

INFECCIÓN POR *CRYPTOSPORIDIUM* SPP. EN PEDIATRÍA

CARLOS ALBERTO VELASCO BENÍTEZ M.D.¹

RESUMEN

La criptosporidiosis tiene tres principales escenarios epidemiológicos: esporádico, crónico, y en diarrea y desnutrición (DNT) en niños jóvenes en países en vía de desarrollo. Su prevalencia a nivel mundial está entre un 0 y 41%. Los estudios recientes epidemiológicos moleculares de alta resolución de la criptosporidiosis ha ayudado a los investigadores a entender mucho mejor su transmisión en humanos; y hay evidencia que sus manifestaciones clínicas, están de acuerdo con las especies y subtipos del *Cryptosporidium*. Las manifestaciones clínicas son variables, y su severidad depende de factores del huésped, como la competencia inmunitaria, la edad y el estado nutricional; del agente y del medio ambiente, ya que los ooquistes mantienen su infectividad durante un tiempo relativamente largo. Los factores de riesgo para adquirir criptosporidiosis pueden ser ambientales, clínicos, bioquímicos, sociodemográficos, entre otros. Su diagnóstico puede ser tan sencillo como por microscopía de luz y tan sofisticado como identificación molecular. En los últimos 20 años, los esfuerzos se han direccionado hacia el desarrollo de agentes terapéuticos efectivos y terapias medicamentosas para la criptosporidiosis humana, particularmente en pacientes con avanzado inmunocompromiso por infección por VIH/SIDA. El objetivo del presente trabajo es revisar la prevalencia, taxonomía, manifestaciones clínicas,

factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de la infección por *C. spp* en niños.

Palabras clave: *Cryptosporidium* spp., Niños

SUMMARY

The criptosporidiosis has three main scenes epidemiologists: sporadic, chronic, and in diarrhea and undernourishment (UNT) in young children in countries in developing. Its prevalence at world-wide level it is between a 0 and 41%. The recent studies molecular epidemiologists of hi resolution of the criptosporidiosis have helped the investigators to understand their transmission in humans far better; and there is evidence that their clinical manifestations, are in agreement with the species and subtypes of the *Cryptosporidium*. The clinical manifestations are variable, and its severity depends on factors of the guest, like the immune competition, the age and the nutritional status; of the agent and environment, since oocyst maintains their infectivity during a relatively long time. The risk factors to acquire criptosporidiosis can be environmental, clinical, biochemical, sociodemographics, among others. Its diagnosis can be as simple as by microscopy of light and so falsified as molecular identification. In the last 20 years, the efforts have directioned towards the development of effective therapeutic agents and drugs therapies for the human criptosporidiosis, particularly in patients with advanced immunocompetence by infection by HIV/AIDS. The objective of the present work is to review the clinical prevalence, taxonomy, manifestations, factors of risk, diagnosis and treatment of the infection by *C. spp* in children.

Key words: *Cryptosporidium* spp., Children

¹MD. Pediatra. Gastroenterólogo y nutriólogo. Especialista en Docencia Universitaria. Candidato a Maestría en Epidemiología. Profesor Titular. Director Grupo de Investigación GASTROHNUP. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2009

Aceptado para publicación: octubre 15, 2009

INTRODUCCIÓN

La literatura implica a la criptosporidiosis como parásito protozooario en tres principales escenarios epidemiológicos: (1) esporádico, a menudo relacionado con el agua, brotes de diarrea autolimitada en personas sanas; (2) crónico, con enfermedad que pone en peligro la vida en pacientes inmunocomprometidos, principalmente con VIH/SIDA; y (3) diarrea y desnutrición (DNT) en niños jóvenes en países en vía de desarrollo¹. Con relación a la dosis infectante, hay que tener en cuenta que una baja dosis infectante es requerida, alrededor de 10 a 100 ooquistes, teniendo en cuenta que en un ambiente húmedo los ooquistes pueden mantenerse viables durante 2 a 6 meses², y unido a ello, la persistencia en la eliminación de ooquistes por períodos prolongados, incluso luego de la mejoría clínica (rango entre 3 y 48 días)³.

