



Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023

Miguel Dumas Marucci^a, Sebastián Genero^b , Juan I. Degiuseppe^c , Magali Pérez Garófalo^d , Juliana Perazzo^d

RESUMEN

Cryptosporidium spp. es un protozooario productor de diarrea. Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar formas clínicas graves y persistentes.

Se describen las características de pacientes con enfermedad de base asociada a inmunosupresión (EAI) con infección por *Cryptosporidium* spp. (IC) atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina entre los años 2018 y 2023. Se analizaron datos demográficos, EAI, características de la diarrea y coinfecciones. Se incluyeron 30 pacientes con EAI e IC. La mayoría registró trasplante de órgano sólido, neoplasia hematológica e inmunodeficiencia primaria. Dieciocho presentaron diarrea persistente al momento del diagnóstico. Seis pacientes registraron coinfecciones.

Se debe considerar la criptosporidiosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad diarreica aguda o persistente en niños con distintos tipos de EAI, como el trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas e inmunodeficiencias primarias.

Palabras clave: *Cryptosporidium*; trasplante de órganos; diarrea; huésped inmunocomprometido; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10271>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10271.eng>

Cómo citar: Dumas Marucci M, Genero S, Degiuseppe JI, Pérez Garófalo M, Perazzo J. Caracterización de pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con infecciones por *Cryptosporidium* spp. atendidos en un hospital pediátrico referencial de Argentina, 2018-2023. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(5):e202310271.

^a Residencia en Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Dirección de Epidemiología de la Provincia del Chaco, Resistencia, Argentina; ^c Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d Laboratorio de Parasitología, Área Laboratorio Central, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Miguel Dumas Marucci: miguel-dumas@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-11-2023

Aceptado: 22-2-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Cryptosporidium spp. es un protozooario entérico que causa principalmente enfermedad diarreica y se transmite a través de la vía fecal-oral.¹ Si bien los adultos sanos generalmente experimentan un cuadro leve y autolimitado que dura menos de 14 días, los niños y las personas con alteraciones del sistema inmunológico pueden desarrollar formas clínicas más graves y persistentes.²

La prevalencia en pacientes pediátricos sintomáticos varía en un amplio rango (del 1,7 % al 35,0 %);² es relativamente más alta en países en desarrollo.³ En los últimos años, se observó un aumento en los reportes de diarrea por IC en niños con EAI, tanto secundarias a infección por VIH como a otras causas.^{4,5} Sin embargo, en Argentina existen pocos estudios que describen esta problemática.^{6,7} Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue describir las características de niños con EAI con IC atendidos en un hospital pediátrico referencial en la Ciudad de Buenos Aires, entre los años 2018 y 2023.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Reporte de series de casos de niños con EAI con IC diagnosticados durante el período 1 de enero de 2018 al 30 de abril de 2023 en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Este establecimiento es un centro pediátrico de referencia a nivel nacional, de alta complejidad y acceso gratuito, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Además de la atención clínica general ambulatoria y de internación clínica, cuenta con áreas destinadas a neonatología, trasplantes y a la atención integral del paciente oncohematológico.

Se definió como IC a todo paciente con detección de ooquistes del parásito en coproparasitológicos conservados en solución de acetato de sodio-ácido acético-formalina, con posterior concentración por técnica de Ritchie y sedimentación espontánea. La técnica de tinción empleada fue auramina/rodamina con observación por microscopía de fluorescencia en 200X y confirmación de los resultados positivos por tinción de Ziehl-Neelsen.⁸

De aquellos pacientes que presentaron IC, se revisaron las historias clínicas electrónicas. Como datos, se extrajeron sexo y edad, enfermedad de base, tipo de atención médica, días de internación y duración de los episodios de diarrea, clasificados en agudas (hasta 14 días

de evolución) o persistentes (mayor a 14 días de evolución). Asimismo, se analizaron coinfecciones con otros agentes productores de diarrea de origen bacteriano, viral y parasitario mediante técnicas de cultivo y/o inmunocromatográficas a partir de muestras de materia fecal frescas.

Las variables cuantitativas se describieron a través de mediana y rango intercuartílico (p25-p75). Las variables cualitativas se resumieron mediante recuentos absolutos y fracciones. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la herramienta EPI INFO versión 7.2.5.0 y los gráficos se confeccionaron utilizando MS Office Excel 2013.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Docencia e Investigación de la institución (21 de septiembre de 2023). Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos.

RESULTADOS

Durante el período 1 de enero de 2018 al 30 de abril de 2023, se registraron 30 pacientes con EAI e IC. De estos, 19 eran varones y 11, mujeres. La mediana (p25-p75) de edad fue de 7 (3-11) años (*Tabla 1*).

En cuanto a las características del episodio diarreico, 18/30 presentaron diarrea persistente, mientras que 7/30 fueron estudiados por un cuadro de diarrea aguda y en los 5 casos restantes no se han encontrado datos acerca de esta variable (*Tabla 1*).

