

## UNA MIRADA ACTUAL SOBRE *Cyclospora* spp. Y CICLOSPOROSIS

Gilberto Bastidas Pacheco<sup>1</sup>  
María Laura Antoima<sup>2</sup>  
Daniel Bastidas Delgado<sup>3</sup>  
María Rosales Delgado<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La ciclosporiasis es una enfermedad emergente caracterizada por producir cuadros clínicos de gastroenteritis en humanos luego de la ingesta de agua o de alimentos contaminados, siendo más severa en niños e inmunosuprimidos; es ocasionada por el coccidio *Cyclospora cayetanensis* cuyo cuerpo de conocimiento está en pleno proceso de construcción. **Objetivo:** Recopilar y presentar en forma comprimida lo hallado hasta ahora sobre la biología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y comportamiento epidemiológico de *C. cayetanensis*. **Metodología:** Se trató de un estudio documental con base en la revisión minuciosa de la literatura científica mundial. **Resultado y conclusión:** Se ofrece a los profesionales de la salud e instituciones sanitarias oficiales, herramientas teóricas necesarias para el control de la parasitosis.

**Palabras clave:** coccidio, *Cyclospora*, gastroenteritis, diarrea.

### A CURRENT LOOK AT *Cyclospora* spp. AND CYCLOSPORIASIS

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cyclosporiasis is an emergent disease characterized by producing clinical profiles of gastroenteritis in humans after the intake of water or contaminated food, and it is more severe in children and immunosuppressed patients. It is caused by the coccidia *Cyclospora cayetanensis*, whose body of knowledge is in the process of construction. **Objective:** To compile and show in compressed form what has been found so far on the biology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and epidemiological behavior of *C. cayetanensis*. **Methodology:** a documentary study based on a thorough review of the world scientific literature. **Results and conclusion:** the theoretical tools necessary for the control of parasitosis are offered to health professionals and official health institutions.

**Key words:** coccidio, *Cyclospora*, gastroenteritis, diarrhea.

---

<sup>1</sup> PhD en Parasitología. Universidad de Carabobo. Carabobo, Venezuela. E-mail: bastidasprotozoo@hotmail.com.

 0000-0002-5805-6926. **Google Scholar**

<sup>2</sup> Licenciado en Educación. Universidad de Carabobo. Carabobo, Venezuela. E-mail: marylaura25@hotmail.com.

 0000-0001-6561-7076. **Google Scholar**

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina. Universidad de Carabobo. Carabobo, Venezuela. E-mail: daniel\_mdc\_uc@hotmail.com.

 0000-0002-4981-4166. **Google Scholar**

<sup>4</sup> Estudiante Programa de Medicina. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, Venezuela. E-mail: maruchyrosales95.mrd@gmail.com.  0000-0002-4709-6092. **Google Scholar**

## INTRODUCCIÓN

*Cyclospora* es un coccidio que produce gastroenteritis en hospedadores inmunocompetentes y comprometidos en brotes institucionales o comunitarios posterior a la ingesta de agua o de alimentos contaminados; hasta ahora, los humanos son los únicos implicados en la excreción de ooquistes puesto que no se ha reseñado a algún animal como reservorio del protozoo y menos aún se ha dilucidado el origen zoonótico de la infección (1-8).

La ciclosporiasis por ser considerada una enfermedad emergente requiere de la constatación de la actualización del conocimiento; específicamente de la biología del parásito, de las manifestaciones clínicas, del diagnóstico, del tratamiento y del comportamiento epidemiológico para el diseño e implementación de programas de control socio-sanitarios. De ahí que se presente esta revisión que incluye información respecto a esta enfermedad parasitaria, producto de las investigaciones revisadas hasta la fecha.

## MÉTODO

Estudio de tipo documental con recolección de información sobre ciclosporiasis en bases de datos como: Directory of Open Access Journal –DOAJ–; Scopus; SciELO; PubMed; Dialnet; ScienceDirect; Medline; bases de datos de libros y tesis. Las palabras clave empleadas fueron: coccidio; *cyclospora*; gastroenteritis; diarrea entre otras. La información obtenida fue agrupada en las siguientes secciones: historia de un patógeno emergente; comportamiento epidemiológico observado en ciclosporiasis; agente etiológico y taxonomía; patogenia y ciclosporiasis; diagnóstico y tratamiento y consideraciones finales; estas últimas producto del análisis de la información hallada. Ningún dato relevante fue descartado.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Historia de un patógeno emergente

Los organismos de este tipo fueron inicialmente observados en el intestino, en 1870, por Eimer; tiempo después Schneider crea el género *Cyclospora* y desde entonces se han descrito 19 especies en serpientes, insectívoros y roedores. Asimismo, Schaudinn describe el primer ciclo de vida en el epitelio intestinal con producción de enteritis grave en los infectados (9). Ahora bien, no fue sino hasta 1977 que *Cyclospora* fue considerado como un parásito intracelular obligado. En 1979 fue notificado como agente etiológico de infección por Ashford en Papua Nueva Guinea, quien igualmente reporta que los ooquistes del microorganismo son no esporulados; indicando la existencia de cuatro esporozoítos por esporoquiste, lo cual puede sugerir que este parásito está emparentado con el género *Isospora* y definir el carácter enigmático de este patógeno recientemente reconocido (10).