PREVALENCIA

En la tabla 1 se observan las prevalencias, y características de niños de algunos países a nivel

mundial como Chile, Cuba, Australia, Venezuela, México y Malawi⁴⁻⁹.

TAXONOMÍA

Los estudios recientes epidemiológicos moleculares de alta resolución de la criptosporidiosis ha ayudado a los investigadores a entender mucho mejor su transmisión en humanos; y hay evidencia que sus manifestaciones clínicas, están de acuerdo con las especies y subtipos del *Cryptosporidium*¹⁰. Se indica que aproximadamente 97% de las infecciones por *Cryptosporidium* son debidas a genotipos de *C. parvum* y que en pacientes con infección por VIH/SIDA, el 52,3% son genotipo 2¹¹. El *C. parvum* es el mayor causante de criptosporidiosis en humanos: tipo 1 en el 38%, tipo 2, en el 59% e infección mixta en el 1%. En un estudio molecular de 4 niños tailandeses con diarrea crónica e infección por VIH/SIDA, se encontraron solamente especies zoonóticas, como *C. meleagridis* y *C. muris*, esto explicado probablemente, en que la exposición a reservorios animales entre niños puede ser mas común que en adultos¹². Según Das et al., al caracterizar

Tabla 1

Autor	País	Prevalencia	Características	N
Araya et al. ⁴	Chile	1.5% 3.2% 3.6% 1.4%	Lactantes eutróficos con EDA Lactantes eutróficos con EDP Lactantes DNT con EDA < 16 años	132 63 26 516
Núñez et al. ⁵	Cuba	3.2% 8.9% 2.7% 0%	< 1 año Preescolares > 5 años	401
Burgner et al. ⁶	Australia	0% 13%	Oncológicos No oncológicos	173 60
Chacin et al. ⁷	Venezuela	11.2% 6%	Diarrea Sin diarrea	310 150
Sánchez et al. ⁸	México	41%	Diarrea	200
Morse et al. ⁹	Malawi	5.9%	Diarrea	848

molecularmente 40 muestras positivas para *C. spp* en niños de la India, 35 fueron positivas para *C. hominis*, 4 para *C. parvum*, y 1 para *C. felis*, lo que les sugiere, que la criptosporidiosis en esta región es causada principalmente por transmisión antroponótica¹³. Sin embargo, Sualiman et al., en niños del Kuwait, describe en el 94% de ellos, *C. parvum*, en el 5% *C. hominis* y en el 1% tanto *C. parvum* como *C. hominis*, lo que hace pensar que la criptosporidiosis en niños del Kuwait difiere significativamente de otros países tropicales¹⁴. Glaeser et al., en niños suecos inmunocompetentes con diarrea, describen una prevalencia del 5,5% para *Cryptosporidium*, la cual se incrementó significativamente con la edad, además de ser por transmisión antroponótica, pues el *Cryptosporidium hominis* se identificó en la mayoría de estos niños con historia de haber viajado recientemente¹⁵. Xiao et al. en 132 muestras de heces de 80 niños peruanos, identificaron 5 tipos de *Cryptosporidium*: *C. parvum* humano, *C. parvum* bovino, *C. parvum* perro, *C. meleagridis* y *C. felis*, de los cuales, en el 29% de los 85 episodios infecciosos estaban asociados a diarrea, sin encontrar diferencias significativas en edad, nutricional antropométrico, o duración de la diarrea, al comparar el genotipo humano y el zoonótico, siendo la duración de la presencia de los quistes más prolongada en el genotipo humano que en el zoonótico ($p=0.004$)¹⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien es cierto que la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), ha disminuido la incidencia de criptosporidiosis entre personas VIH positivas, no hay datos que sugieran que la incidencia a la exposición se ha reducido^{12, 17}. Su severidad depende de varios factores: del huésped, como la competencia inmunitaria (infecciones concurrentes, inmunosupresión), la edad y el estado nutricional (DNT); del agente (genotipo) y del medio ambiente (número de parásitos causantes de la infección), ya que los ooquistes mantienen su infectividad durante un tiempo relativamente largo¹⁸.

