

*Rev Biomed 2005; 16:139-146.*

## ***Adenovirus: ¿patógenos oportunistas en la infección por VIH?***

**Revisión**

Grehete González-Muñoz.

Departamento de Virología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

### **RESUMEN.**

El tracto gastrointestinal (GI) es uno de los órganos que se afecta con frecuencia en el paciente con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), de manera que las alteraciones o patologías en este sitio representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. Si bien dicha alteración se localiza desde la orofaringe hasta el recto, el signo cardinal por su frecuencia y magnitud clínica, es la presencia de diarrea, presente en el 55 al 93% de los casos, en algún momento del curso de la enfermedad. Esta manifestación es reflejo de una amplia lista de enfermedades infecciosas, neoplásicas o de otra etiología que afecta en cualquier nivel del tracto GI a los pacientes con infección por VIH. Dentro de los agentes infecciosos se encuentran los virus, sin embargo, en muchos casos no es posible determinar la implicación de ningún agente viral, en parte debido a la no inclusión en los procedimientos diagnósticos rutinarios de pruebas que detecten virus entéricos patógenos, tales como los Adenovirus, cuya potencial importancia y posible papel como infección oportunista en SIDA ha sido minimizada en ocasiones. A pesar de que numerosos reportes reflejan la

importancia del estudio de los mecanismos por el cual cepas de Adenovirus, se encuentran colonizando el tracto gastrointestinal de los pacientes con SIDA, el significado de estos virus en la patogenia no ha quedado esclarecido, al no haberse estudiado a profundidad tales mecanismos.

*(Rev Biomed 2005; 16:139-146)*

**Palabras clave:** Adenovirus, VIH, Sida.

### **SUMMARY.**

#### **Adenoviruses: Opportunist pathogens in HIV infection?**

The gastrointestinal tract (GI) is one of the organs frequently affected in the patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV), and the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), in such a way that deteriorations or pathologies in this tract represent an important cause for morbidity and mortality. Where ever the deterioration is located from the pharynx to the rectum the cardinal sign, due to its frequency and clinical significance is diarrhea, which is present in 55 to 93% of all cases, at some stage of the disease. This manifestation is a sign of a wide range of infectious

*Solicitud de sobretiros: Lic. Grehete González-Muñoz, Departamento de Virología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Autopista Novia del Mediodía Km 6.5, PO Box 601, Marianao 13, La Lisa, Ciudad de la Habana, Cuba.*

*E-mail: greg@ipk.sld.cu*

*Recibido el 21/Diciembre/2004. Aceptado para publicación el 29/Abril/2005.*

*Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb051627.pdf>*

*G González-Muñoz.*

diseases, neoplastic, or of other etiology, which affects the GI tract at any level in patients with HIV infection. Virus are found among the infectious agents, however in many cases it is not possible to determine the implication of any viral agent, partly due to the exclusion in routine diagnostic procedures in test to detect pathogenic enteric, such as the adenovirus, whose important potential and possible role as an opportunist infection in AIDS, has been minimized on occasions. Despite the numerous reports reflecting the importance of the study of the mechanisms in which strains of adenovirus, are found colonizing the GI tract of patients with AIDS, the significance of this virus in the pathogen has no been clarified, because these mechanisms have not been properly studied.

*(Rev Biomed 2005; 16:139-146)*

**Key words:** Adenovirus, HIV, AIDS.

### Introducción.

Los adenovirus han sido aislados virtualmente en todos los órganos humanos y se han asociados con un amplio espectro de enfermedades clínicas (1). Hasta el presente se reconocen 49 serotipos por neutralización con antisueros específicos y 2 nuevos candidatos se han reportado recientemente (2). Ellos son clasificados en 6 especies (formalmente llamados subgéneros), designados del A hasta el F sobre la base de sus características físico-químicas, biológicas y propiedades genéticas y es importante desde el punto de vista diagnóstico y epidemiológico el establecimiento de las especies y serotipos (cuadro 1) (3).

