

Cyclospora cayetanensis en Uruguay. Agente de diarrea del viajero, adquirida en el exterior

Dres. Roberto Salvatella¹, Raquel Ballesté², Andrés Puime³,
Grisel Rodríguez⁴, Lic. Carlos Eirale⁵, Dr. Luis Calegarí⁶

Resumen

Cyclospora cayetanensis (Ortega, Gilman & Sterling, 1994), es el agente emergente de la ciclosporiasis, nueva afección diarreica descrita como aguda y autolimitada, de dos a seis semanas de duración en inmunocompetentes y diarrea crónica intermitente en pacientes con sida. Esta afección y su agente han sido notificados recientemente en Uruguay, afectando a viajeros provenientes de áreas reconocidamente endémicas para este nuevo protozooario coccidio entérico. En la presente comunicación se examina la totalidad de la casuística conocida en el país, y se concluye que *C. cayetanensis* es en Uruguay un agente de diarrea del viajero, sin registro de ocurrencia autóctona hasta la fecha.

Palabras clave: CYCLOSPORA.
ENFERMEDADES PARASITARIAS.
DIARREA.
ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES.

Introducción

Los procesos de integración han deparado, para buena parte de la población mundial, un aumento de frecuencias, distancias y destinos de los viajes aéreos y otras formas de transporte que desplazan a miles de personas a los más apartados rincones del mundo con fines laborales, migratorios o turísticos⁽¹⁾.

Entre los riesgos que conlleva un viaje, los relacionados a la salud cuentan con una entidad muy bien descrita

llamada "diarrea del viajero"⁽²⁾, consecuente al contacto e ingesta, por parte de quien se desplaza, de alimentos nuevos y exóticos con condiciones de preparación, calidad e inocuidad de los mismos diferentes a las de su país de residencia o decididamente deficitarias.

Concomitantemente, procesos de transformación ambiental, crecimiento poblacional, cambios en los métodos de producción, transporte y venta de bienes y servicios (incluidos los alimentos) han promovido, entre otros factores posibles, fenómenos de emergencia de nuevos agen-

1. Médico Parasitólogo y Sanitarista. Profesor Adjunto del Departamento de Laboratorio Clínico. Facultad de Medicina. Profesor Agregado del Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina.

2. Médico Parasitólogo. Profesora Adjunta del Departamento de Laboratorio Clínico. Facultad de Medicina. Profesora Adjunta del Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina.

3. Asistente del Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina.

4. Médico Microbiólogo. Asistente del Departamento de Laboratorio Clínico. Facultad de Medicina. Profesora Adjunta del Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina.

5. Licenciado en Laboratorio Clínico. Sector de Parasitología del Departamento de Laboratorio Clínico de la Facultad de Medicina.

6. Médico Parasitólogo. Profesor del Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dra. Raquel Ballesté.

Alfredo Navarro 3051. Montevideo. Uruguay.

E-mail: micol@higiene.edu.uy / ballraq@adinet.com.uy

Recibido: 4/1/02.

Aceptado: 14/6/02.

Nota del Editor: Dado que este trabajo fue presentado simultáneamente a la entrega de la Revista Médica del Uruguay a fines de diciembre de 2001, los autores no citaron el trabajo de revisión del Dr. Ismael Conti "Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay", Rev Med Uruguay 2001; 17: 180-99, donde se menciona esta afección como enfermedad emergente en nuestro país.

tes infecciosos o de agentes ya conocidos que reaparecen o aumentan, o ambos, su patogenicidad.

El género *Cyclospora* fue identificado por Eimer en 1870 aunque su caracterización la realizó Schaudin en 1902; el ciclo habitual de este parásito se cumple en reptiles, artrópodos y roedores⁽³⁾.

Cyclospora cayetanensis (Ortega, Gilman & Sterling, 1994), es, por tanto, un agente zoonótico de parasitosis intestinal humana de reciente descubrimiento⁽⁴⁾, precediendo a su descripción reportes de un organismo semiácido resistente de tipo coccidio, con morfología similar a *Cryptosporidium*, cianobacteria u hongo como agente de enteritis⁽³⁾.