En casos poco frecuentes, los pacientes con SIDA padecen criptosporidiosis pulmonar, colecistitis acalculosa e incluso pancreatitis². Las manifestaciones clínicas están asociadas con el genotipo y subtipos de *Cryptosporidium* spp.: *C. hominis* está asociado con diarrea, náuseas, vómito, malestar general e incremento en la intensidad y duración de la excreción de ooquistes y el *C. parvum*, *C. meleagridis*, *C. canis*, y *C. felis* están asociados con diarrea solamente. Los subtipos *C. hominis* Ia, Ib, Id, y Ie están asociados con diarrea. El subtipo Ib está asociado con náuseas, vómito y malestar general¹⁹. Miller et al., en niños mexicanos, reportan una prevalencia para *C. parvum* del 9.4% en el área rural y del 29,6% del área urbana basada en el hospital, siendo los niños del área urbana quienes presentaban diarrea y distensión abdominal ($p=0.043$), y los niños del área rural, con diarrea acuosa ($p=0.013$), explicando parcialmente la mayor prevalencia en la zona urbana que en la rural, como consecuencia de la mayor prevalencia de DNT encontrada en la población urbana²⁰. Según Ajampur et al., en niños con diarrea del sur de la India, de los 1949 episodios diarreicos tamizados, uno o más agentes fueron detectados en 591 episodios: el *Cryptosporidium* spp. solo estuvo en el 7,6% de los episodios, siendo las especies de *Cryptosporidium* más frecuentemente identificadas, el *C. hominis* en el 81%, seguidos del *C. parvum* en el 12,1% y del *C. felis* en el 5,2%. Los subgenotipos de los 47 *C. hominis*-positivos al locus *Cpgp40/15* demostraron que el subgenotipo Ia fue el más común en el 74,5%, seguido por el Id en el 17%, el Ie en el 6,4%, y el Ib en el 1,7%. Los subgenotipos del *C. parvum* revelaron que todos eran Ic. No hubo diferencias significativas entre las características demográficas (edad, género, orden al nacer, educación maternal, ocupación paterna), y clínicas (estado nutricional según peso y talla para la edad, vómito, fiebre, hospitalización) y los niños infectados por *C. hominis* u otras especies, o entre el subgenotipo Ia y otros subtipos. Sin embargo, los niños infectados por *C. hominis* tuvieron una mayor severidad de la diarrea ($p<0.05$). Hubo además, una tendencia hacia la

prolongación en la duración de la diarrea, en niños infectados por *C. hominis* ($p < 0.09$) que en los infectados por otras especies²¹. En el estudio de Cegielski et al., en 114 niños de Tanzania, 55 con diarrea aguda (edad promedio, 13,5 meses; rango, 3–108 meses; 55% masculinos), y 59 niños con diarrea crónica (edad promedio, 21 meses; rango 15–51 meses; 47% masculinos), se encontró que en los niños con diarrea aguda, siete (13%) tenían *Cryptosporidium*. Estos niños, (edad promedio, 9 meses) tendieron a ser más jóvenes que los niños sin criptosporidiosis (edad promedio, 16 meses; $p = 0.04$). Las manifestaciones gastrointestinales difirieron entre los grupos. Todos los niños con criptosporidiosis, vs. 20 de 48 niños sin criptosporidiosis, presentaron vómito ($p = 0.004$). Similarmente, la deshidratación severa fue más frecuente entre los niños con criptosporidiosis (4 de 7) que entre los niños sin tal infección (9 de 48; $p = 0.05$). No hubo asociaciones significativas entre animales domésticos, niños gateadores o bipedestados, o el tipo o localización del baño o agua. Todos los siete casos de criptosporidiosis comprometían niños desnutridos, y el uso de leche materna, no parece proteger contra estos parásitos, la DNT o la muerte. La estancia hospitalaria, fue significativamente mayor en el grupo con criptosporidiosis (promedio, 10 días; rango, 2–18 días). Y en el caso de los niños con diarrea crónica, estos 59 niños incluyeron 5 (9%) con criptosporidiosis. El estado nutricional estaba bastante comprometido. La mortalidad fue más elevada que en el grupo con diarrea aguda. En conclusión, en este estudio, clínicamente, los hallazgos distintivos fueron el vómito y la deshidratación entre los niños con diarrea aguda quienes presentaban criptosporidiosis. En adición, estos niños fueron hospitalizados más de dos veces que el grupo complementario, esbozando la severidad potencial de la criptosporidiosis. El *Cryptosporidium* es un importante patógeno en niños con diarrea aguda o crónica, y no está solo confinado a niños infectados con VIH y está asociada con DNT²². Agnew et al., demuestran que en niños menores de 1 año de edad quienes han presentado