Las infecciones más comunes ocurren durante la infancia, pero pueden aparecer en el transcurso de toda la vida. El contacto estrecho entre individuos en colectivos cerrados incrementa el riesgo de la infección. Brotes han sido descritos en hospitales, astilleros, unidades militares, círculos infantiles. En muchos de estos casos las infecciones son limitadas por una respuesta inmune específica, pero la infección latente puede establecerse en el tejido linfóide (1).

**Cuadro 1**  
**Clasificación y tropismo de los adenovirus.**

Especies	Serotipos	Tropismo
A	12,18,31	Intestino (S?)
B:1	3,7,16,21	Tracto Respiratorio(S) Conjuntiva (S) Intestino(S?)
B:2	11,14,34,35	Tracto Urinario(S?) (R) Tracto Respiratorio(S)
C	1,2,5,6	Tracto Respiratorio(S) Intestino (S?) (L)
D	8-10,13,15,17,19,22-30, 32,33,36-39,42-49	Conjuntiva(S) Intestino(S?) (P)
E	4	Tracto respiratorio(S) Conjuntiva(S)
F	40,41	Intestino(S)

S: infección sintomática

R: reactivación en pacientes inmunosuprimidos

L: infección latente

P: serotipos aislados de pacientes HIV

### Adenovirus en pacientes inmunocomprometidos.

Aunque los adenovirus no tienen una prevalencia tan alta como muchos de los herpesvirus, han sido aislados de hospederos inmunocomprometidos, en los cuales contribuyen a su morbi-mortalidad (4).

La infección por adenovirus en pacientes inmunocomprometidos, puede provenir de dos fuentes, una exógena (brotes en la comunidad, contacto familiar y nosocomiales) y una endógena (proveniente de la latencia de estos en el tejido linfóide), que hace que se reactiven subsecuentemente, debido a la inmunosupresión causando infecciones gastrointestinales a repetición típica de estos pacientes (5).

Aunque con frecuencia se considera a los adenovirus, como un patógeno oportunista en los pacientes VIH, no se excluye una potencial reactivación de adenovirus latente en la infección por VIH y se sugiere el estudio de tales mecanismos así como el papel que juegan ciertos serotipos en los frecuentes sucesos de diarrea durante los últimos estadios de la infección, lo cual no ha sido estudiado a profundidad (6).

Durante la pasada década, el uso de potentes

*Adenovirus e infección por VIH.*

quimioterapéuticos y agentes inmunosupresivos, la mejoría sustancial de los métodos de diagnósticos virológicos y el mejor control de la infección por citomegalovirus (CMV), ha hecho que se incremente la apreciación del papel que otros virus, tales como los adenovirus, juegan en la morbi-mortalidad de este tipo de pacientes (7-13)

La potencial importancia y el posible papel de los adenovirus como infección oportunista en SIDA ha sido minimizada en ocasiones (5, 14).

Un amplio espectro de presentaciones clínicas, puede ser observado: desde infecciones asintomáticas a enfermedades localizadas y diseminadas (5).

Entre las principales enfermedades localizadas están la infección respiratoria (neumonía), infección gastrointestinal y la infección urinaria. La enfermedad diseminada (frecuentemente fatal) resulta de la combinación de las anteriores más hepatitis y conjuntivitis.

En pacientes inmunocomprometidos, los casos fatales asociados con adenovirus han sido reportados en tasas tan altas de un 60% para pacientes con neumonía y 50% para hepatitis, comparados con un 15% y un 10%, respectivamente, en pacientes inmunocompetentes. También se han reportado en pacientes con enfermedad diseminada, en trasplantados y en otras formas de inmunosupresión (4, 15). En pacientes con el VIH, el comportamiento ha sido similar, aunque la tasa de infección ha sido más alta durante los estadios del SIDA. Se ha reportado el aislamiento de adenovirus en orina hasta en un 20%, aún en la ausencia de inflamación de la vejiga o hemorragia, lo que deja en duda si el virus es reactivado y extendido sin síntomas clínicos o si contribuye a las manifestaciones de la enfermedad (15).