De una combinación de estas situaciones descritas, surge la emergencia del protozooario enteroparásito *Cyclospora cayetanensis*⁽⁵⁾, que ha demostrado, desde su reciente identificación específica, capacidad como agente emergente, oportunista, causante de una enfermedad transmitida por alimentos de impacto en el comercio internacional y para muchos países, como Uruguay, agente de diarrea del viajero, con el primer caso descrito en el año 2000⁽⁶⁾.

Cyclospora cayetanensis es un coccidio oportunista, agente de diarreas en niños, viajeros y pacientes HIV positivos⁽⁷⁻¹⁰⁾. Sus ooquistes esferoideos van desde 8 a 12 μ de diámetro, conteniendo dos esporoquistes de 4 por 6 μ ⁽¹¹⁾.

Los ooquistes son estructuras coloreables por la técnica de Kinyoun, presentándose como semiácido resistente, y poseen capacidad de autofluorescer con resplandor azulado cuando se observan al microscopio de inmunofluorescencia^(5,7,11,12). El reservorio de este coccidio es discutido; se plantea el agua y los alimentos contaminados como elementos importantes para la transmisión por vía oral^(12,13,15).

Clínicamente la ciclosporiasis⁽¹⁶⁾ se manifiesta como una diarrea autolimitada de dos a seis semanas de duración en inmunocompetentes, y diarrea crónica intermitente en pacientes con sida. Es una diarrea acuosa con extrema fatiga, anorexia, dolores abdominales, flatulencia y fiebre, con pérdida de peso^(7,8). Los ooquistes de este microorganismo son excretados por la materia fecal por unos 23 días promedio durante el período de estado.

El diagnóstico de laboratorio de estos parásitos se realiza con examen coproparasitario completo (directo, enriquecimiento y macroscópico) y seriado (tres muestras de materia fecal separadas por períodos de una semana)^(17,18).

Pueden ser observados en el examen microscópico directo en fresco de la materia o en el sedimento del enriquecimiento, practicados en suero fisiológico y lugol parasitológico, en el caso de encontrarse abundantes ooquistes que puedan llamar la atención de un observador entrenado, dado su pequeño tamaño y su similitud general con levaduras. Sin embargo, *Cyclospora cayetanensis* sólo podrá ser certificada con el empleo de una coloración es-

pecífica como es la de Kinyoun.

Con el material de enriquecimiento por técnicas de sedimentación (Ritchie) o flotación (Faust)^(19,20), se deben realizar extendidos de materia fecal, para ser coloreados por técnica de Kinyoun u otra técnica para determinación de semiácido resistencia^(17,20), con el fin de poner en evidencia esta cualidad tintorial de *Cyclospora cayetanensis*.

El diagnóstico parasitológico diferencial debe plantearse con *Cryptosporidium parvum*, otro esporozoario con ubicación taxonómica vecina a *C.cayetanensis*, también productor de diarreas en inmunocompetentes y en inmunodeprimidos así como de ooquistes semiácido alcohol resistentes. La diferenciación entre ambos se realiza básicamente por el tamaño, ya que los ooquistes de *C. parvum* miden entre 4 y 6 μ de diámetro⁽¹¹⁾; dicho esporozoario fue descrito por primera vez en nuestro país en el año 1987⁽²¹⁾.

Se agrega como otra alternativa para la determinación específica, la observación del material en microscopio de inmunofluorescencia a los efectos de poner en evidencia la autofluorescencia espontánea de los ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*⁽¹¹⁾.

En referencia al empleo de métodos inmunológicos para el diagnóstico, es reciente el uso de anticuerpos monoclonales para inmunofluorescencia directa y la detección del agente por reacción en cadena de polimerasa (PCR), aunque estén en etapa de evaluación⁽²²⁾.

El tratamiento etiológico de la ciclosporiasis sigue el mismo esquema del adoptado para la isosporiasis, con trimetoprim, 160 mg y sulfametoxazo 1.800 mg, cuatro veces por día durante diez días como mínimo.

El objetivo del presente trabajo es comunicar los hallazgos de *Cyclospora cayetanensis* realizados hasta la fecha en Uruguay; se notifica su naturaleza epidemiológica como agente de diarrea del viajero, y se formulan recomendaciones preventivas y de diagnóstico ante los hallazgos descritos.