El estudio de coinfecciones reveló que, de los 30 pacientes analizados, en 6 se identificó al menos otro enteropatógeno. Los agentes detectados fueron *Giardia duodenalis* (n = 2), *Clostridioides difficile* (n = 1) y *Dientamoeba fragilis* (n = 1). En 2 de estos 6 pacientes, se encontró coinfección con más de un patógeno (*Giardia duodenalis* + *Dientamoeba fragilis* y *Clostridioides difficile* + *Blastocystis* sp.).

En relación con el tipo de EAI, 13/30 pacientes registraron trasplantes de órgano sólido (8 renales, 2 hepáticos, 2 cardíacos y 1 pulmonar), 8/30 presentaron algún tipo de neoplasia hematológica (3 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, 3 con leucemia mieloide aguda, 1 caso con linfoma de Burkitt y en 1 no se encontró este tipo de registro) y 4/30 registraron algún tipo de inmunodeficiencia primaria (3 pacientes presentaron síndrome de Wiskott-Aldrich y 1, síndrome de hiper-IgM). En menor

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los 30 pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión con diagnóstico de infección por *Cryptosporidium* spp. atendidos en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, período 2018-2023

Edad	
Mediana (p25-p75) (años)	7 (3-11)
Sexo	N
Varón	19
Mujer	11
Tipo de inmunosupresión	N
Trasplante de órgano sólido	13
Neoplasias hematológicas	8
Inmunodeficiencias primarias	4
Cromosomopatías (TCHP)	2
Tumor sólido	2
Infección por VIH	1
Presentación clínica de la diarrea	N
Diarrea aguda	7
Diarrea persistente	18
Sin especificar	5
Tipo de atención médica	N
Ambulatorio	5
Internado	25
Días de estadía (en pacientes internados)	
Mediana (p25-p75) (días)	17 (8-43)

N: número. TCHP: trasplante de células hematopoyéticas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

medida, en 2 pacientes se registró trasplante de células madre hematopoyéticas (TCHP) por tratamiento de alguna cromosomopatía; en otros 2, la presencia de un tumor sólido, y solo 1 paciente con IC presentó infección con VIH (Tabla 1).

Al momento de analizar el tipo de atención médica, 25/30 pacientes estaban internados al momento del diagnóstico de IC. Entre ellos, la mediana (p25-p75) de estadía fue de 17 (8-43) días. Se reportó un solo fallecimiento de un paciente con TCHP en el contexto de un cuadro de sepsis, luego de 29 días de internación, con múltiples comorbilidades.

Respecto de la distribución temporal de los casos, se observó un patrón heterogéneo durante el período de estudio. El año 2019 exhibió la mayor cantidad de casos (n = 13), seguido por el año 2018 (n = 9). Durante el año 2020, se identificaron 3 casos, al igual que los meses incluidos del año 2023. En el año 2022, se registraron 2 casos, mientras que no se detectaron casos en el año 2021 (Figura 1).

DISCUSIÓN

En este estudio, se analizaron aquellos pacientes con EAI con infección por *Cryptosporidium* spp. Aunque en nuestra serie de casos hemos observado mayor registro de

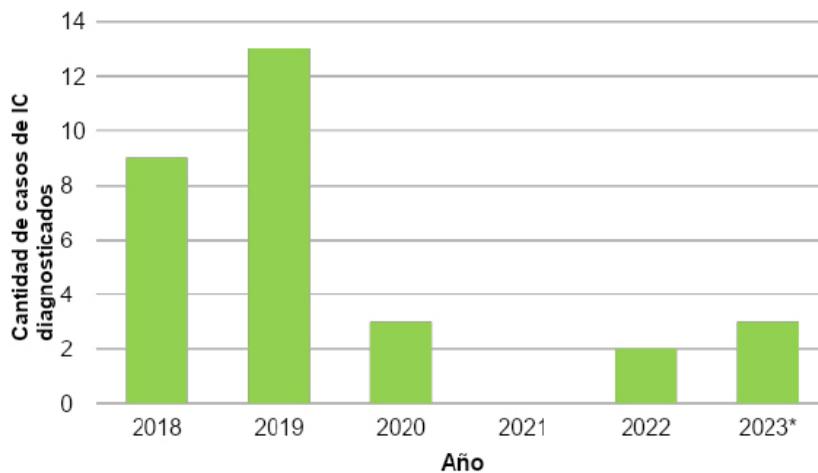
pacientes varones que mujeres, es importante destacar que estudios analíticos de IC en pediatría no han encontrado ninguna asociación significativa con el sexo.²

Respecto a las características de los episodios de diarrea, la mayoría de los pacientes con detección de ooquistes de *Cryptosporidium* spp. registraron diarreas persistentes al momento del diagnóstico. Estudios previos han documentado que los niños inmunodeficientes con IC tienen más riesgo de desarrollar diarreas graves y prolongadas.^{1,2}