En este sentido con la coloración ácido rápida en muestras de heces (a partir de 1980) y específicamente con el empleo de la microscopía electrónica (1990) se revela la existencia de organelos fotosintéticos dentro del organismo similares a los de las algas verdeazuladas, por lo que Long sugiere que en tal caso se trata de una cianobacteria similar a *Chlorella*. De la misma manera se le ha calificado como una espora de hongo, una especie de *Blastocystis*, un cuerpo parecido a coccidios como un gran *Cryptosporidium* y como quiste parecido a *C. muris* (10-19). Como pueden apreciar, la historia de este nuevo patógeno se caracteriza por el redescubrimiento del organismo y la confusión sobre su identidad.

Ahora bien, y a favor de su inclusión en el género *Cyclospora*, con los primeros casos reportados en humanos por Ortega en Perú (en 1986) el investigador (en 1993) logró inducir la esporulación en este protozoo y mostró que cuando están maduros poseen dos esporoquistes

cada uno con dos esporozoítos (elementos estructurales que caracterizan al género en cuestión); el parásito es entonces nombrado ese mismo año como *Cyclospora cayetanensis* en honor a la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en donde se realizaron importantes investigaciones al respecto. Otros aspectos morfológicos o estructurales evidenciados con microscopía electrónica, característicos del phylum Apicomplexa que contribuyen a ubicar a este protozoo en el grupo de los coccidios, fueron su núcleo unido a la membrana y a la presencia de micronemas (20, 21).

Tres años más tarde, en 1996, el análisis filogenético molecular permitió (mediante amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores de las regiones altamente conservadas de la subunidad pequeña del ARN ribosómico, aunque no es tan útil para la tipificación molecular dentro de una misma especie por ser altamente conservada), ya sin dudas, reconocer que *Cyclospora* es un coccidio relacionado con especies *Eimeria*; aunque está más estrechamente ligado con especies de *Isoospora* (22, 23).

### Comportamiento epidemiológico observado en ciclosporiasis

La ciclosporiasis tiene amplia distribución mundial y ha sido identificada tanto en los residentes de un país como en aquellos viajeros procedentes de zonas endémicas. Esta parasitosis ha sido descrita en: América del Norte, Central y del Sur; las islas del Caribe; Europa del Este; India; África del Sur y Sudeste de Asia; con tendencia hacia el incremento de la frecuencia de la infección y mayor prevalencia en las regiones tropicales y subtropicales (con tasas de infección mayor al 20 %, que pueden llegar hasta el 41 %). Adicionalmente se cree que las especies de *Cyclospora* derivan inicialmente de Nepal, Haití y Perú por ser zonas endémicas para el parásito; aunque con diferentes patrones de infección (20, 25-27).

Como ocurre con muchas de las parasitosis de transmisión fecal-oral la ciclosporiasis es más frecuente en los países en vías de desarrollo por el deficiente saneamiento ambiental, la inadecuada higiene personal y el hacinamiento evidenciado en muchas de las regiones que los conforman. Las mayores prevalencias en la población general oscilan entre el 2 y el 20 % (la tasa es generalmente más alta en inmunocomprometidos, respecto a inmunocompetentes), particularmente en los países en vías de desarrollo con una mayor incidencia en los meses calurosos que siguen a las épocas lluviosas (con patrón estacional). De igual manera estudios de prevalencia en Haití (3-7 %), Nepal (11 %) y Perú (18 %) sugieren que en las zonas endémicas los niños son los más afectados; cuyo pico máximo de infección se ubica entre los 2 y 4 años (2 %) (aunque se ha descrito en personas de cualquier grupo de edad) y que la infección sintomática es más frecuente en niños mayores de 18 meses y la asintomática en menores; con menor tasa de infección en los residentes de las zonas, pero más frecuente entre quienes padecen de gastroenteritis (2, 27, 28).

En los países desarrollados la prevalencia está comprendida entre 0,01 a 0,07 casos por cada 100000 habitantes en relación directa con la diarrea de viajeros; además, la enfermedad es mayor en pacientes VIH positivos respecto a los negativos (20,4 frente al 1,5 %, respectivamente) (29, 30). Los reportes no sugieren predilección sexual en la infección por ciclosporiasis (31, 32). Sin embargo es importante señalar que existen reportes de casos de ciclosporiasis en Alemania, Argentina, Brasil, Canadá, China, Colombia, Cuba, Estados Unidos, Indonesia, Inglaterra, Japón, México, República Dominicana, Venezuela entre otros, casi todos asociados con patrones estacionales (32-47).

Es clásico el reporte de altas proporciones de infecciones asintomáticas en estudios que tienen como base la población general, lo que sugiere el desarrollo de cierto grado de inmunidad ante la infección por la continua exposición

al coccidio; aunque en estas zonas también se han producido epidemias. Igualmente la diferencia en la distribución de infecciones sintomáticas descritas entre distintos grupos y áreas geográficas puede deberse a la adquisición de respuesta inmunitaria protectora debida a diferentes exposiciones; a diferentes especies o cepas; a la sensibilidad de las pruebas diagnósticas; al subregistro porque muchos profesionales de la salud nunca han pensado en el parásito al realizar diagnóstico diferencial; a que muchos laboratorios clínicos no incluyen a *Cyclospora* como parte de los exámenes parasitarios; a que la excreción en heces de *Cyclospora* sea intermitente, al igual que para *Isoospora*; por último, a que la coloración ácido rápida (la más usada) no sea del todo específica y sensible para la detección de *Cyclospora* (2, 5, 20, 26, 48-54).