Casos clínicos

Los casos diagnosticados y los hallazgos efectuados se sintetizan en los siguientes resúmenes. Todos ellos han sido registrados en el Departamento de Laboratorio Clínico (Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina), en el LAC (Laboratorio de Análisis Clínicos - Servicio de Emergencia Médico Móvil [SEMM]) y en el Laboratorio Central del Hospital Británico.

Caso N°1. Este caso corresponde a la primera notificación de *C.cayetanensis* en Uruguay⁽⁶⁾. Paciente masculino, de 25 años, que consulta el 28 de enero de 2000 por diarrea acuosa de 12 días de evolución con gradual aumento del número de deposiciones, hasta totalizar unas 20 diarias. El paciente refiere presencia escasa de moco, sin sangre ni

pus en las materias, y frecuentes dolores cólicos, sin fiebre.

Presenta adelgazamiento de 3 kg y moderada repercusión general. Entre los días 25 de diciembre de 1999 y 15 de enero de 2000, estuvo de viaje por Bolivia y Perú, en cercanías de las ciudades de La Paz y Cuzco, respectivamente. Ingerió comidas típicas, de venta callejera, y tomó agua de canilla y de manantiales naturales.

En el examen coproparasitario, al directo microscópico en fresco se observan múltiples formas hialinas y refringentes, con doble pared, subesféricas de unas 8 μ de diámetro. Preparado el enriquecimiento, se concentra gran número de estas formas en el sedimento, a partir del cual es preparado un extendido que se tiñe por técnica de Kinyoun. El resultado son múltiples ooquistes coloreados como estructuras semiácido resistentes morfológica y tintorialmente compatibles con *Cyclospora cayetanensis*, junto a los cuales se detectan cubiertas vacías no teñidas. Otra muestra del sedimento es resuspendida en suero fisiológico y observada en microscopio de inmunofluorescencia, presentando los ooquistes ligera autofluorescencia azulada.

Caso N° 2. Paciente de sexo masculino, de 69 años, procedente de Montevideo, que consulta el 14 de junio de 2001 por diarrea acuosa de 25 días de evolución, teniendo hasta 30 deposiciones diarias. Las deposiciones son líquidas, sin mucus, pus, ni sangre, acompañadas de dolores cólicos abdominales y flatulencia. No presenta fiebre. Relata adelgazamiento de 10 kg desde el inicio del cuadro, con astenia, anorexia y adinamia en los últimos diez días. Como antecedentes epidemiológicos se destaca viaje a Cuba, Guatemala y Cancún, respectivamente, lugares en los que permaneció por un período de 15 días. Relata ingesta de comidas típicas en Cancún, apareciendo el cuadro diarreico cinco días después de abandonar dicha zona. Como antecedentes familiares se destaca esposa con cuadro clínico similar, quien lo acompañó en el viaje antes mencionado.

El examen coproparasitario mostró en el directo en fresco la presencia de estructuras hialinas, refringentes, con una doble pared, de unas 10 μ de diámetro (figura 1), las cuales se colorearon de fucsia intenso (semiácido-resistente) al realizarse la técnica de Kinyoun (figura 2). Posteriormente, al concentrarse la muestra, mediante técnicas de enriquecimiento se observó gran cantidad de estas estructuras en el sedimento, con las características morfológicas y tintoriales ya descritas, compatibles con ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*.

En este paciente se realizó también coprocultivo con búsqueda de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*, siendo los mismos negativos.

Caso N° 3. Adolescente de sexo femenino, de 16 años, que consulta en mayo de 2000 por diarrea y vómitos de

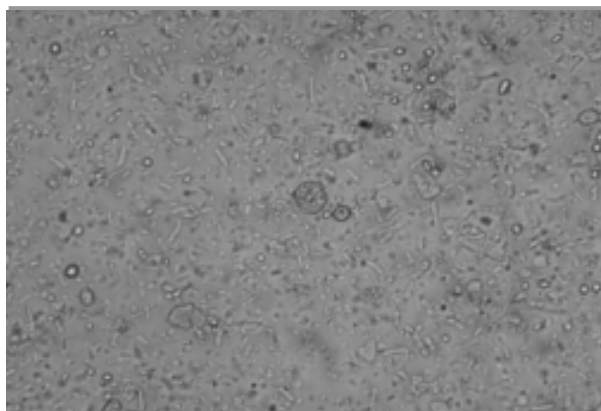


Figura 1. Ooquiste de *Cyclospora cayetanensis*. Observación en fresco. Microscopio óptico (MO) 400 X.