Las infecciones por adenovirus se han visto que preceden a la enfermedad diseminada en individuos con severas inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. El virus ha podido ser aislado en más del 10% de estos pacientes de cerebro, riñón, pulmón, hígado, orina, heces fecales, líquido cefalorraquídeo y otros (16).

Pacientes inmunocomprometidos, desarrollan

una enfermedad crónica como resultado de una infección persistente unido a su modificada o inefectiva respuesta inmune como consecuencia de su estado inmunosupresivo. Como resultado de esta persistencia un segundo serotipo puede combinarse al primero y formar un intermediario, que podría explicar el hallazgo de cepas inusuales y no tipificables que con frecuencia son encontradas en muestras del tracto gastrointestinal, aunque su significado en la patogenia aún no ha quedado esclarecido (6, 16-19).

Los últimos siete serotipos, todos pertenecientes a la especie D, fueron primeramente aislados en pacientes con VIH. Por razones aún desconocidas, muchos de estos pacientes se infectan con serotipos que son raramente o nunca aislados en individuos inmunocompetentes. Se ha sugerido que la lenta progresión característica de estos pacientes facilita la ocurrencia de mutaciones que ocurren dentro de una cepa y los eventos recombinacionales entre los serotipos coinfectantes, que reflejarían la alta frecuencia y variedad de estas cepas dentro del tracto gastrointestinal (15, 16, 20, 21).

Los pacientes con el VIH en todos estadios de la enfermedad, presentan un incremento en el riesgo de contraer infecciones adenovirales por especies D, típicamente en el tracto gastrointestinal, donde, en contraste, la circulación de cepas comunes es muy rara. El riesgo actual de la infección por adenovirus en estadios avanzados (conteo de CD4 < 200 cel/ $\mu$ L) es de un 38% en 1 año y aunque la infección puede persistir son asintomáticos o ligeramente sintomáticos en el 50%. La razón por la que estas cepas predominan no está clara, al no estar bien estudiados los mecanismos de esta persistencia (20, 22-25).

**Fundamento teórico.**

El tracto gastrointestinal es uno de los órganos que se afecta con frecuencia en el paciente con infección por el VIH y el SIDA, de manera que las alteraciones o patologías en este sitio representan una causa importante de morbilidad y mortalidad (26, 27).

La interacción entre VIH y sistema gastrointestinal ocasiona que la densidad de células

*G González-Muñoz.*

plasmáticas intestinales productoras de IgA e IgM, se encuentren disminuidas de manera significativa en etapas tempranas de la infección, con la consecuente alteración inmunitaria de la mucosa (28).

Los pacientes con infección por VIH pueden presentar manifestaciones gastrointestinales como anorexia (82 a 96%), diarrea (55 a 93%), dolor abdominal (59%), disfagia (23 a 50%) y vómitos (40%) en algún momento del curso de la enfermedad (26-32).

Estas manifestaciones, más o menos inespecíficas, son reflejo de una amplia lista de enfermedades infecciosas, neoplásicas o de otra etiología que afecta a cualquier nivel el tracto digestivo de estos pacientes. En estas alteraciones se aplica el principio prevaleciente de la medicina clínica de que un interrogatorio y examen físico adecuados orientarán a su vez las probabilidades diagnósticas y sobre todo los exámenes que se deben realizar, lo cual es relevante por las variadas posibilidades que se deben tener en cuenta en estos pacientes (26).

Si existe una situación en pacientes con SIDA, que pueda definirse como desgastante, devastadora y que contribuye en gran medida a la mortalidad elevada de los casos, es la afección del aparato gastrointestinal. Si bien dicha alteración se localiza desde la orofaríngea hasta el recto, el signo cardinal por su frecuencia y magnitud clínica, es la presencia de diarrea, que suele variar en su presentación, desde ocasional hasta continua, con escasas o frecuentes evacuaciones, de consistencia variable (desde pastosa a líquida), explosivas o no, y con sangre o sin ella (33).

