

CRITOSPORIDIOSIS Y CICLOSPORIOSIS ASOCIADAS CON TOS EN UNA COMUNIDAD RURAL DE LA PENÍNSULA DE PARAGUANÁ, ESTADO FALCÓN, VENEZUELA

CRYPTOSPORIDIOSIS AND CYCLOSPORIOSIS ASSOCIATED WITH COUGH IN A RURAL COMMUNITY FROM PARAGUANA PENÍNSULA, FALCÓN STATE, VENEZUELA

DALMIRO CAZORLA-PERFETTI, PEDRO MORALES-MORENO, MARÍA EUGENIA ACOSTA-QUINTERO

Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" (UNEFM), Decanato de Investigaciones, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Laboratorio de Entomología, Parasitología y Medicina Tropical (LEPAMET), Coro, Venezuela
E-mail: lutzomyia@hotmail.com / cdalmiro@gmail.com

RESUMEN

La criptosporidiosis y la ciclosporiosis son reconocidas como enteroparasitosis muy importantes causantes de diarrea, siendo potencialmente mortales en individuos inmunocomprometidos. En la presente comunicación se presentan los resultados preliminares de un estudio clínico y epidemiológico sobre coccidiosis intestinales llevado a cabo en 188 habitantes aparentemente inmunocompetentes de la población rural de El Hato, península de Paraguaná, estado Falcón, Venezuela. Se hizo una evaluación clínica y anamnesis para la búsqueda de signos y síntomas asociados con las coccidiosis intestinales. El diagnóstico parasitológico se hizo por la coloración de Kinyoun. Se destaca el hecho de que la tos se observó en 14,36% (27/188) de los individuos, y resultó ser la única manifestación clínica significativa y fuertemente asociada con las infecciones por *Cyclospora cayetanensis* y *Cryptosporidium* spp., presentándose en 41,94% (26/62) de los individuos con ciclosporiosis y en tan solo 1,61% (1/62) de los negativos [$X^2 = 57,19$; Odds Ratio (OR) = 90,28 (12,32-1849,12), $p < 0,001$]; mientras que la tos se detectó en 30% (15/50) de las personas diagnosticadas con criptosporidiosis, y en 24% (12/50) de aquellas que no la presentaron [$X^2 = 13,54$; OR = 4,5 (1,79-11,42), $p < 0,001$]. Se discute la importancia de estos hallazgos en el contexto de la salud pública.

PALABRAS CLAVE: *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, infecciones respiratorias.

ABSTRACT

Cryptosporidiosis and cyclosporiosis are important enteroparasitoses causing diarrheal disease, being potentially life-threatening in immunocompromised individuals. In this study, we present the preliminary findings on a clinical and epidemiological survey of intestinal coccidiosis performed in 188 apparently immunocompetent inhabitants from the rural village El Hato, Paraguaná peninsula, Falcón state, Venezuela. Symptoms associated with intestinal coccidiosis were determined by means of anamnesis and clinical examination. The parasitological diagnosis was made by employing Kinyoun staining. It should be highlighted that cough was observed in 14.36% (27/188) individuals, and was the only clinic manifestation significant and strongly associated with the infections due to *Cyclospora cayetanensis* and *Cryptosporidium* spp., being detected in 41.94% (26/62) of cyclosporiosis cases and in just 1.61% (1/62) of the negative ones [$X^2 = 57.19$; Odds Ratio (OR) = 90.28 (12.32-1849.12), $p < 0,001$]; while cough was observed in 30% (15/50) of inhabitants with cryptosporidiosis, and in 24% (12/50) of the non infected ones [$X^2 = 13.54$; $p < 0,001$; OR = 4.5 (1.79-11.42)]. The importance of these findings for public health are discussed.