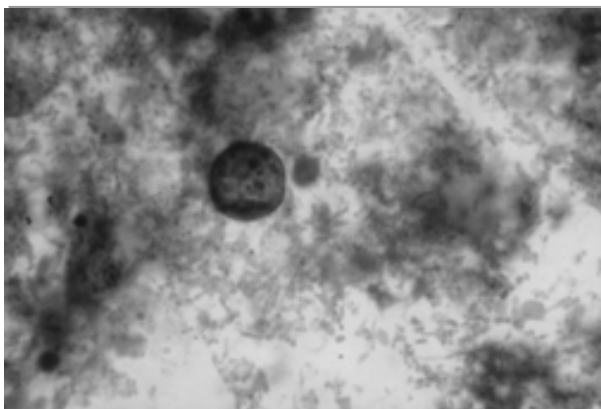


Figura 2. Ooquiste de *Cyclospora cayetanensis*. Tinción de Kinyoun (semiácido resistencia). MO 100 X.

cuatro días de evolución. Las deposiciones son líquidas, numerosas, sin elementos anormales, acompañadas de leve dolor abdominal. Refiere episodios febriles y astenia muy marcada.

Como antecedentes familiares se destaca que su madre presentó episodios diarreicos y astenia que fueron tratados con trimetoprim-sulfametoxazol por cinco días y el padre refiere dolor abdominal leve y deposiciones de consistencia disminuida, no consultando médico; un cuarto integrante de la familia (adolescente) permaneció asintomático.

Todos ellos regresaron de México seis días antes de comenzar los síntomas, luego de una estadía de 15 días en la Riviera Maya (localidad de Quintana-Roo) en el marco de una excursión con pensión completa.

El día de la consulta se solicita un examen coproparasitario. Se constata materias líquidas con escasos leucocitos fecales, y se observa, al examen directo, enriquecimiento y coloración de Kinyoun, ooquistes refringentes de unas 10 μ de diámetro morfológicamente compatibles con *Cyclospora cayetanensis*.

Se inicia entonces tratamiento sintomático y etiológico con trimetoprim-sulfametoxazol a las dosis antes mencionadas durante siete días.

Se hizo extensivo el examen coproparasitario a los otros integrantes sintomáticos del grupo familiar, constatándose la presencia de ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*. Estos ooquistes, en el caso de la paciente que había recibido tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol previo al examen coproparasitario, presentaban alteraciones morfológicas en su pared.

A los 15 días de la consulta inicial y luego de completar el tratamiento, el caso índice persiste con decaimiento y dolor abdominal, constatándose adelgazamiento de 3 kg con tránsito digestivo normal. En esta oportunidad, en el examen coproparasitario, se continúan observando ooquistes de *Cyclospora cayetanensis*.

De la valoración general de esta paciente se destaca: hemograma: glóbulos blancos: 4.000 mm³ (38% neutrófilos, 54% linfocitos, 4% eosinófilos), hemoglobina: 10 g/dl, velocidad de eritrosedimentación (VES): 8 mm.

La evolución posterior del caso fue favorable, con remisión de los síntomas al mes del inicio de la enfermedad.

En todos los pacientes las características del cuadro clínico que presentaron asociados a los antecedentes epidemiológicos (viaje y zona geográfica que frecuentaron), junto a la detección de ooquistes de morfología, biometría y cualidades tintoriales compatibles, hacen diagnóstico de ciclosporiasis, motivada por el agente del género que ha sido señalado como enteroparásito emergente del hombre: *Cyclospora cayetanensis*.

Se destaca que todas las ciclosporiasis presentadas en este trabajo cursaron en pacientes inmunocompetentes sin factores de oportunismo aparente.

En todos los casos se indicó tratamiento etiológico, de acuerdo a las pautas ya descritas, y el cuadro evolucionó a su resolución con negativización del examen coproparasitario y cura de los pacientes en períodos de tres a cuatro semanas.

