

## **Agentes patógenos responsables de trastornos gastrointestinales en sujetos infectados con VIH.**

*Esmeralda Vizzi y Luis A. Angulo Medina.*

Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** VIH, diarrea, enteropatógenos.

**Resumen.** Los trastornos gastrointestinales o TGI son afecciones debilitantes muy comunes en individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que pueden conducir a muerte. Numerosos agentes etiológicos y mecanismos patofisiológicos han sido propuestos causar esta afección. A pesar del uso de terapia antirretroviral, que ha reducido enormemente la prevalencia de TGI en estos pacientes, patógenos entéricos como virus, bacterias, parásitos y hongos logran actuar todavía como agentes oportunistas. Citomegalovirus, adenovirus, calicivirus, astrovirus, rotavirus, enterovirus, picobirnavirus y algunos más recientemente descritos, como bocavirus y Aichi virus han sido detectados en pacientes con VIH. Sin embargo, a excepción del citomegalovirus, hay muy poca certeza acerca del papel que juegan algunos de ellos en estas afecciones. Varias especies de *Cryptosporidium*, microsporidios, *Salmonella*, micobacterias atípicas y *Campylobacter jejuni* han sido reconocidos también como una importante causa de TGI en estos pacientes. La progresiva incorporación de técnicas inmunoenzimáticas y moleculares, cada vez más sensibles para la detección de antígenos, anticuerpos y agentes patógenos en heces ha mejorado el diagnóstico de las diarreas y contribuido a esclarecer la importancia etiológica de algunos microorganismos en los pacientes inmunocompetentes. En Venezuela existen algunos datos acerca de la prevalencia de patógenos entéricos en pacientes inmunodeficientes infectados con VIH. La identificación del agente etiológico responsable de TGI podría ser de gran utilidad para el manejo y tratamiento de estos pacientes, para quienes la enteritis viral es una manifestación morbosa que reduce la calidad de vida y ocasiona un elevado gasto en salud pública.

## **Enteropathogens responsible of gastrointestinal disorders in HIV patients.**

*Invest Clin 2013; 54(1):90 - 108*

**Keywords:** HIV, diarrhea, enteropathogens.

**Abstract.** Gastrointestinal disorders or GID are debilitating conditions common in individuals infected by the human immunodeficiency virus (HIV), capable of leading to death. Numerous etiological agents and pathophysiological mechanisms have been involved in this status. Although the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in many countries has greatly reduced the prevalence of gastrointestinal infections, enteric pathogens such as bacteria, parasites, fungi and viruses may still act as opportunist agents in these patients. Cytomegalovirus, adenovirus, calicivirus, astrovirus, rotavirus, enterovirus, picobirnavirus and some more recently described, like bocavirus and Aichi virus, have been detected in HIV patients. However, except for cytomegalovirus, which is an established etiological agent of GID in these patients, the role of the other viruses remains unclear. Several species of *Cryptosporidium*, microsporidia, *Salmonella*, atypical mycobacteria and *Campylobacter jejuni*, have also been recognized as important causes of GID in HIV patients. The progressive incorporation of increasingly sensitive immunological and molecular assays for antigen, antibody and pathogens detection from faeces, has improved the diagnosis of diarrhea and contributed to clarify the etiological significance of some microorganisms in immunocompetent patients. In Venezuela, some information is available about the prevalence of enteric pathogens in immunocompromised patients infected with HIV. The identification of the etiologic agent responsible for this condition may be useful for the management and treatment of these patients, for whom viral enteritis is a disease, which reduces their quality of life and causes a high public health spending.

*Recibido: 25-06-2012. Aceptado: 13-12-2012*

### **INTRODUCCIÓN**

La gastroenteritis infecciosa es una de las enfermedades más comunes del ser humano que afecta principalmente y en forma más severa a personas en edades extremas (niños menores de 5 años y ancianos), tanto en forma epidémica como endémica. Constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, sobre todo en las poblaciones de más escasos recursos, y en sujetos con deficiencias inmu-

nitarias (1, 2). Entre ellas, la causada por el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), una de las principales causas de muerte a nivel mundial y la primera en el continente africano (3).