Son dos los brotes epidémicos de ciclosporiasis que destacan la transmisión de este protozoo a través del agua contaminada: el primero de ellos ocurrió en 1990, en Chicago, donde fueron afectados 21 empleados (11 de los cuales se les demostró el parásito) posiblemente por la contaminación de un tanque de almacenamiento de agua luego de la reparación de su bomba. El segundo brote de diarrea fue el ocurrido en 1994, en soldados británicos destacados en Nepal, donde las investigaciones revelaron ooquistes de *Cyclospora* en una muestra de agua tomada de un tanque de almacenamiento tratada con cloro y filtrada (lo cual devela que este protozoo muestra resistencia a la cloración). Más adelante se señala como forma de transmisión los alimentos contaminados (fundamentalmente frutas y hortalizas frescas). Ahora bien, la adquisición directa de animal a humano y de persona a persona parece poco probable porque el ooquiste esporulado se torna infectante en el medio ambiente en un lapso de 1 a 2 semanas (10, 14, 55-58).

El reporte de infección por *Cyclospora* ha sido descrito en personas que son destinatarias de trasplantes de órganos posterior a la ingesta

de alimentos o aguas contaminadas y luego de retornar de viajes a zonas endémicas. De igual manera es frecuente el registro de coinfección en pacientes con VIH y *C. cayetanensis* con otros parásitos (*Giardia intestinalis*, *Blastocystis* sp., *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* e *Hymenolepis nana* entre otros) y bacterias (*Salmonella typhi* y *Escherichia coli* entre otros), al respecto se han descrito tres casos. Por último, hasta la fecha, no se ha demostrado fehacientemente la infección en animales domésticos (como hospedadores naturales) ni se ha logrado con éxito la infección experimental de animales de laboratorio (49, 59-65).

### Agente etiológico y taxonomía

Este protozoo pertenece al phylum Apicomplexa, clase Sporozoa, subclase Coccidia, orden Eucoccidiorida, familia Eimeriidae y género *Cyclospora* que esta taxonómicamente relacionado con otros cuatro géneros de coccidios patógenos para el hombre como son: *Cryptosporidium* spp; *Isoospora* spp; *Toxoplasma* spp y *Sarcocystis* spp (1, 20). Hasta ahora no se ha determinado con exactitud cuántas de las 17 especies de *Cyclospora* afectan al hombre, así como el rango de animales que infecta; sin embargo se ha detectado en monos, insectívoros, reptiles y roedores (66).

Posee un ciclo de vida enteroepitelial y monoxénico con una fase sexuada y otra asexuada (responsable de los daños titulares y la sintomatología); como todos los coccidios, el proceso se inicia cuando los quistes infectantes (ciclo asexuado) se desenquistan (generalmente en el intestino delgado) y los esporozoítos liberados invaden las células (enterocitos) para transformarse en trofozoítos y esquizontes (merogonia) de primera (con 8-12 merozoítos, que una vez se rompen las células son liberados) y segunda generación (resultan de los merozoítos liberados que infectan a otro enterocito) (1, 49, 67).

Corresponde a los merozoítos de segunda generación iniciar el ciclo sexuado con los micro y macrogametos, de los que se originan los

microgametocitos (células sexuales masculinas) y macrogametocitos (células sexuales femeninas) respectivamente, que se unen para formar los cigotos y luego los ooquistes que son excretados con las heces; los cuales de 1 a 2 semanas esporulan en medio ambiente y con ello se tornan en estadios infectantes, en un ciclo similar al de *Isospora*, ya que en *Cryptosporidium* la esporulación ocurre dentro del hospedador (1, 49, 67).

Es poco lo que se conoce sobre el papel de las condiciones medioambientales que favorecen o retrasan la esporulación de los ooquistes y el tiempo de viabilidad en condiciones externas; sin embargo se sabe que los ooquistes se inactivan bajo concentraciones de cloro superiores a 200 ppm, sobreviven en el agua a 4 °C por dos meses y por 7 días a 37 °C, así como no puede inducirse la esporulación después de ser congelados a -18 °C durante 24 horas o calentados a 60 °C durante una hora (2, 35, 68).

Se trata de un microorganismo cuyo ooquiste esférico no refractario (elíptico en *Isospora*), por demás ácido alcohol resistente, tiene un diámetro entre 8-10  $\mu$  que dobla en tamaño a su forma homóloga en *Cryptosporidium* (diámetro de 4-5  $\mu$ ); además, los estudios de microscopía electrónica revelan una capa fibrilar externa de 63 nm de espesor y una pared celular de 50 nm; también dentro de cada ooquiste hay dos esporoquistes, cada uno de ellos con dos esporozoítos. Esto último lo diferencia de los otros coccidios que tienen 4 esporozoítos en cada uno de los esporoquistes y especialmente de *Cryptosporidium* que tiene los 4 esporozoítos sueltos en el ooquiste. Los esporozoítos de *Cyclospora* miden 1,2  $\mu$  de ancho y 9  $\mu$  de largo con una membrana que rodea el núcleo y los micronemas (característico del phylum Apicomplexa) (1).