Este síntoma, que se encuentra en 80% de los pacientes con SIDA, suele ser una de las principales causas de pérdida de peso, pero no la única, atribuyéndose también a la presencia de factor de necrosis tumoral (TNF), liberados por macrófagos. Además, es más frecuente en países templados y tropicales, que en aquellos del hemisferio norte, donde afecta del 50 al 60% de los pacientes (34). También es más frecuente en hombres homosexuales y bisexuales que en heterosexuales (35).

La inmunidad contra la infección por adenovirus

está determinada tanto por respuesta mediada por células como por respuesta humoral. Después de la infección primaria los monocitos/macrófagos y las células NK eliminan los virus circulantes como parte de la respuesta inmune innata del hospedero. A continuación se produce una respuesta inmune específica, que involucra una presentación de los antígenos de adenovirus en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a las células CD4+ T auxiliares y una respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL), todo lo cual lleva a la muerte y eliminación de las células infectadas. (36, 37). La respuesta inmune exitosa se asocia con la respuesta de tipo T auxiliar 1 (TH1).

Ciertos genes de adenovirus pueden aumentar la virulencia al disminuir la expresión de moléculas MHC clase I en células infectadas o al bloquear la citólisis relacionada con el TNF. Anticuerpos neutralizantes específicos de serotipos dirigidos contra proteínas hexón específicas y la porción terminal de las fibras penton aparecen en el suero 2 semanas después de la infección primaria y se generan células T y B de memoria como parte de la respuesta inmune primaria (38). La afinidad de los anticuerpos generados aumenta con el tiempo y es el resultado directo de una eficaz maduración de células B a través de un proceso de hipermutación somática dentro de los centros germinales del nodo linfático. Estos anticuerpos son vitales para garantizar una eficaz respuesta inmune de memoria cuando la misma cepa de adenovirus sea encontrada posteriormente.

La incapacidad para eliminar la infección primaria puede atribuirse a un fallo de la respuesta de las células T, mientras que las reinfecciones son prevenidas por la respuesta de los anticuerpos del hospedero (36).

En la infección por VIH la arquitectura del nodo linfático es severamente afectada (particularmente la de los centros germinales), aun en etapas tempranas de la enfermedad. Hay una activación inmune persistente y crónica que involucra a los monocitos/macrófagos, a las células T CD4+ auxiliares y a los linfocitos CD8+, así como una activación de las células B policlonales lo cual produce grandes cantidades de anticuerpos con poco o ningún funcionamiento. En

*Adenovirus e infección por VIH.*

estudios realizados en adultos, se postula, que la rareza de infecciones con serotipos de adenovirus comunes (por ejemplo, adenovirus 1-5) es probablemente el resultado de la existencia previa de una población de células B de memoria lo cual produce anticuerpos específicos a serotipos de alta afinidad contra infecciones adquiridas en la infancia (36).

Los pacientes VIH positivos pueden ser más propensos a adquirir infecciones por adenovirus del subgénero D como resultado de su inmunidad debilitada o por diferencias en la virulencia peculiar a estas cepas. Es probable que la persistencia de estas infecciones por adenovirus recién adquiridas sea un reflejo de respuestas ineficaces del linfocito T citotóxico (CTL) y del debilitamiento de los mecanismos de tipo TH1.

La severidad y cronicidad de la inmunidad celular debilitada en pacientes VIH positivos trae consigo la persistencia de una o más cepas de adenovirus del subgénero D en el tracto gastrointestinal por largos períodos de tiempo. Esto lleva a numerosas mutaciones puntuales y eventos recombinacionales ("vaivén" antigénico) lo cual explica por qué la evolución de nuevos serotipos ha sido observada casi exclusivamente en este grupo de pacientes (39,40). Queda por ver si la restauración parcial de la inmunidad después de un tratamiento antiretroviral eficaz es suficiente para permitir la eliminación de estas infecciones por adenovirus de subgénero D.