Comentarios y conclusiones

Cyclospora cayetanensis ha sido demostrado como agente endémico de cuadros diarreicos en ámbitos de Asia (Indonesia, India, Nepal, Sudeste asiático), Centroamérica (Guatemala), y el Caribe (Haití, México y Perú⁽²³⁾).

Hasta el momento⁽⁶⁾, no hay descripciones ni sospechas de casos autóctonos de ciclosporiasis humana en Uruguay, ni notificaciones del género *Cyclospora* en animales de la fauna autóctona ni en aquellos criados con fines utilitarios o de compañía. Probablemente, el ciclo silvestre y enzoótico de este coccidio no se registraría en el medio uruguayo.

Los casos diagnosticados en Uruguay, en su totalidad, se asociaron a viajeros que provenían de áreas sospechosas o confirmadas como endémicas de esta afección parasitaria emergente. Tales viajes se habían registrado en períodos coincidentes con la sintomatología que motivaba la consulta, con períodos de incubación y estado descritos para la evolutividad de la ciclosporiasis.

Evidentemente, hasta la fecha, y por lo que se conoce, la ciclosporiasis constituye para nuestra población una entidad incluyente entre las agrupadas como “diarrea del viajero”, motivada por un agente infeccioso exótico adquirido por el consumo de agua o alimentos contaminados por ooquistes de *C. cayetanensis*.

De lo expuesto se concluye en la necesidad de recomendar:

1. A los médicos en general la necesidad de pensar en *C. cayetanensis* ante consultas de viajeros retornados o arribados a Uruguay con diarrea de las características ya descritas cuando provengan de Asia (Indonesia, India, Nepal, Sudeste asiático), Centroamérica (Guatemala), el Caribe (Haití, México y Perú).
2. A los médicos tratantes que soliciten la intervención de un médico parasitólogo a fin de realizar un examen coproparasitario en condiciones técnicas adecuadas para la realización del diagnóstico positivo.
3. A los viajeros, la necesidad de adoptar medidas preventivas en el consumo de agua y alimentos, a los efectos de protegerse de las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA's) o por transmisión hídrica, como, por ejemplo:
 - evitar el consumo de alimentos de venta callejera,
 - evitar el consumo de platos “típicos” en lugares de higiene dudosa,
 - no consumir agua corriente,
 - sólo consumir refrescos de marca o aguas minerales envasadas y conocidas, con gasificación,
 - evitar el consumo de frutas o verduras crudas que crecen a nivel del suelo,
 - sólo consumir frutas u hortalizas crudas con cáscara desechable y que han sido lavadas,
 - no comer ningún tipo de alimento crudo.
4. Enfatizar y acrecentar la prevención en el caso de personas portadoras de algún tipo de inmunodeficiencia adquirida o congénita.

Evidentemente, *C. cayetanensis* y la ciclosporiasis constituyen un interesante modelo epidemiológico de prevención, diagnóstico, manejo y tratamiento sobre agentes y enfermedades parasitarias, emergentes, oportunistas, exóticas o propias, o ambas, del viajero, ante las cuales el conocimiento del médico clínico, y la capacidad diagnóstica y técnica del médico parasitólogo son los elemen-

tos clave para la seguridad del paciente, en una adecuada y oportuna interacción clínico-laboratorial entre ambos componentes.

Agradecimientos

Al Prof. Agdo. Dr. Elbio Gezuele, por el apoyo brindado en la obtención de las microfotografías que ilustran este trabajo.

A la Prof. Agda. Mabel González y al personal del Laboratorio de Análisis Clínicos (LAC) por la orientación y seguimiento clínico-paraclínico del caso N° 3.

Summary

Cyclospora cayetanensis (Ortega, Gilman, and Sterling, 1994) is the emergent agent of cyclosporiasis, a new acute and self-limited diarrhoeal disease. It lasts from two to six weeks when affects immunocompetent individuals and it causes chronic intermittent diarrhea in AIDS patients. This disease and its etiologic agent have been recently reported in Uruguay, affecting travellers coming from previously known endemic areas. In the present work, the whole number of cases in the country is reported. We conclude that *C. cayetanensis* is an agent of the traveller's diarrhoea in Uruguay, without occurrence of native cases so far.