Con relación a las coinfecciones, en 6 pacientes se identificó la presencia de otros enteropatógenos, principalmente de naturaleza parasitaria. Esto se puede deber a que los parásitos comparten un mismo nicho ecológico, diseminándose a nuevos hospederos a través del suelo, el agua y alimentos contaminados con heces.⁹

Respecto del perfil epidemiológico de pacientes con IC, si bien la mayor parte de los estudios han estado centrados en individuos adultos con infección por VIH,¹⁰ en los últimos años aumentaron las investigaciones en niños y adultos con diversas clases de inmunodeficiencias.¹¹ En nuestra serie de casos, del total de 30 pacientes con EAI, solamente en 1 se evidenció infección por VIH, mientras que 13

FIGURA 1. Distribución temporal de las infecciones por *Cryptosporidium* spp. en pacientes con enfermedades asociadas a inmunosupresión atendidos en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, período 2018-2023



IC: infección por *Cryptosporidium* spp.

* Los casos del año 2023 se contabilizaron hasta el 30 de abril.

presentaron un registro de trasplante de órgano sólido; el renal fue el más frecuente.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la técnica utilizada para la detección de *Cryptosporidium* spp. tiene baja sensibilidad analítica respecto de otras técnicas.^{12,13} En segundo lugar, en los casos analizados podrían existir factores de confusión debido a la misma patología de base, como la administración de terapias inmunosupresoras, las cuales pudieron haber influido en la evaluación de la presentación clínica de la diarrea y en el análisis del tipo de atención médica y cantidad de días de internación, debido a la complejidad multidimensional de las patologías de base de los pacientes.

A pesar de que los estudios descriptivos no permiten probar hipótesis de manera formal ni realizar inferencias causales o generalizaciones a poblaciones mayores, la descripción del perfil epidemiológico de estos casos resulta de utilidad como contribución al conocimiento local y agrega información a la literatura científica acerca de este evento poco explorado.

De cualquier manera, los resultados de esta serie de casos de pacientes pediátricos con diarrea por *Cryptosporidium* spp. demostraron un predominio de pacientes con trasplante de órgano sólido. En un contexto en el que se observa progresivamente un aumento en la cantidad de pacientes trasplantados y una disminución en las infecciones por VIH no controladas en pediatría a

nivel mundial,¹⁴ ante la presencia de un episodio de diarrea aguda o persistente, se considera necesario tener en cuenta este agente en el diagnóstico diferencial, ya que la criptosporidiosis representa un desafío en el abordaje terapéutico en el paciente inmunosuprimido.

CONCLUSIONES

Este estudio remarca la necesidad de considerar la criptosporidiosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad diarreica aguda o persistente en niños con EAI no solo secundarias a infección por VIH, sino también en el contexto de otras condiciones como el trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas e inmunodeficiencias primarias. ■

REFERENCIAS

1. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. *Cryptosporidium* Pathogenicity and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):115-34.
2. Dabas A, Shah D, Bhatnagar S, Lodha R. Epidemiology of *Cryptosporidium* in Pediatric Diarrheal Illnesses. *Indian Pediatr.* 2017;54(4):299-309.
3. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):85-94.
4. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):909-48.
5. Costa D, Razakandrainibe R, Sautour M, Valot S, et al. Human cryptosporidiosis in immunodeficient patients in

- France (2015-2017). *Exp Parasitol*. 2018;192:108-12.
6. Saredi N, Bava J. Cryptosporidiosis in pediatric patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40(3):197-200.
 7. Barboni G, Candi M, Villacé MI, Leonardelli A, et al. Criptosporidiosis intestinal en niños con HIV/Sida. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):213-8.
 8. Hanscheid T, Cristino JM, Salgado MJ. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):47-50.
 9. Juárez MM, Rajal VB. Parasitosis intestinales en Argentina: principales agentes causales encontrados en la población y en el ambiente. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(3):191-204.
 10. Putignani L, Menichella D. Global distribution, public health and clinical impact of the protozoan pathogen cryptosporidium. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010:753512.
 11. Thabet C, Sherazi A, Cowan J. Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis in HIV-negative immunocompromised patients: A single-centre study, Ottawa, Ontario, Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(4):239-44.
 12. Jafari R, Maghsood AH, Safari M, Latifi M, et al. Comparison of Fecal Antigen Detection Using Enzyme Linked Immunosorbent Assay with the Auramine Phenol Staining Method for Diagnosis of Human Cryptosporidiosis. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(2):e16470.
 13. Ghaffari S, Kalantari N. Recognition of Cryptosporidium oocysts in fresh and old stool samples: comparison of four techniques. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(Suppl 2):S570-4.
 14. Tomczak E, McDougal AN, White AC Jr. Resolution of Cryptosporidiosis in Transplant Recipients: Review of the Literature and Presentation of a Renal Transplant Patient Treated With Nitazoxanide, Azithromycin, and Rifaximin. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9(1):ofab610.