Se han recuperado adenovirus en pacientes VIH positivos desde el inicio de la epidemia del SIDA y los estudios de detección de virus (cultivo, microscopía electrónica, EIA o examinación histológica de biopsias de colon) han mostrado que las infecciones por adenovirus ocurren en un 7.4 % a un 24 % de los pacientes VIH positivos con diarrea (20, 36, 41, 42). Los serotipos más usualmente asociados con la diarrea, pertenecientes a los subgéneros A, C, y F fueron poco frecuentes en pacientes VIH positivos. Por otra parte en los aislamientos fecales (recuperados en pacientes con conteos de células CD4 de 10-1056/ $\mu$ L) fueron casi siempre inusuales los serotipos del subgénero D con patrones de análisis de restricción diferentes de las cepas prototipo publicadas, lo cual refleja

probablemente diferencias geográficas más que el status del VIH. Es más probable que la colonización del intestino se prolongue en pacientes con conteos de CD4 de  $<200/\mu$ L, lo que hace que ocurran cambios (drift) antigénicos y recombinación genética entre diferentes serotipos y que estas cepas demuestren una igual neutralización ante diferentes antisueros (16, 43).

La proporción de infecciones por adenovirus en pacientes VIH positivos con y sin diarrea no difiere significativamente, lo que sugiere que una colonización persistente y asintomática no es improbable. Los adenovirus pueden permanecer latentes y luego sufrir una posterior reactivación. Sin embargo la detección de cepas idénticas en diferentes pacientes VIH positivos y la variación en los serotipos de excretos persistentes sugiere que la infección primaria puede representar el patrón más usual de infección en los pacientes VIH positivos. La infección primaria representó una significativa proporción de la enfermedad en un estudio en una gran comunidad en Seattle (44). La baja frecuencia de infecciones con serotipos comunes puede deberse a una inmunidad específica adquirida antes de la infección por VIH. Dados tanto la alta incidencia como la prolongada permanencia de los adenovirus en los intestinos y el hallazgo frecuente de otros patógenos oportunistas la diarrea crónica adscrita a los adenovirus podría tener otras causas (22, 45, 46).

En conclusión las infecciones por adenovirus son comunes en pacientes VIH positivos, especialmente en estadios tardíos de la enfermedad. Las infecciones gastrointestinales (predominantemente con el subgénero D), aunque encontradas frecuentemente, son asintomáticas en más de la mitad de los pacientes (6, 47). La infección fue a menudo prolongada en aquellos con conteos de linfocitos CD4  $\leq 200 \mu$ L. La alta frecuencia de infección asintomática sugiere que los adenovirus aislados de las heces de pacientes VIH positivos, con diarrea, no son necesariamente la causa de la enfermedad, pero todavía hay necesidad de una extensa investigación del papel precisos que juegan los diferentes adenovirus en las infecciones primarias o reactivadas en hospederos inmunocomprometidos

**G González-Muñoz.**

y en consecuencia hay lugar para una investigación de las posibles medidas terapéuticas o inmunoproliféricas (5).