### Patogenia y ciclosporiasis

En duodeno el protozoo (parásito intracelular y extracitoplasmático, pues está encerrado en

una vacuola dentro del citoplasma de la célula endotelial) produce eritema e inflamación, disrupción de la superficie epitelial con aplanamiento y atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas (con absorción anormal de la xilosa, azúcar esencial para la nutrición humana), posterior a un período de incubación comprendido entre 2 y 11 días; así con la ingestión de apenas 10 a 100 ooquistes aparecen las manifestaciones clínicas con la diarrea como el principal síntoma (acuosa y sin sangre) de iniciación abrupta, carácter cíclico, intensidad y duración variable, en ocasiones con más de 10 evacuaciones diarias que se alternan con constipación. A la diarrea en los casos clínicos complicados (que caracteriza a los pacientes inmunocompetentes) se asocian vómitos, fatiga profunda, indigestión, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y pérdida de peso, ocasionalmente puede producirse esteatorrea y fiebre (18, 28, 69, 70).

Generalmente el cuadro clínico es autolimitado (70 % de los casos), pero de presentarse la diarrea esta puede prolongarse y durar semanas (en un rango de 4 a 107 días). En pacientes con SIDA, aunque *Cyclospora* no se considera un agente oportunista, la diarrea característica y los otros síntomas tienen una mayor intensidad y duración. También en pacientes con SIDA existen reportes de afectación con *Cyclospora* del tracto biliar (colecistitis no calculosa) (ya evidenciado este trofismo en *Cyclospora talpae*, aislado de *Talpa europaea*), así como su participación en la génesis de Guillain-Barré y artritis reactiva (síndrome de Reiter) (2, 15, 19, 66, 71-74). Finalmente se cree que la exposición frecuente a la infección confiere cierto grado de inmunidad con infección asintomática en niños y ausencia de infección en adultos; de igual forma puede darse la protección inmunitaria cruzada por infección con otros patógenos entéricos (48).

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de *Cyclospora* se basa en la detección microscópica del ooquiste en muestras

de heces (con técnicas como el frotis directo, sedimentación por centrifugación con formol-éter y solución de sacarosa de concentración por flotación); al examen fresco con microscopía de campo brillante se evidencia los ooquistes como esferas no refractables de 8 a 10  $\mu$  de diámetro, de paredes gruesas con gránulos en su interior. Por ser ácido alcohol resistente no se tiñen con lugol, pero sí con las coloraciones de Ziehl-Neelsen o la de Kinyoun modificada adquiriendo color rosado o rojo oscuro. Por su gran parecido los ooquistes de *Cyclospora* pueden confundirse con los de *Cryptosporidium*, por lo tanto se recomienda la medición; también se ha empleado la técnica de safranina modificada con calentamiento por microondas con resultados aceptables en la identificación del parásito (18, 69, 75-78).

Los ooquistes de *Cyclospora* son autofluorescentes y aparecen de color azul neón o verde cuando se examinan con fluorescencia ultravioleta con filtros diacrómicos de 365 nm y 450 a 490 nm, respectivamente. Igualmente es útil en el diagnóstico la esporulación a temperatura ambiente en bicromato de potasio al 2,5 % (permite confirmar el diagnóstico), evento que se produce en un lapso de 5 a 13 días; de la misma manera puede recurrirse a biopsia, métodos inmunológicos (aunque estos últimos están poco desarrollados y los existentes no están disponibles comercialmente) y la citometría de flujo (1, 5, 18, 69, 75, 75, 79-81). Hoy en día, se emplean técnicas de biología molecular (análisis de secuencia de ADN y polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción entre otras) capaces de detectar la mitad del ADN de un quiste por gramo de muestra (18S rRNA); en el entendido que solo se tiene información parcial de secuencia de ADN de las especies *C. cayetanensis* (de humano), *C. cercopithecii* (de mono verde), *C. colobi* (de monos colobos) y *C. papionis* (de monos babuinos), especies que tienen alto grado de homología en 18S rRNA (ya se tiene la secuencia completa de esta subunidad para *C. cayetanensis*, a tal punto que se sabe que este organismo está estrechamente relacionado

con *Eimeria* spp.) y sin diferencias en la secuencia en la región de restricción de MnII. Ahora bien, las muestras ambientales y de alimentos son aún más difíciles de examinar que las muestras de heces (82-86).

En cuanto al tratamiento de la ciclosporiasis el trimetoprim y sulfametoxazol (TMP-SMZ) es la droga de elección, un inhibidor de las enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico para la producción de ácidos nucleicos y proteínas; se recomienda una dosis de 160 mg de TMP+800 mg SMZ vía oral cada 12 horas por 7 a 10 días en niños mayores de 12 años y adultos, y entre 7,5 y 8mg/kg/día de TMP (37,5-40 mg/kg/día de SMX) dividido en dos tomas diarias cada 12 horas por 7 a 14 días en niños entre 2 meses y 12 años. Debido a la creciente resistencia a TPM-SMZ, reportada por ejemplo en Nepal, este medicamento se ha sustituido por quinolonas con relativo éxito en la eliminación de la infección (25, 87, 88).