un episodio de criptosporidiosis sintomático tienen una subsecuente asociación con brotes de enfermedad diarreica aguda²³. Newman et al., de un total de 1476 episodios de diarrea, (5,25 episodios/niño-año), identificaron *Cryptosporidium* en el 7.4%, mas frecuentemente en niños con diarrea persistente que en aguda o sin diarrea ($p < 0.001$), con un mayor riesgo en niños con bajo peso al nacer y quienes viven en subdivisiones densamente pobladas, sin asociación con copatógenos, siendo frecuentes las recurrencias y recaídas²⁴.

FACTORES DE RIESGO

Es claro, que la permeabilidad intestinal incrementada, es un componente significativo y reversible del daño mucoso causado por infección en lactantes con *Cryptosporidium*²⁷. En la tabla 2, se describen el país, los factores de riesgo asociados a infección por *Cryptosporidium* y el número de niños estudiados^{25,26,28-38}.

DIAGNÓSTICO

El *C. parvum* debe ser específicamente investigado por inmunofluorescencia²⁸, como una prueba de tamizaje, y las muestras positivas deben ser confirmadas por coloración de Giemsa y finalmente por Ziehl Neelsen modificado o auramina. Para confirmar la infección por *Cryptosporidium*, las muestras fecales son a menudo examinadas por microscopía de luz por medio de la técnica de Ziehl Neelsen modificada que consiste en colocar la muestra de materia fecal en fresco, mezclarla con formalina o con métodos de concentración, siendo considerado un resultado positivo cuando el bacteriólogo visualiza ooquistes teñidos con rojo brillante, y el resto del material se tiñe con azul orojo opaco³⁹ (Figura 1). Para estudios epidemiológicos, muchos médicos desconocen la criptosporidiosis⁴¹, y es así que la mayoría de laboratorios examina las heces específicamente para *Cryptosporidium* solamente por requerimiento médico⁴², de allí que la criptosporidiosis es generalmente subdiagnosticada;

Tabla 2
Factores de riesgo para *Cryptosporidium* spp. en niños

Autor	País	Factores de riesgo	Características	N
Solórzano et al. ²⁵	México	Número de habitantes de la vivienda (p=0.005)	1-15 años 65% niñas 53,8% DNT 7,5% <i>C. parvum</i>	132
Hamedi et al. ²⁶	Irán	Diarrea prolongada Bajo peso	6 meses - 7 años 7% <i>Cryptosporidium</i>	245
Stazzone et al. ²⁸	Egipto	Giardia (p<0.001)	Diarrea	81
Iqbal et al. ²⁹	Pakistan	19-24 meses de edad (p=0,001)	< 3 años 10,3% <i>C. parvum</i>	475
Iqbal et al. ³⁰	Pakistán	> 2 años Variación estacional	3 meses – 13 años	3549
Al-Hindi et al. ³¹	Palestina	Niñas (p=0.03) Años de educación paterna Variación estacional Diarrea Pérdida de peso Antecedente de estreñimiento	14,9 - 16,3% <i>Cryptosporidium</i>	416
Bern et al. ³²	Perú	Estaciones calientes Casas sin letrina o baño	0,22 episodios de criptosporidiosis/año	533
Cabral et al. ³³	Brasil	< 2 años (p=0,0001) Niños (p=0.01) Atención en guardería Contacto con niños con diarrea No agua potable Estación lluviosa Distancia a la toma del agua	18,7% <i>C. parvum</i>	445
Nchito et al. ³⁴	Zambia	Variación temporal y geográfica Leche materna	18% <i>Cryptosporidium</i>	222
Enriquez et al. ³⁵	México	Meses de lluvia < 1 año DNT Sin leche materna	6.4% <i>Cryptosporidium</i> < 5 años con EDA	403
Gatei et al. ³⁶	Kenya	Diarrea persistente Distensión abdominal Vómito	< 5 años 4% <i>Cryptosporidium</i>	4899
Cicirello et al. ³⁷	Milwaukee	Agua contaminada Enfermedad subsecuente > 1 año de edad	23% <i>Cryptosporidium</i>	209
Kirkpatrick et al. ³⁸	Haiti	DNT (p<0.03) Déficit vitamina A (p<0.04) No leche materna (p<0.04)	< 18 meses de edad	52