**REFERENCIAS.**

- 1.- Horwitz MS. Section Two Chapter 68. Adenoviruses. En Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields Virology, Four edition. Philadelphia: Lippincott – Raven; 2001.
- 2.- De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij- Uijterwaal MW, Slaterus KW, Van Dillen PW, *et al.* Adenoviruses from Human Immunodeficiency Virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3940-5.
- 3.- Benko M, Harrach B, Russell WC. Family adeniviridae, p. 227-238. In Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wickner RB. editors, Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. New York: Academic Press, Inc.; 1999.
- 4.- La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giral S, Rolston KV, *et al.* Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow trasplants. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 871-6.
- 5.- Durepaire N, Ranger- Rogez S, Gandji JA, Weinbreck P, Rogez JP, Denis F. Enteric prevalence of adenovirus in human immunodeficiency virus seropositive patients. *J Med Virol* 1995; 45: 56-60.
- 6.- Hellard ME, Sinclair MI, Hoggi GG, Fairley CK. Prevalence of enteric pathogens among community based asymptomatic individuals. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:290-3.
- 7.- Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers J. Adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985; 312:529-33.
- 8.- Flomenberg P, BabbittJ, Drobyski WR, Ash RC, Carrigan DR, Sedmak GV, *et al.* Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994; 169:775-81.
- 9.- Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, *et al.* Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:277-82.
- 10.- Blanke C, Clark C, Broun ER, Tricot G, Cunningham I, Cornetta K, *et al.* Evolving pathogens in allogeneic bone marrow transplantation: increased fatal adenoviral infections. *Am J Med* 1995; 99:326-8.
- 11.- Bertheau P, Parquet N, Ferchal F, Gluckman E, Brocheriou C. Case report: fulminant adenovirus hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:295-8.
- 12.- Howard DS, Phillips II GL, Reece DE, Munn RK, Henslee-Downey J, Pittard M, *et al.* Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1494-501.
- 13.- Echavarría MS, Ray SC, Ambindert R. Dumler JS, Charache P. PCR detection of adenovirus in a bone marrow transplant recipient: hemorrhagic cystitis as a presenting manifestation of disseminated disease. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 686-9.
- 14.- Sabin CA, Clewley GS, Deyaton JR, MocroftA, Johnson MA, Lee CA, *et al.* Shorter survival in HIV – Positive patients with diarrhoea who excrete Adenovirus from the GI tract. *J. Med Virol* 1999; 58:280-5.
- 15.- Hierholzer JC Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:262-74.
- 16.- Hierholzer JC, Adrian T, Anderson LJ, Wigand R, Gold JWM. Analysis of antigenically intermediate strains of subgenus B and D adenoviruses from AIDS patients. *Arch Virol* 1988; 103:99-115.
- 17.- Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, Adrian T, Gold JWM. Adenoviruses from patients with AIDS: A plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (Types 43-47). *J Infect Dis* 1988; 158:804-13.
- 18.- Janoff EN, Orenstein JM, Manischewitz JF, Smith PD. Adenovirus colitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterol* 1991; 100:976-9.
- 19.- Johansson ME, Brown M, Hierholzer JC, Thorner A, Ushijima H, *et al.* Genome analysis of adenovirus type 31 strains from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1991; 163:293-9.
- 20.- Khoo SH, Bailey AS, de Jong JC, Mandal BK. Adenovirus Infections in human immunodeficiency virus-positive patients: clinical features and molecular epidemiology. *J Infect Dis* 1995; 172:629-37.