Igualmente existen estudios que sugieren en los pacientes con VIH, la utilidad de ciprofloxacina a razón de 500 mg cada 12 horas por 7 días como medicamento alternativo a TMP-SMZ o en caso de alergias al mismo; además se recomienda usar la nitazoxanida en aquellos que no responden a las sulfas o ciprofloxacina, o que resulten alérgicos a estos medicamentos (89-91).

## CONCLUSIONES

Se concluye que el verdadero impacto epidemiológico de esta parasitosis en términos de enfermedad entérica con real compromiso para la salud individual y colectiva no está del todo clarificado en el mundo debido a tres aspectos: el evidente subregistro en esta parasitosis, particularmente porque muchos profesionales de la salud no están conscientes de su existencia y lo por tanto no persiguen su diagnóstico (por demás difícil por su modo de vida intracelular, pequeño tamaño, incapacidad para realizar pruebas microscópicas de rutina, por escaso avance en pruebas diagnósticas

inmunitarias y por la pobre extensión de las técnicas de biología molecular); los retrasos en la detección de casos y brotes debido al largo período de incubación de esta parasitosis; así como la pobre asignación de recursos económicos que se le da al abordaje preventivo y curativo de esta parasitosis, en función de la preocupación por la rentabilidad que para el Estado tiene al compararse con otras patologías.

De lo anteriormente expresado, se desprende la necesidad de invertir, por el carácter de emergente, en el estudio de la ciclosporiasis;

con el fin de evitar epidemias y afrontarlas exitosamente en caso de producirse, así como mantener el control de los focos endémicos. En este sentido también se concluye que la puesta al día del conocimiento generado en torno a la ciclosporiasis es de vital importancia porque pone a la mano de los profesionales de la salud y de los entes sanitarios oficiales de los países información actual sobre la biología, clínica, tratamiento, comportamiento epidemiológico y medidas preventivas de esta parasitosis indispensable para el diseño o rediseño de medidas sanitarias de control.

## REFERENCIAS

1. Ortega Y, Sterling C, Gilman R, Cama VA, Díaz F. *Cyclospora* species-a new protozoan pathogen of humans. N Engl J Med. 1993; 328: 1308-1312.
2. Soave R. *Cyclospora*: An overview. Clin Infect Dis. 1996; 23 (3): 429-435.
3. Logar J, Poljsak-Prijatelj M, Andlovic A. *Cyclospora cayetanensis*, potential cause of diarrhoea. J Infect. 1997; 34 (3): 284-285.
4. Guerrant R, Steiner T. *Cyclospora*. En: Gillespie S, Pearson RD. Principles and Practice of Clinical Parasitology. New York: John Wiley & Sons Ltd.; 2001.
5. Bern C, Ortega Y, Checkley W, Roberts J, Lescano A, Cabrera L, et al. Epidemiologic differences between cyclosporiasis and cryptosporidiosis in Peruvian children. Emerg Infect Dis. 2002; 8 (6): 581-585.
6. Shields J, Olson B. *Cyclospora cayetanensis*: A review of an emerging parasitic coccidian. Int J Parasitol. 2003; 33 (4): 371-391.
7. Dixon B, Bussey J, Parrington L, Parenteau M. Detection of *Cyclospora cayetanensis* oocysts in human fecal specimens by flow cytometry. J Clin Microbiol. 2005; 43 (5): 2375-2379.
8. Taşbakan M, Yolasiğmaz A, Pullukçu H, Sipahi O, Yamazhan T, Turgay N, et al. Nadir Bir Gastroenterit Etkeni: *Cyclospora*. Türkiye Parazitol Derg. 2010; 34 (2): 95-97.
9. Levine N. Taxonomy and life cycles of coccidia. En: Long PL. The biology of the coccidia. London: Edward Arnold; 1982.
10. Ashford R. Occurrence of an undescribed coccidian in man in Papua New Guinea. Ann Trop Med Parasitol. 1979; 73: 497-500.
11. Soave R, Dubey J, Ramos L, Tummings M. A new intestinal pathogen? Clin Res. 1986; 34: 533A.
12. Centers for Disease Control. Outbreaks of diarrheal illness associated with cyanobacteria (blue-green algae)-like bodies-Chicago and Nepal, 1989 and 1990. Morb Mortal Wkly Rep. 1991; 40: 325-327.
13. Hart A, Ridinger M, Soundarajan R, Peters C, Swiatlo A, Kocka F. Novel organism associated with chronic diarrhoea in AIDS. Lancet. 1990; 335: 169-170.
14. Long E, Ebrahimzadeh A, White E, Swisher B, Callaway C. Alga associated with diarrhea in patients with acquired immunodeficiency syndrome and in travelers. J Clin Microbiol. 1990; 28: 1101-1104.