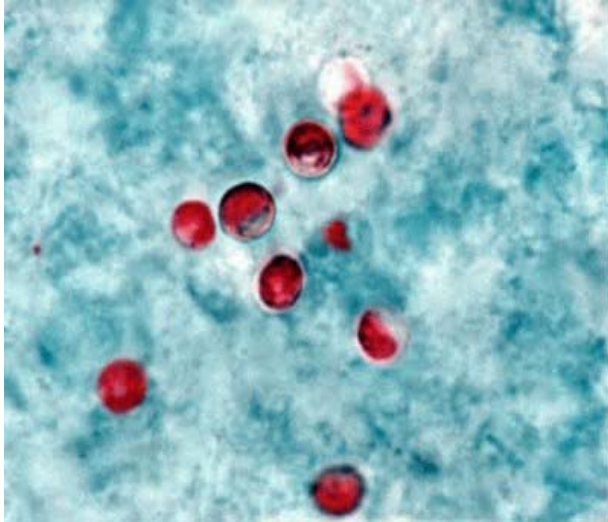


Figura 1. *Cryptosporidium spp.* teñido por la técnica de Zielh Neelsen modificado y visualizado a la microscopia de luz

a pesar que una encuesta encontró que las personas tienen percepción de la criptosporidiosis de una manera esporádica en el 83%, siendo ello por tomar agua contaminada potable o de la piscina, por contaminación desde los niños, y por contaminación de los alimentos⁴³. El método de preferencia consiste en concentrar los microorganismos en muestras de heces por técnica de flotación o esporulación⁴⁴ y después identificarlos por microscopia de contraste de fase o métodos de tinción. Igualmente se han detectado antígenos circulantes en suero mediante técnicas de ELISA^{22,45}. Luego de examinar especímenes clínicos humanos de 45 pacientes con sospecha o presentar criptosporidiosis, por secciones de biopsia de tejido, preparaciones fecales, y coloraciones permanentes por 15 diferentes métodos (microscopia de luz y de fase contraste, flotación de azúcar de Sheather, técnicas de concentración con formalina, hidróxido de potasio al 10%, tricromo Giemsa, Schiff ácido periódico, Schiff ácido periódico modificado, methenammina plata, acridina naranja, auramina-rhodamina, ácido resistente Kinyoun, Carbolfuccina Ziehl-Neelsen, y un procedimiento ácido resistente modificado) se concluyó que la coloración de carbolfuccina Ziehl-Neelsen modificada preservada en formalina al 10% es la

recomendada para la recuperación e identificación del *Cryptosporidium*³⁹. En 25 niños entre 1 y 16 años con inmunodeficiencias primarias, la PCR ofrece mucha mayor sensibilidad diagnóstica que la microscopía de luz convencional para el diagnóstico de *Cryptosporidium*⁴⁶. A pesar de que actualmente existen métodos como el inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales y la reacción en cadena de polimerasa, que comparados con la técnica de fijación en ácido modificadas, tienen una sensibilidad mayor (93% vs 77%), con desventajas como su mayor costo, y el requerir equipo especial para su realización; la técnica de Kinyoun, se elige considerando que el método no es complicado, es rápido y confiable si su procesamiento es adecuado, además que a pesar de contar con otros recursos, el 77% de los laboratorios en Estados Unidos, realizan la búsqueda de oocistos de *C. parvum* con técnicas de fijación en ácido modificadas²⁵.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la criptosporidiosis intestinal podría explicarse mediante un efecto complejo mediado por un transporte epitelial alterado y efectos sobre los elementos de la submucosa intestinal². En individuos VIH positivos, las células T CD4+ son necesarias para prevenir el establecimiento de la infección, y el IFN-alfa y las células T CD4+ T pueden también limitar la duración las manifestaciones clínicas de la infección. En individuos expuestos a infecciones por *Cryptosporidium*, ha sido posible de mostrar el papel importante del IFN-alfa tanto en la inmunidad mediada adquirida e innata por células. La severidad de la criptosporidiosis ha sido también asociada con la inhabilidad de producir IFN-alfa⁴⁷.