*Adenovirus e infección por VIH.*

- 21.- Kaljot KT, Ling JP, Gold JWM, Laughon Be, Bartlett JG, Kotler DP, *et al.* Prevalence of acute enteric viral pathogens in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea. *Gastroenterol* 1989; 97:1031-2.
- 22.- Prasad KN, Nag VL, Dhole TN, Ayyagari A. Identification of enteric pathogens in HIV- positive patients with diarrhoea in Northern India. *J Health Popul Nutr* 2000; 18: 23-6.
- 23.- Prasad KN. Gastroenteritis in immunocompromised host. *In: Prasad KN, Ayyagari A, Gupta S* editors. *Proceedings of Indo- US CME on Current Concepts of Microbial Infections in Immunocompromised Host.* Lucknow: Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences; 1996. p. 43-5.
- 24.- Smith PD, Quinn TC, Strober W, Janoff EN, Masur H. NIH Conference. Gastrointestinal Infections in AIDS. *Ann Intern Med* 1992; 116: 63-7.
- 25.- Kazanjian P. What the clinician needs to know about the acquired immunodeficiency syndrome *In: Braunwald D, Race B* editors. *Intensive review of internal medicine.* Westwood: Nimrod Press; 1993. p. 4:159-67.
- 26.- Cortes-Porras G. Manifestaciones Gastrointestinales en Pacientes con Infección por VIH. *En Ponce de León S y Sigfrido RF*, editores. *SIDA, Aspectos Clínicos y Terapéuticos.* México: McGraw- Hill Interamericana; 2000.
- 27.- De Carvalho MG, Rodríguez MA, Marquez ME, Franco M, Montenegro MR. Lesões do trato gastrointestinal: uma síndrome da imunodeficiência adquirida: estudo de 45 necropsias consecutivas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 135-41.
- 28.- Trajman A, Belo M, Oliveira A, Madi K, Elia C. Quantitative and qualitative changes in intestinal immunoglobulin-bearing plasma cells in jejunal mucosa of 52 HIV- infected patients. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1215-24.
- 29.- Colebunders R, Francis H, Mann JM, Bila KM, Izaley L, Kimputu L. Persistent diarrhea, strongly associated with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 859-64.
- 30.- Gelb, A, Miller S. AIDS and gastroenterology *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 619-22.
- 31.- Bonacini M, Young T, Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1567-72.
- 32.- Halebranche R, Guerin JM, Laroche AC, Elie R, Spira T, Drotman P, *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastrointestinal manifestation in Haiti. *Lancet* 1983; 2: 873-7.
- 33.- Romo-García J, Salido Rengell F. *SIDA, manejo del paciente con HIV.* 2da. edición. México: Manual Moderno, SA; 1997. p. 77-84.
- 34.- Simon DM. AIDS associated diarrhoeae. Nutrition and HIV/AIDS. *Proceedings of the 1992 International Symposium on Nutrition and HIV/AIDS* Chicago: PAAC Pub; 1992. p. 1: 33-41.
- 35.- Romo J, Salido F. Causas y factores de diarrea en el SIDA en un hospital de la Ciudad de México. *Rev Clin Española* 1991; 189:218-20.
- 36.- Lord A, Bailey AS, Klapper PE, Snowden N, Khoo SH. Impaired Humoral Responses to Subgenus D Adenovirus Infections in HIV- positive Patients. *J Med Virol* 2000; 62: 405-9.
- 37.- Worgall S, Wolff G, Fulck- Pedersen E, Crystal RG. Innate immune mechanisms dominate elimination of adenoviral vectors following in vivo administration. *Hum. Gene Ther* 1997; 8: 37-44.
- 38.- Tai FH, Grayston JC. Adenovirus neutralising antibodies. *Biol Med* 1962; 109: 881-4.
- 39.- Crawford LK, Schunr DP. Adenovirus serotype evolution is driven by illegitimate recombination in the hypervariable regions of the hexon protein. *Virology* 1996; 224: 357-67.
- 40.- Crawford-Mikszs L, Schunr DP. Seroepidemiology of new associated adenoviruses among the San Francisco men's health study. *J Med Virol* 1996; 50: 230-36.
- 41.- Treviño M, Prieto E, Peñalver D, Aguilera A, García-Zabarte A, García-Riestra C, *et al.* Diarrea por Adenovirus y Astrovirus en pacientes inmunodeficientes hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 7-10.
- 42.- Gonzalez GG, Pujol FH, Liprandi F, Deibis L, Ludert JE. Prevalence of enteric viruses in human immunodeficiency virus seropositive patients in Venezuela. *J Med Virol* 1998; 55: 288-92.
- 43.- Horwitz MS, Valderrama G, Hatcher V, Korn R, de Jong P, Spigland I. Characterization of Adenovirus isolates from AIDS patients. *Ann NY Acad Sci* 1984; 437: 161-74.

**G González-Muñoz.**

44.- Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus watch. VII Observations of Adenovirus infections Am J Epidemiol 1977; 105: 362-86.

45.- Liste MB, Natera I, Suarez JA, Pujol FH, Liprandi F, Ludert JE. Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus- infected children. J Clin Microbiol 2000; 38: 2873-7.

46.- Giordano MO, Martinez LC, Rinaldi D, Espul C, Martinez N, Isa MB, *et al.* Diarrhea and enteric emerging viruses in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retrovir 1999; 15: 1427-32.

47.- Tompkins DS, Hudson MJ, Smith HR. A study of infectious intestinal disease in England: Microbiological findings in cases and controls. Commun Dis Public Health. 1999; 2: 108-13.