KEY WORDS: *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis*, respiratory infections

Sr. Editor

Desde el inicio del presente milenio, los integrantes del equipo multidisciplinario de quienes suscriben comenzamos con la línea de investigación relacionada con el estudio, tanto desde un punto de vista clínico, bio-ecológico y epidemiológico, de las enfermedades ocasionadas por parásitos intestinales de interés médico-zoonótico en el estado Falcón, al Nor-occidente de Venezuela (Lat: 10°18'08" - 12°11'46" N; Long:

68°14'28" - 71°18'21" O). Desde entonces, se han realizado varios trabajos de investigación sobre varias taxa y sus correspondientes enteroparasitosis que ocasionan, dentro de las cuales destacan las coccidiosis intestinales (e.g., Cazorla *et al.* 2012, 2014, 2015).

Aprovechamos esta oportunidad para referirnos a los hallazgos parciales, con especial énfasis a las manifestaciones clínicas, de una investigación acerca de las características clínicas y

epidemiológicas de enterococcidiosis, que se lleva a cabo en 188 habitantes de ambos géneros y edades (1 mes a 64 años) del sector de Las Casitas Nuevas de la población rural de El Hato (Lat: 11°56'58.50" N; Long.: 69°50'18.96" O) (parroquia El Hato, municipio Falcón), península de Paraguaná, región semiárida (Monte Espinoso Tropical) del estado Falcón. Las muestras fecales, una por individuo, se procesaron parasitológicamente por el método coprológico directo con solución salina, y la técnica de coloración de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado) (coccidios) (Botero y Restrepo 2012). Después de obtenerse el consentimiento informado, además de conseguir información epidemiológica, se evaluaron los signos y síntomas de los participantes que usualmente se encuentran asociados a las coccidiosis intestinales, tales como dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, epigastralgia, cólicos, flatulencia, hiporexia (Botero y Restrepo 2012); sin embargo, a diferencia de trabajos previos (Cazorla *et al.* 2012, 2014, 2015), en esta oportunidad también se incluyó la evaluación de la tos, debido a que en la actualidad existen cada vez más evidencias que se relaciona a las enterococcidiosis con sintomatología respiratoria en individuos inmunocompetentes (*e.g.*, criptosporidiosis respiratoria) (Sponseller *et al.* 2014). La significancia y la fuerza de la posible asociación entre las manifestaciones clínicas con la presencia de entero-coccidios se hizo mediante las pruebas de Ji cuadrado (X^2) de Pearson X^2 de Mantel-Haenszel y los Odds Ratio (OR) (95% Intervalo de confianza), respectivamente. Aunque hasta el momento se han detectado varias enteroparasitosis, deseamos resaltar el hallazgo en primer lugar, de las prevalencias de 32,98% (62/188) para ciclosporiosis y 26,60% (50/188) para criptosporidiosis; de interés fue que la tos se observó en 14,36% (27/188) individuos, y resultó ser la única manifestación clínica significativa y fuertemente asociada con ambas enteroparasitosis, presentándose en 41,94% (26/62) de los individuos positivos para ciclosporiosis y en tan solo 1,61% (1/62) de los negativos para esta coccidiosis [$X^2 = 57,19$, $p = 0,000$; OR = 90,28 (12,32-1849,12), $p = 0,000$] (Tabla 1); mientras que la tos se detectó en 30% (15/50) de las personas diagnosticadas con criptosporidiosis, y en 24% (12/50) de aquellas que no presentaron esta parasitosis intestinal [$X^2 = 13,54$, $p = 0,000$; OR = 4,5 (1,79-11,42), $p = 0,000$] (Tabla 2). Es importante señalar que aparentemente todos los individuos muestreados eran inmunocompetentes.

Tabla 1. Infección por *Cyclospora cayetanensis* y su asociación con tos en habitantes de EL Hato, estado Falcón, Venezuela.

Tos	Parasitado	No Parasitado	Total
Sí	26	1	27
No	36	125	161
Total	62	126	188

Tabla 2. Infección por *Cryptosporidium* spp. y su asociación con tos en habitantes de EL Hato, estado Falcón, Venezuela.