RESPUESTA INMUNE

Hallazgos recientes confirman la participación del sistema inmune mucosal en general y el sistema inmune intestinal en particular, lugar de mayor replicación viral, persistencia y pérdida de LTCD4+

en individuos infectados por VIH². Así, durante la infección coccidia del intestino, la respuesta de células T del huésped resulta en la producción de citocinas proinflamatorias en la mucosa, siendo ello, probablemente un factor significativo en el mecanismo de la patogénesis⁴⁸.

TRATAMIENTO

En los últimos 20 años, los esfuerzos se han direccionado hacia el desarrollo de agentes terapéuticos efectivos y terapias medicamentosas para la criptosporidiosis humana, particularmente en pacientes con avanzado inmunocompromiso por infección por VIH/SIDA⁴⁹. Los avances en la terapia retroviral altamente activa (HAART), ha reducido la incidencia de enfermedad en pacientes VIH positivos y su modo de acción es probablemente multifactorial, afectando tanto la carga viral como parasitaria⁵⁰. La rehidratación oral o intravenosa, con o sin nutrición parenteral, generalmente es suficiente. La nitazoxanida, quimioterápico utilizado en el tratamiento de la criptosporidiosis intestinal, muestra eficacia en estudios realizados en pacientes con SIDA y recuentos de CD4 mayores de 50/mm². No ha sido reportado la inhibición de las enzimas del citocromo P450 como tampoco interacciones con medicamentos⁵¹. En un estudio aleatorizado en 100 niños con infección por VIH/SIDA y diarrea, quienes recibieron 100 mg/día vía oral por 3 días de nitazoxanida, cuya mortalidad fue del 18% en 8 días en el grupo placebo, se demostró la resolución de la diarrea, la erradicación parasitológica y la mortalidad en los niños VIH seronegativos más no en los niños VIH seropositivos⁵².

Referencias

1. Mor SM, Tzipori S. Cryptosporidiosis in Children in Sub-Saharan Africa: A Lingering Challenge. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 915–921
2. De la Parte-Pérez MA, Bruzualb E, Britob A, Hurtado MP. *Cryptosporidium* spp. y Criptosporidiosis. *Rev Soc Ven Microbiol* 2005; 25: 6-14
3. Tassara R, Weitz JC, Atias A. Evolución de la eliminación de ooquistes de *Cryptosporidium* sp. en las heces de niños con síndrome diarreico. *Rev Chil Pediatr* 1994; 65: 7-