15. Shlim D, Cohen M, Eaton M, Rajah R, Long E, Ungar B. An algalike organism associated with an outbreak of prolonged diarrhea among foreigners in Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 45: 383-389.
16. Lederberg J, Shope R, Oaks S. *Emerging infections: Microbial threats to health in the United States.* Washington: National Academy Press; 1992.
17. Pollok R, Bendall R, Moody A, Chiodini P, Churchill D. Traveller's diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies. *Lancet.* 1992; 340: 556-557.
18. Bendall R, Lucas S, Moody A, Tovey G, Chiodini PL. Diarrhoea associated with cyanobacterium-like bodies: A new coccidian enteritis of man. *Lancet.* 1993; 341: 590-592.
19. Wurtz R, Kocka F, Peters C, Weldon-Linne C, Kuritza A, Yungbluth P. Clinical characteristics of seven cases of diarrhea associated with a novel acid-fast organism in the stool. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 136-138.
20. Ortega Y, Gilman R, Sterling C. A new coccidian parasite (Apicomplexa: Eimeriidae) from humans. *J Parasitol.* 1994; 80: 625-629.
21. Ortega Y, Sterling C, Gilman R. *Cyclospora cayetanensis.* *Adv Parasitol.* 1998; 40: 399-418.
22. Reiman D, Schmidt T, Gajadhar A, Sogin M, Cross J, Yoder K, et al. Molecular phylogenetic analysis of *Cyclospora*, the human intestinal pathogen, suggests that it is closely related to *Eimeria* species. *J Infect Dis.* 1996; 173: 440-445.
23. Adam R, Ortega Y, Gilman R, Sterling C. Intervening Transcribed Spacer Region 1 Variability in *Cyclospora cayetanensis.* *J Clin Microbiol.* 2000; 38 (6): 2339-2343.
24. Ashford R, Warhurst D, Reid G. Human infection with cyanobacterium-like bodies. *Lancet.* 1993; 341: 1034.
25. Hoge C, Echeverría P, Rajah R, Jacobs J, Malthouse S, Chapman E, et al. Prevalence of *Cyclospora* species and other enteric pathogens among children less than 5 years of age in Nepal. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 3058-3060.
26. Eberhard M, Nace E, Freeman A, Streit T, Da Silva A, Lammie P. *Cyclospora cayetanensis* infections in Haiti: A common occurrence in the absence of watery diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60: 584-586.
27. Bern C, Hernández B, López M, Arrowood M, Alvarez de Mejía M, de Mérida A, et al. Epidemiologic studies of *Cyclospora cayetanensis* in Guatemala. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5: 766-774.
28. Hoge C, Shlim D, Rajah R, Triplett J, Shear M, Rabold J, et al. Epidemiology of diarrhoeal illness associated with coccidian-like organism among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet.* 1993; 341: 1175-1179.
29. Tuli L, Singh D, Gulati A, Sundar S, Mohapatra T. A multiattribute utility evaluation of different methods for the detection of enteric protozoa causing diarrhea in AIDS patients. *BMC Microbiol.* 2010; 15 (10): 11.
30. Hall R, Jones J, Herwaldt B. Surveillance for laboratory-confirmed sporadic cases of cyclosporiasis-United States, 1997-2008. *Surveill Summ.* 2011; 60: 1-11.
31. Ghimire T, Sherchan J. Human infection of *Cyclospora cayetanensis*: A review on its medico-biological and epidemiological pattern in global scenario. *J Nepal Health Res Council.* 2006; 4: 25-40.
32. Sancak B, Akyon Y, Erguven S. *Cyclospora* infection in five immunocompetent patients in a Turkish university hospital. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 459-462.
33. Di Gliullo A, Cribari M, Bava A, Cicconetti J, Collazos R. *Cyclospora cayetanensis* in sputum and stool samples. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2000; 42 (2): 115-117.
34. Green S, McKendrick M, Mohsen A, Schmid M, Prakasam S. Two Simultaneous Cases of *Cyclospora cayetanensis* enteritis. Returning from the Dominican Republic. *J Travel Med.* 2000; 7: 41-42.
35. Herwaldt B. *Cyclospora cayetanensis*: A review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (4): 1040-1057.