Tos	Parasitado	No Parasitado	Total
Sí	15	12	27
No	35	126	161
Total	50	138	188

La criptosporidiosis (= criptosporidiasis) y la ciclosporiosis (= ciclosporiasis) son ocasionadas por los eucariotas simples del reino Chromista (Harosa: Halvaria, Alveolata, *sensu* Ruggiero *et al.* 2015), filo Myozoa (Apicomplexa: Myozoa, Sporozoa, *sensu* Ruggiero *et al.* 2015) *Cryptosporidium* spp. (Gregarinomorpha: Cryptogregarina, Cryptogregarida: Cryptosporidiidae, *sensu* Cavalier-Smith 2014) y *Cyclospora cayetanensis* (Coccidiomorpha: Coccidia, Eimeriida: Eimeridae, *sensu* Cavalier-Smith 2014), respectivamente (Botero y Restrepo 2012). A ambos parásitos comúnmente se les asocia con efectos patológicos en el tracto gastrointestinal (*e.g.*, diarrea, dolor abdominal); sin embargo, en el caso particular de *Cryptosporidium* spp., el cual se encuentra integrado actualmente por 27 especies reconocidas como válidas y más de 50 genotipos (Ryan y Hijawi 2015), también se ha comprobado que puede afectar al tracto respiratorio (criptosporidiasis respiratoria), tanto en animales (aves, mamíferos) como en el ser humano, en el que se identificó el primer caso en 1980 en un niño de Inglaterra que padecía de hipogammaglobulinemia congénita (Cruickshank *et al.* 1988, Sponseller *et al.* 2014). Desde la descripción de este primer reporte, se han documentado casos en varias regiones del mundo, con sintomatología o no, y con mayor énfasis en individuos inmunocomprometidos; sin embargo, existen evidencias actuales que la criptosporidiasis respiratoria puede presentarse en individuos inmunocompetentes, especialmente niños, positivos al Kinyoun y con tos sin etiología conocida u otros síntomas respiratorios

(Cruickshank *et al.* 1988, Mor *et al.* 2010, Sponseller *et al.* 2014).

A *C. cayetanensis* también se le ha asociado con eventos patológicos extraintestinales, tales como enfermedad biliar, colecistitis sin cálculos, síndrome de Reyter (Sifuentes-Osornio *et al.* 1995, Connor *et al.* 2001, Zar *et al.* 2001). En lo correspondiente a la parte respiratoria, hasta donde se ha podido indagar, solo se ha documentado la identificación de ooquistes de *C. cayetanensis* en el esputo de dos individuos (Egipto y Argentina) con sintomatología respiratoria, uno que padeció tuberculosis y otro con esta patología activa (Di Gliullo *et al.* 2000, Hussein *et al.* 2005); aunque en nuestro caso no se aplicó el método de Kinyoun a muestras de esputo u otro fluido del árbol respiratorio, no obstante, ante la evidencia clínica de los trabajos mencionados y la epidemiológica del presente trabajo, se requiere incrementar los estudios para determinar la existencia de la ciclosporiosis respiratoria como entidad nosológica real, tal como se ha evidenciado en el caso de *Cryptosporidium* spp.

Estas evidencias bien documentadas acerca de la infección de *Cryptosporidium* spp., y posiblemente de *C. cayetanensis*, del tracto respiratorio plantean la interrogante acerca de si los ooquistes de estos coccidios apicomplejos, además de la conocida vía fecal-oral, pudieran transmitirse por vía inhalatoria a través de gotas aerolizadas o por contacto vía fómites contaminados por el acto de toser y la expectoración (Sponseller *et al.* 2014). En este sentido, en primer lugar se debe tomar en consideración que en cortes histopatológicos de pulmón se ha observado que los estadios parasitarios de *Cryptosporidium* spp. son capaces de propagarse en el epitelio bronquial de forma muy similar a como lo hacen en el epitelio gastrointestinal; además, también se ha evidenciado ooquistes de *Cryptosporidium* spp. fagocitados por macrófagos, y esporozoitos o merozoitos en secreciones; esto sugiere un ciclo vital muy activo dentro del tracto respiratorio, por lo que es posible su transmisión por la tos o expectoración (Dupont *et al.* 1996, Sponseller *et al.* 2014). Desde un punto de vista epidemiológico, también se han aportado evidencias indirectas que sugieren o permiten especular sobre lo planteado, tal como se ha observado en el presente trabajo en los habitantes del sector de Las Casitas Nuevas de la población de El Hato; así, existen algunos trabajos donde se ha detectado niños con criptosporidiasis, con diarrea o no, que presentan sintomatología respiratoria sin explicación aparente o idiopática