- 10
4. Araya M, Espinoza J, Pacheco I, Altieri AM, Brunser O. Cryptosporidiosis: estudios en niños de comunidades de nivel socioeconómico bajo. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 262-267
5. Núñez FA, González OM, Bravo JR, Escobedo AA, González I. Parasitosis intestinales en niños ingresados en el Hospital Universitario Pediátrico del Cerro, La Habana, Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 2003; 55: 19-26
6. Burgner D, Pikos N, Eagles G, McCarthy A, Stevens M. Epidemiology of *Cryptosporidium parvum* in symptomatic paediatric oncology patients. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 300-302
7. Chacin-Bonilla L, Bonilla MC, Soto-Torres L. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Zulia state, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 365-369
8. Sánchez-Vega JT, Tay-Zavala J, Aguilar-Chiu A. Cryptosporidiosis and other intestinal protozoan infections in children less than one year of age in Mexico City. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 1095–1098
9. Morse TD, Nichols RAB, Grimason AM, Campbell BM, Temb KC, Smith HV. Incidence of cryptosporidiosis species in paediatric patients in Malawi. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1307–1315
10. Xiaoa L, Ryan UM. Cryptosporidiosis: an update in molecular epidemiology. *Curr Op Infect Dis* 2004; 17: 483–490
11. Sunnotel O, Lowery CJ, Moore JE. *Cryptosporidium*. *Letters in Applied Microbiology* 2006; 43: 7–16
12. Tiangtip R, Jongwutiwes S. Molecular analysis of *Cryptosporidium* species isolated from HIV-infected patients in Thailand. *Tropical Medicine and International Health* 2001; 7: 357–364
13. Das P, Roy SS, MitraDhar K, et al. Molecular Characterization of *Cryptosporidium* spp. from Children in Kolkata, India. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4246–4249
14. Sulaiman IM, Hira PR, Zhou L, et al. Unique Endemicity of *Cryptosporidium* in Children in Kuwait. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2805–2809
15. Glaeser C, Grimm F, Mathis A, Weber R, Nadal D, Deplazes P. Detection and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. Isolated from diarrheic children in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 359-360
16. Xiao L, Bern C, Limor J, et al. Identification of five types of *Cryptosporidium* parasites in children in Lima, Peru. *J Infect Dis* 2001; 183: 492-497
17. Chappella CL, Okhuysen PC. Cryptosporidiosis. *Curr Op Infect Dis* 2002; 15: 523-527
18. Weir E. The cryptic nature of cryptosporidiosis. *Can Med Ass J* 2001; 164: 1743
19. Cama VA, Bern C, Roberts J. *Cryptosporidium* Species and Subtypes and Clinical Manifestations in Children, Peru. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1567-1574
20. Miller K, Duran-Pinales C, Cruz-Lopez A, Morales-Lechuga L, Taren D, Enriquez FJ. *Cryptosporidium parvum* in children with diarrhea in Mexico. *Am J Trop Med Hvg* 1994; 51: 322-325
21. Ajjampur SSR, Gladstone BP, Selvapandian D, Muliylil JP, Ward H, Kang G. Molecular and Spatial Epidemiology of *Cryptosporidium* in Children in a Semiurban Community in South India. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 915–920
22. Cegielski JP, Ortega YR, McKee S, Madden JF, Gaido L, Schwartz DA, et al. *Cryptosporidium*, Enterocytozoon, and Cyclospora Infections in Pediatric and Adult Patients with Diarrhea in Tanzania. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 314–321
23. Agnew DG, Lima AAM, Newman RD, et al. Cryptosporidiosis in Northeastern Brazilian Children: Association with