A pesar de los esfuerzos realizados y los avances en el control, tratamiento y prevención del SIDA, el número de individuos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), su agente causal, sigue aumentando sobretodo en los países en vía de desarrollo, así como el número de

muerres relacionadas a esta enfermedad. Según reportes del año 2011 del programa para el SIDA de las Naciones Unidas (UNAIDS), 34 millones de personas estuvieron infectadas con VIH de tipo 1 a finales del año 2010, y 1.8 millones fallecieron (4).

Uno de los órganos mayormente afectado por patologías en los pacientes con VIH es el tracto gastrointestinal. Anorexia, pérdida de peso, disfagia, odinofagia, dolor abdominal y diarrea son frecuentes y generalmente no específicas en estos pacientes. Los trastornos gastrointestinales (TGI) son una de las condiciones más debilitantes y comunes en individuos infectados con el VIH, capaces de conducir a muerte (2). Afectan el 50% de los pacientes norteamericanos y europeos, y hasta casi un 100% de los que habitan en países en desarrollo (5, 6), desmejorando la calidad de vida de estos sujetos y ocasionando enormes costos en los sistemas de salud. En los estadios iniciales de la inmunodeficiencia, los pacientes VIH-positivos son susceptibles al mismo espectro de infección por patógenos entéricos causantes de diarrea que un sujeto inmunocompetente. Sin embargo, a medida que se agrava la inmunodeficiencia, estos individuos se hacen susceptibles a ser infectados por una mayor variedad de agentes oportunistas, entre los cuales se cuentan bacterias, parásitos, hongos y virus. Los desórdenes oportunistas se correlacionan significativamente con una cuenta total de linfocitos T CD4+ inferior a 100 células/ $\mu\text{L}$ , expresión del deficiente estatus inmune del paciente. La identificación de los patógenos entéricos en estos pacientes es importante debido a la disponibilidad de diferentes regímenes terapéuticos, que permiten tratar y controlar muchas de estas infecciones. Se ha estimado que la tasa de mortalidad en el cuadro crónico de los TGI puede llegar hasta un 72% a los 10 meses (7).

Varios agentes antirretrovirales y hasta el propio VIH parecen ser causa misma de

diarrea (8). Más recientemente, el amplio uso de la terapia antirretroviral de alta eficiencia o altamente supresiva (HAART por sus siglas en inglés) ha disminuido enormemente la prevalencia e incidencia de TGI en pacientes con VIH-SIDA y ha modificado la epidemiología y manejo clínico de estos trastornos (5), al restituir la competencia inmunológica de los individuos. Desafortunadamente el acceso y la capacidad de adhesión de pacientes VIH a la HAART no siempre son los esperados, aunado a la posible selección de variantes del virus resistentes al tratamiento. Un reporte reciente señala infecciones gastrointestinales en el 41,1% de sujetos sometidos a HAART, asociadas con mayor frecuencia a agentes virales (9), o en otro caso, infecciones parasitarias de significativa prevalencia en pacientes con bajo conteo linfocitario ( $<100$  células/ $\mu\text{L}$ ) (10).

Virus como citomegalovirus, adenovirus, calicivirus, astrovirus, *herpes simplex* y rotavirus han sido relacionados a TGI en sujetos con SIDA (2, 11), pero excepto para CMV cuya asociación como agente etiológico de diarreas ha sido establecida (2, 12), el rol de los otros virus en estos pacientes infectados con VIH no ha sido bien definido. En un estudio realizado en 1999 se encontró un 15,9% de prevalencia de infección por virus entéricos diferentes a CMV en pacientes con diarrea y VIH, en particular adenovirus, rotavirus, coronavirus y calicivirus (13). Entre los parásitos y bacterias que pueden estar asociadas a TGI a estos cuadros se encuentran varias especies de *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, especies de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* y micobacterias atípicas (5).