36. Chacin-Bonilla L, Estevez J, Monsalve F, Quijada L. *Cyclospora cayetanensis* infections among diarrheal patients From Venezuela. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65 (4): 351-354.
37. Doller P, Dietrich K, Filipp N, Brockmann S, Dreweck C, Vonthein R, et al. Cyclosporiasis outbreak in Germany associated with the consumption of salad. Emerg Infect Dis. 2002; 8 (9): 992-994.
38. Chacin-Bonilla L, Mejia de Young M, Estevez J. Prevalence and pathogenic role of *Cyclospora cayetanensis* in a Venezuelan community. Am J Trop Med Hyg. 2003; 68 (3): 304-306.
39. Núñez F, González O, González I, Escobedo A, Cordovi R. Intestinal coccidian in Cuban pediatric patients with diarrhea. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98 (4): 539-542.
40. Mak J. Important zoonotic intestinal protozoan parasite in Asia. Trop Biomed. 2004; 21: 39-50.
41. Blans M. Cyclosporiasis outbreak, indonesia. Emerg Infect Dis. 2005; 11 (9): 1453-1455.
42. Devera R, Blanco Y, Cabello E. Elevada prevalencia de *Cyclospora cayetanensis* en indígenas del estado Bolívar, Venezuela. Cad Saúde Pública. 2005; 21: 1778-1784.
43. Heilpern K, Wald M. Update on emerging infections: News from the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of cyclosporiasis associated with snow peas-Pennsylvania, 2004. Ann Emerg Med. 2005; 45 (5): 529-531.
44. Hoang L, Fyfe M, Ong C, Harb J, Champagne S, Dixon B, et al. Outbreak of cyclosporiasis in British Columbia associated with imported Thai basil. Epidemiol Infect. 2005; 133 (1): 23-27.
45. Naito T, Mizue S, Misawa S, Nakamura A, Isonuma H, Kondo S, et al. *Cyclospora* Infection in an immunocompetent patient in Japan. Jpn J Infect Dis. 2009; 62: 57-58.
46. Tsang O, Wong R, Lam B, Chan J, Tsang K, Leung W. *Cyclospora* infection in a young woman with human immunodeficiency virus in Hong Kong: A case report. BMC Res Notes. 2013; 6: 521.
47. Sánchez-Vega J, Cabrera-Fuentes H, Romero-Olmedo A, Ortiz-Frías J, Sokolina F, Barreto G. Case Report: *Cyclospora cayetanensis*: This Emerging Protozoan Pathogen in Mexico. Am J Trop Med Hyg. 2014; 90 (2): 351-353.
48. Madico G, McDonald J, Gilman R, Cabrera L, Sterling C. Epidemiology and treatment of *Cyclospora cayetanensis* infection in Peruvian children. Clin Infect Dis. 1997; 24: 977-998.
49. Ortega Y, Nagle R, Gilman R, Wateanabe J, Miyagui J, Quispe H, et al. Pathologic and clinical findings in patients with cyclosporiasis and a description of intracellular parasite life-cycle stages. J Infect Dis. 1997; 176: 1584-1589.
50. Ayala-Gaytán J, Díaz-Olachea C, Riojas-Montalvo P, Palacios-Martínez C. Cyclosporidiosis: Clinical and diagnostic characteristics of an epidemic outbreak. Rev Gastroenterol Mex. 2004; 69: 226-229.
51. Botero-Garcés J, Montoya-Palacio M, Barguil J, Castaño-González A. Brote epidemico por *Cyclospora cayetanensis* en Medellín, Colombia. Rev Salud Pública. 2006; 8: 258-268.
52. Torres-Slimming P, Mundaca C, Morán M, Quispe J, Colina O, Bacon D, et al. Outbreak of cyclosporiasis at a naval base in Lima, Perú. Am J Trop Med Hyg. 2006; 75: 546-548.
53. Chacin-Bonilla L, Barrios F, Sánchez Y. Epidemiology of *Cyclospora cayetanensis* infection in San Carlos Island, Venezuela: Strong association between socio-economic status and infection. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007; 101: 1018-1024.
54. Mundaca C, Torres-Slimming P, Araujo-Castillo R, Morán M, Bacon D, Ortega Y, et al. Use of PCR to improve diagnostic yield in an outbreak of cyclosporiasis in Lima, Perú. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008; 102: 712-717.
55. Hale O, Aldeen W, Carroll K. Diarrhea associated with cyanobacterially bodies in an immunocompetent host. An unusual epidemiological source. JAMA 1994; 71: 144-145.
56. Rabold J, Hoge C, Shlim D, Kefford C, Rajah R, Echeverria P. *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. Lancet. 1994; 344: 1360-1361.
57. Connor B, Shlim D. Foodborne transmission of *Cyclospora*. Lancet. 1995; 346: 1634.