- Increased Diarrhea Morbidity. *J Infect Dis* 1998; 177: 754–760
24. Newman RD, Sears CL, Moore SR, et al. Longitudinal Study of *Cryptosporidium* Infection in Children in Northeastern Brazil. *J Infect Dis* 1999; 180: 167–175
 25. Solórzano-Santos F, Penagos-Paniagua M, Meneses-Esquivel R, et al. Infección por *Cryptosporidium parvum* en niños desnutridos y no desnutridos sin diarrea en una población rural mexicana. *Revista de Investigación Clínica* 2000; 52: 625-631
 26. Hamed Y, Safa O, Haidari M. *Cryptosporidium* infection in diarrheic children in Southeastern Iran. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 86-88
 27. Zhang Y, Lee B, Thompson M, et al. Lactulose–Mannitol Intestinal Permeability Test in Children With Diarrhea Caused by Rotavirus and *Cryptosporidium*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 16-21
 28. Stazzone AM, Slaats S, Mortagy A, et al. Frequency of Giardia and *Cryptosporidium* infections in Egyptian children as determined by conventional and immunofluorescence methods. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1044-1046
 29. Iqbal J, Munir MA, Khan MA. *Cryptosporidium* infection in young children with diarrhea in Rawalpindi, Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 868–870
 30. Iqbal J, Hira PR, Al-Ali R, Philip R. Cryptosporidiosis in Kuwaiti children: seasonality and endemicity. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 261-266
 31. Al-Hindi AI, Elmanama AA, Elnabris KJA. Cryptosporidiosis among children attending Al-Nasser Pediatric Hospital, Gaza, Palestine. *Turk J Med Sci* 2007; 37: 367-372
 32. Bern C, Ortega Y, Ckeckley W, et al. Epidemiologic differences between cyclosporiasis and cryptosporidiosis in Peruvian children. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 581-585
 33. Cabral MG, Atwill ER, Passos A, Almeida S, García-Zapata MT. Intra-familial and extra-familial risk factors associated with *Cryptosporidium parvum* infection among children hospitalized for diarrhea in Goiania, Goias, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 787–793
 34. Nchito M, Kelly P, Sianongo S. Cryptosporidiosis in urban zambian children: an analysis of risk factors. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 435–437
 35. Enriquez FJ, Avila CR, Santos JI, Tanaka-Judo J, Vallejo O, Sterling CR. *Cryptosporidium* infections in mexican children: clinical, nutritional, enteropathogenic, and diagnostic evaluations. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 254-257
 36. Gatei W, Wamae CN, Mbae C, et al. Cryptosporidiosis: prevalence, genotype analysis, and symptoms associated with infections in children in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 78–82
 37. Cicirello HG, Kehl KS, Addiss DG, et al. Cryptosporidiosis in children during a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin: clinical, laboratory and epidemiologic findings. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 53-60
 38. Kirkpatrick BD, Daniels MM, Jean SS, et al. Cryptosporidiosis Stimulates an Inflammatory Intestinal Response in Malnourished Haitian Children. *J Infect Dis* 2002; 186: 94–101
 39. García LS, Bruckner DA, Brewer TC, Shimizu RY. Techniques for the Recovery and Identification of *Cryptosporidium* Oocysts from Stool Specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 185-190
 40. Weber R, Bryan RT, Bishop ES, Wahlquist SP, Sullivan JJ, Juranek DD. Threshold of Detection of *Cryptosporidium* Oocysts in Human Stool Specimens: Evidence for Low Sensitivity of Current Diagnostic Methods. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1323-1327
 41. Morin CA, Roberts CL, Mshar PA, Addiss DG, Hadler JL. What do physicians know about cryptosporidiosis? A survey of Connecticut physicians. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1017-1022
 42. Roberts CL, Morin C, Addiss DG, Wahlquist SP, Mshar PA, Hadler JL. Factors influencing *Cryptosporidium* testing in Connecticut. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2292-2293
 43. Doria MF, Abubakar I, Syed Q, Hughes S, Hunter PR. Perceived causes of sporadic cryptosporidiosis and their relation to sources of information. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 745–750
 44. Huiza A, Espinoza Y, Rojas R. Detección de coccidios en niños asintomáticos mediante esporulación de muestras fecales. *An Fac Med Lima* 2004; 65: 239-242
 45. CDC Division of Parasitic Diseases. Cryptosporidiosis (*Cryptosporidium* spp.)-A CDC review. *J Environmental Health* 2004; 67: 52
 46. Mclauchlin J, Amar CFL, Pedraza-Díaz S, Mieli-Vergani G, Hadzic N, Davies G. Polymerase chain reaction-based diagnosis of infection with *Cryptosporidium* in children with primary immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 329–334
 47. Gomez MA, Pozio E. Humoral and Cellular Immunity Against *Cryptosporidium* Infection. *Curr Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2002; 2: 291-301
 48. McDonald V. Host cell-mediated responses to infection with *Cryptosporidium*. *Parasite Immunol* 2000; 22: 597-604
 49. Hicks P, Zwiener RJ, Squires J, Savell V. Azithromycin therapy for *Cryptosporidium parvum* infection in four children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129: 297-300
 50. Smitha HV, Corcoran GD. New drugs and treatment for cryptosporidiosis. *Curr Op Infect Dis* 2004; 17: 557–564
 51. Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: A Review of its Use in the Treatment of Gastrointestinal Infections. *Drugs* 2007; 67: 1947-1967
 52. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Mulwazi E, Sianongo S, Changwe F, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1375–1380