Résumé

Cyclospora cayetanensis (Ortega, Gilman & Sterling, 1994), c'est l'agent émergent de la cyclosporiasis, nouvelle maladie diarrhéique décrite comme aigue et auto-limitée, de deux à six semaines de durée en immunocompétentes et diarrhée chronique intermittente chez des patients avec Sida. Cette affection et son agent ont été récemment décrits en Uruguay et elle atteint des voyageurs qui viennent d'endroits reconnus comme endémiques pour ce nouveau protozoaire coccidien entérique. Dans cette étude, on examine toute la casuistique connue dans le pays, et on conclut que *C. Cayetanensis* est en Uruguay un agent de diarrhée du voyageur, n'ayant pas de registre autochtone jusqu'à présent.

Bibliografía

1. **Hock JE, Cohen MB.** Traveler's diarrhea. Am Fam Physician 1993; 48(5): 793-800, 805-6.
2. **Kovanda JS.** Traveler's diarrhea: pathogenesis and manage-

- ment. Rev Med Liege 2000; 55(6): 492-99.
3. **Olsen W.** Parasitología animal. 2a.ed. Barcelona: Argos, 1990.
4. **Ortega Y, Sterling C, Gilman R, Cama V, Díaz F.** *Cyclospora* species a new protozoan pathogen of humans. N Engl J Med 1993; 328(18): 1308.
5. **Ortega Y, Gilman R, Sterling C.** A new coccidian parasite (Apicomplexa: Eimeriidae) from humans. J Parasitology 1994; 80(4): 625.
6. **Salvatella R, Eirale C, Sundberg F.** Primera notificación de *Cyclospora cayetanensis* en Uruguay, a partir de un caso de diarrea del viajero adquirido en el exterior. Rev Urug Pat Clínica 2000; 32: 9-12.
7. **Soave R, Johnson W.** *Cyclospora*: conquest of an emerging pathogen. Lancet 1995; 345(8951): 667.
8. **Clarke S, McIntyre M.** Human infection with *Cyclospora*. J Infect Dis 1994; 29(1): 112.
9. **Wittner M, Tanowitz H, Weiss L.** Parasitic infections in AIDS patients. Infect Dis Clin North Am 1993; 7(3): 569.
10. **Mannheimer S, Soave R.** Protozoal infections in patients with AIDS. Infect Dis Clin North Am 1994; 8(2): 483.
11. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Parasitic Disease.** Identification and Diagnosis of parasites of public health concern. Atlanta: CDC, 2000.
12. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Parasitic Disease.** *Cyclospora* infection. Information for health care providers. Atlanta: CDC, 1999.
13. **Herwaldt B, Ackers M, CWG.** An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. N Engl J Med 1997; 336(22): 1548-56.
14. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update.** Outbreaks of *Cyclospora cayetanensis* infections. United States and Canada, 1996. MMWR 1996; 45(28): 611.
15. **Rabold J, Hoge C, Shlim D, Kefford C, Rajah R, Echeverría P.** *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. Lancet 1994; 344(8933): 1360.
16. **Organización Panamericana de la Salud.** El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 17ª ed. Washington: OPS, 2001: 98-9.
17. **Instituto C. Malbrán.** Coproparasitología. Buenos Aires: Inst C Malbrán: 1993.
18. **Eberhard MD.** Laboratory diagnosis of *Cyclospora* infections. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 792-7.
19. **Ritchie LS.** An Ether Sedimentation Technique for routine Stool Examination. Bull US Army Med Dept 1948; 8: 326.
20. **Salvatella R, Eirale C.** Examen coproparasitario. Metodología y empleo. Revisión técnico metodológica Rev Med Uruguay 1996; 12(3): 215-25.
21. **Bonifacino R.** Diagnóstico de *Cryptosporidium sp.* Por la técnica de Ziehl Neelsen modificada. Rev Soc Urug Parasitol 1987; 1(1): 7-14.
22. **Orlandi PA, Lampel KA.** Extraction-Free, Filter-Based Template Preparation for Rapid and Sensitive PCR Detectin of Pathogenic Parasitic Protozoa. J Clin Microbiol 2000; 38(6): 2271-7.
23. **Sterling C, Ortega Y.** *Cyclospora*: an enigma worth unraveling. Emerg Infect Dis 1999; 5(1): 1-8.