58. Zerpa R, Uchima N, Huicho L. *Cyclospora cayetanensis* associated with watery diarrhoea in Peruvian patients. J Trop Med Hyg. 1995; 98: 325-329.
59. Eberhard M, Ortega Y, Hanes D, Nace E, Quy Do R, Robl M, et al. Attempts to establish experimental *Cyclospora cayetanensis* infection in laboratory animals. J Parasitol. 2000; 86: 577-582.
60. Koru O, Araz E, Inci A, Tanyuksel M. Co-infection of *Giardia intestinalis* and *Cyclospora cayetanensis* in an Immunocompetent Patient with Prolonged Diarrhea: Case Report. J Microbiol. 2006; 44 (3): 360-362.
61. Kilbas Z, Yeni-cesu M, Araz E, Tanyüksel M. *Cyclospora cayetanensis* Infection in a Patient with Renal Transplant. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2009; 66: 25-27.
62. Chacín-Bonilla L, Barrios F. *Cyclospora cayetanensis*: biología, distribución ambiental y transferencia. Biomédica. 2011; 31: 132-143.
63. Llanes R, Velázquez B, Reyes Z, Somarriba L. Co-infection with *Cyclospora cayetanensis* and *Salmonella typhi* in a patient with HIV infection and chronic diarrhea. Pathog Glob Health. 2013; 107 (1): 38-39.
64. Visvesvara G, Arrowood M, Qvarnstrom Y, Sriram R, Bandea R, Wilkins P, et al. Concurrent parasitic infections in a renal transplant patient. Emerg Infect Dis. 2013; 19: 2044-2045.
65. Orozco-Mosqueda G, Martínez-Loya O, Ortega Y. *Cyclospora cayetanensis* in a Pediatric Hospital in Morelia, México. Am J Trop Med Hyg. 2014; 91 (3): 537-540.
66. Mohamed H, Molyneux D. Developmental stages of *Cyclospora lalpae* in the liver and bile duct of the mole (*Talpa europaea*). Parasitology. 1990; 101: 345-350.
67. Mansfield L, Gajadhar A. *Cyclospora cayetanensis*, a food-and waterborne coccidian parasite. Vet Parasitol. 2004; 126: 73-90.
68. Colomina-Rodríguez J, Villar-Serrano J. Características morfológicas, clínicas y terapéuticas de *cyclospora cayetanensis*. Bol Chil Parasitol 1997; 52: 26-32.
69. Connor B, Shlim D, Scholes N, Rayburn J, Reidy J, Rajah R. Pathologic changes in the small bowel in nine patients with diarrhea associated with a coccidia-like body. Ann Intern Med. 1993; 119: 377-382.
70. Huang P, Weber J, Sosin O, Griffin P, Long E, Murphy J, et al. The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. Ann Intern Med 1995; 123: 409-414.
71. Sifuentes-Osornio J, Porrás-Cortés G, Bendall R, Morales-Villarreal F, Reyes-Teran G, Ruiz-Palacios G. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: Biliary disease as another clinical manifestation. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1092-1097.
72. Berlin O, Novak S, Porschen R, Long E, Stelma G, Schaeffer F. Recovery of *Cyclospora* organisms from patients with prolonged diarrhea. Clin Infect Dis. 1994; 18: 606-609.
73. Chiodini P. A 'new' parasite: Human infection with *Cyclospora cayetanensis*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994; 88: 369-371.
74. Wurtz R. *Cyclospora*: A newly identified intestinal pathogen of humans. Clin Infect Dis. 1994; 18: 620-623.
75. Long E, White E, Carmichael W, Quinlisk P, Raja R, Swisher B, et al. Morphologic and staining characteristics of a cyanobacterium-like organism associated with diarrhea. J Infect Dis. 1991; 164: 199-202.
76. Sun T, Ilardi CF, Asnis D, Brescuabu A, Goldenberg S, Roberts B, et al. Light and electron microscopic identification of *Cyclospora* species in the small intestine. Evidence of the presence of asexual life cycle in the human host. Am J Clin Pathol. 1996; 105: 216-220.
77. Visvesvara G, Moura H, Kovacs-Nace E, Wallace S, Eberhard M. Uniform Staining of *Cyclospora* Oocysts in Fecal Smears by a Modified Safranin Technique with Microwave Heating. J Clin Microbiol. 1997; 35 (3): 730-733.

78. Kimura K, Kumar S, Takemasa K, Ishibashi Y, Kawabata M, Belosevic M, et al. Comparison of three microscopic techniques for diagnosis of *Cyclospora cayetanensis*. FEMS Microbiol Lett. 2004; 238: 263-266.
79. Berlin O, Gagne J, Conteas C, Ash L. Autofluorescence and the Detection of *Cyclospora* Oocysts. Emerg Infect Diseases. 1998; 4 (1): 127-128.
80. Dixon B, Bussey J, Parrington L, Parenteau M. Detection of *Cyclospora cayetanensis* Oocysts in Human Fecal Specimens by Flow Cytometry. J Clin Microbiol. 2005; 43 (5): 2375-2379.
81. Buss S, Alter R, Iwen P, Fey P. Implications of Culture-Independent Panel-Based Detection of *Cyclospora cayetanensis*. J Clin Microbiol. 2013; 51 (11): 3909.
82. Orlandi P, Carter L, Brinker A, da Silva A, Chu D, Lampel K, et al. Targeting single-nucleotide polymorphisms in the 18S rRNA gene to differentiate *Cyclospora* species from *Eimeria* species by multiplex PCR. Appl Environ Microbiol. 2003; 69 (8): 4806-4813.
83. Steele M, Unger S, Odumeru J. Sensitivity of PCR detection of *Cyclospora cayetanensis* in raspberries, basil, and mesclun lettuce. J Microbiol Methods. 2003; 54 (2): 277-280.
84. Li G, Xiao S, Zhou R, Li W, Wadeh H. Molecular characterization of *Cyclospora*-like organism from dairy cattle. Parasitol Res. 2007; 100: 955-961.
85. Sulaiman I, Ortega Y, Simpson S, Kerdahi K. Genetic characterization of human-pathogenic *C. cayetanensis* parasites from three endemic regions at the 18S ribosomal RNA locus. Infect Genet Evol. 2014; 22: 229-234.
86. Relman D, Schmidt T, Gajadhar A, Sogin M, Cross J, Yoder K, et al. Molecular phylogenetic analysis of *Cyclospora*, the human intestinal pathogen, suggests that it is closely related to *Eimeria* species. J Infect Dis. 1996; 173: 440-445.
87. Madico G, Gilman R, Miranda E, Cabrera L, Sterling C. Treatment of cyclospora infections with cotrimoxazole. Lancet. 1993; 342: 122-123.
88. Pape J, Verdier R, Boney M, Boney J, Johnson W Jr. Cyclospora infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. Ann Intern Med. 1994; 121: 654-657.
89. Verdier R, Fitzgerald D, Johnson W, Pape J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. Ann Intern Med. 2000; 132: 885-888.
90. Diaz E, Mondragon J, Ramirez E, Bernal R. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. Am J Trop Med Hyg. 2003; 68: 384-385.
91. Zimmer S, Schuetz A, Franco-Paredes C. Efficacy of nitazoxanide for cyclosporiasis in patients with sulfa allergy. Clin Infect Dis. 2007; 44: 466-467.