(*e.g.*, Weikel *et al.* 1985, Sallon *et al.* 1991). En la actualidad, el trabajo de Mor *et al.* (2010) con niños inmunocompetentes de Uganda aportó la evidencia más sólida acerca de la transmisión respiratoria común persona-persona de la criptosporidiosis; en efecto, estos investigadores norteamericanos detectaron en un tercio de los niños con criptosporidiasis intestinal y tos ADN de *Cryptosporidium* spp. en sus muestras de esputos; sin embargo, no detectaron ADN del parásito en la saliva de los infantes con esputos positivos, lo que sugiere poca posibilidad de contaminación gastrointestinal (Mor *et al.* 2010). Sin embargo, es necesario indicar que también se han propuesto otras posibles vías para la transmisión de la criptosporidiasis respiratoria, incluyendo la emesis y la vía hematogena (Sponseller *et al.* 2014).

Aunque en la criptosporidiasis respiratoria se detecta con frecuencia enfermedad pulmonar intersticial, no obstante, los hallazgos radiológicos no son patognomónicos; de aquí que en los casos de tos idiopática u otra manifestación respiratoria inexplicable o que no responden a la acción quimioterapéutica antimicrobiana habitual, se hace necesario mediante pruebas diagnósticas tales como la ácido-resistente (Kinyoun), uramina, inmunofluorescencia indirecta, la búsqueda e identificación de ooquistes, esporozoitos y/o merozoitos de *Cryptosporidium* spp., y por extensión de *C. cayetanensis*, en las muestras de esputos, cepillados, biopsias o lavados bronco-alveolares (Sponseller *et al.* 2014). Lo discutido se requiere resaltar en nuestro país, y particularmente en la región falconiana, debido a que, hasta donde se ha podido indagar, hasta la fecha sólo existen reportes documentados de esta patología respiratoria en animales (*e.g.*, Surumay *et al.* 1998); además, se debe tener en cuenta la poca efectividad de las drogas en uso para esta patología, que es potencialmente mortal, especialmente en inmunosuprimidos (Sponseller *et al.* 2014), y que los pacientes VIH/SIDA en nuestro país padecen con mayor frecuencia de alteraciones respiratorias por microorganismos oportunistas (Rincón 2004, Franco *et al.* 2008).

Se necesitará realizar estudios más detallados y controlados, especialmente con técnicas inmunológicas y/o moleculares complementarias, para demostrar que la vía inhalatoria o respiratoria forma parte del ciclo de transmisión de estos coccidios apicomplejos, pudiéndose de este modo establecer programas de control más eficientes. Por último, se recomienda la implementación de la

