L. Rayburn, J. Reidy, and R. Rajah. 1993. Pathologic changes in the small bowel in nine patients with diarrhea associated with a coccidia-like body. *Ann. Intern. Med.* 119:377–382.
 68. Zar, F. A., E. El-Bayoumi, and M. M. Yungbluth. 2001. Histologic proof of acalculous cholecystitis due to *Cyclospora cayetanensis*. *Clin. Infect. Dis.* 33:E140–E141.
 69. Bellagra, N., F. Ajana, C. Coignard, M. Caillaux, and Y. Mouton. 1998. Co-infection with *Cryptosporidium* sp. and *Cyclospora* sp. in an AIDS stage HIV patient. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 56:476–478.
 70. Di Gliullo, A. B., M. S. Cribari, A. J. Bava, J. S. Cicconetti, and R. Collazos. 2000. *Cyclospora cayetanensis* in sputum and stool samples. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 42:115–117.
 71. Hussein, E. M., A. H. Abdul-Manaem, and S. L. el-Attary. 2005. *Cyclospora cayetanensis* oocysts in sputum of a patient with active pulmonary tuberculosis, case report in Ismailia, Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 35:787–793.
 72. Berlin OG, Contreas CN, Sowerby TM. 1996. Detection of *Isoospora* in the stools of AIDS patients using a new rapid autofluorescence technique. *AIDS* 10, 442-443.