técnica de Kinyoun en los laboratorios bioanalíticos, especialmente los públicos; de esta manera, los individuos positivos para *Cryptosporidium* spp. y/o *C. cayetanensis* a nivel de material fecal se les puede realizar un estudio sistemático y detallado de muestras respiratorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOTERO D, RESTREPO M. 2012. Parasitosis humanas. 5a ed. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia. pp. 3-211.
- CAVALIER-SMITH T. 2014. Gregarine site-heterogeneous 18S rDNA trees, revision of gregarine higher classification, and the evolutionary diversification of Sporozoa. *Eur. J. Protistol.* 50(5):472-495.
- CAZORLA D, ACOSTA M, ACOSTA M, MORALES P. 2012. Estudio clínico-epidemiológico de coccidiosis intestinales en una población rural de región semiárida del estado Falcón, Venezuela. *Invest. Clín.* 53(3):173-181.
- CAZORLA D, LEAL G, ESCALONA A, HERNÁNDEZ J, ACOSTA M, MORALES P. 2014. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección por coccidios intestinales en Urumaco, estado Falcón, Venezuela. *Bol. Malariol. Salud Amb.* 54(2):159-173.
- CAZORLA D, LEHMANN S, CARRERO C, BRAVO F, ACOSTA M, MORALES P. 2015. Perfiles clínicos y epidemiológicos de la infección por coccidios intestinales en Mirimire, estado Falcón, Venezuela. *Saber.* 27(1):37-52.
- CONNOR B, JOHNSON E, SOAVE R. 2001. Reiter syndrome following protracted symptoms of *Cyclospora* infection. *Emerging Infect. Dis.* 7(3):453-454.
- CRUICKSHANK R, ASHDOWN L, CROESE J. 1988. Human cryptosporidiosis in North Queensland. *Aust. N. Z. J. Med.* 18(4):582-586.
- DI GLIULLO A, CRIBARI M, BAVA A, CICCONETTI J, COLLAZOS R. 2000. *Cyclospora cayetanensis* in sputum and stool samples. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 42(2):115-117.
- DUPONT C, BOUGNOUX M, TURNER L, ROUVEIX E, DORRA M. 1996. Microbiological findings about pulmonary cryptosporidiosis in two AIDS patients. *J. Clin. Microbiol.* 34(1):227-229.
- FRANCO C, FERRER H, SÁNCHEZ L, OLETTA J. 2008. Infecciones oportunistas en individuos VIH+ hospitalizados. Hospital Vargas de Caracas. 2005-2006. *CIMEL.* 13(2):39-44.
- HUSSEIN E, ABDUL-MANAEM A, EL-ATTARY S. 2005. *Cyclospora cayetanensis* oocysts in sputum of a patient with active pulmonary tuberculosis, case report in Ismailia, Egypt. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 35(3):787-793.
- MOR S, TUMWINE J, NDEEZI G, SRINIVASAN M, KADDU-MULINDWA D, TZIPORI S, GRIFFITHS J. 2010. Respiratory cryptosporidiosis in HIV-seronegative children in Uganda: potential for respiratory transmission. *Clin. Infect. Dis.* 50(10):1366-1372.
- RINCÓN S. 2004. Enfermedades asociadas en pacientes con VIH/Sida en el Hospital Universitario. Maracaibo: Universidad del Zulia, Facultad de Medicina [Disertación de Especialista en Medicina Interna], pp. 40.
- RUGGIERO M, GORDON D, ORRELL T, BAILLY N, BOURGOIN T, BRUSCA R, CAVALIER-SMITH T, GUIRY M, KIRK P. 2015. A higher level classification of all living organisms. *PLoS ONE.* 10(4):e0119248.
- RYAN U, HIJAWI N. 2015. New developments in *Cryptosporidium* research. *Inter. J. Parasitol.* 45(6):367-373.
- SALLON S, EL SHOWWA R, EL MASRI M, KHALIL M, BLUNDELL N, HART C. 1991. Cryptosporidiosis in children in Gaza. *Ann. Trop. Paediatr.* 11(3):277-281.
- SIFUENTES-OSORNIO J, PORRAS-CORTES G, BENDALL R, MORALES-VILLARREAL F, REYES-TERAN G, RUIZ-PALACIOS G. 1995. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin. Infect. Dis.* 21(5):1092-1097.
- SPONSELLER J, GRIFFITHS J, TZIPORI S. 2014. The evolution of respiratory cryptosporidiosis: evidence for transmission by inhalation. *Clin. Microbiol. Rev.* 27(3):575-586.

- SURUMAY Q, ESQUEDA, I BALESTRINI C. 1998. Estudio de la criptosporidiosis aviar en granjas de la región central de Venezuela. *Vet. Trop.* 23(2): 117-125.
- WEIKEL C, JOHNSTON L, DE SOUSA M, GUERRANT R. 1985. Cryptosporidiosis in northeastern Brazil: association with sporadic diarrhea. *J. Infect. Dis.* 151(5):963-965.
- ZAR F, EL-BAYOUMI E, YUNGBLUTH M. 2001. Histological proof of acalculous cholecystitis due to *Cyclospora cayetanensis*. *Clin. Infect. Dis.* 33(12):e140-e141.