La definición del agente patógeno responsable de los TGI cobra enorme importancia en los pacientes infectados con VIH con diarrea crónica, dado que generalmente se manifiestan como una infección no-autolimitante, cuya persistencia puede pro-

mover la morbilidad, además de la mortalidad. El desarrollo de técnicas moleculares, dotadas de una mayor sensibilidad y especificidad que los métodos tradicionales de diagnóstico, ha permitido descubrir nuevos agentes patógenos relacionados con diarreas, que pudieran estar involucrados en los TGI en estos pacientes. Sin embargo, la sola presencia de un patógeno puede no ser un factor suficiente para explicar un cuadro diarreico.

### 1. MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE DIARREA EN PACIENTES CON VIH

Los TGI en pacientes infectados con VIH se distinguen por la frecuente coexistencia de múltiples patógenos en el intestino, la heterogeneidad en los síndromes clínicos y en el grado de cronicidad. La diarrea está relacionada con la secreción de agua y electrolitos estimulada por la secreción biliar en el colon, pérdida de proteínas y en casos fatales, con malabsorción de grasas. Diversos mecanismos patogénéticos han sido identificados o hipotetizados como responsables de la diarrea en estos pacientes, entre ellos el daño primario a los enterocitos, que causa una parcial atrofia de las vellosidades y disminución del área de superficie (14). ADN, ARN y antígenos proteicos del VIH han sido detectados en diferentes tipos celulares del tejido mucosal de la lámina propia del tracto gastrointestinal de éstos pacientes (15), lo cual sugiere una replicación en esta sede, aunque se desconoce la exacta participación del virus en el daño de las células epiteliales. Es posible que el VIH cause una alteración en la funcionalidad enterocítica, sin necesariamente infectar las células epiteliales intestinales. La disfunción y el daño intestinal causados parecen ser independientes de la diarrea, y posiblemente relacionados con alteraciones en la renovación del intestino delgado, resultado de la infección localizada del VIH o

la respuesta inflamatoria asociada, a alteraciones en las células T con mecanismos aún no muy claros (16, 17).

Dos mecanismos hipotéticos han sido propuestos mediar la enteropatía por el VIH: 1) la infección de la mucosa afectaría la permeabilidad por destrucción de las uniones estrechas intercelulares, actividad apoptótica epitelial o ambas (18); 2) la proteína gp120 causaría pérdida de microtúbulos mediada por calcio e inestabilidad celular (19). Se ha planteado la posibilidad que la proteína gp120 actúe como una virotoxina, interactúe con receptores VIP (por su sigla en inglés, polipéptido vasoactivo intestinal), y contribuya significativamente a la enteropatía causada por VIH (20, 21).

Colitis bacterianas pueden resultar del crecimiento incontrolado de la flora intestinal (*Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Clostridium* sp., y *Campylobacter* sp.), o infecciones oportunistas, típicas de las micobacterias en pacientes con VIH (21). La enteropatía exudativa causada por el bloqueo linfático que determinan los macrófagos tisulares infectados con bacterias del *Mycobacterium avium complex* (MAC), y la participación de enterotoxinas secretoras y de citoquinas, como mediadores inflamatorios, han sido propuestos mediar las diarreas bacterianas en pacientes con VIH. Un déficit de citoquinas de tipo 1 favorecería la persistencia intracelular de *Salmonella* no tifoidea y justificaría la mayor susceptibilidad observada en los pacientes hacia infecciones invasivas y recurrentes, descritas en SIDA (22). *Clostridium difficile* también altera la secreción de interleuquina-1 (21).

La diarrea en pacientes con enfermedad protozoaria, como la criptosporidiosis, microsporidiosis e isosporiasis, se relaciona al daño epitelial primario en el intestino delgado, similar a la patogénesis de la enfermedad celiaca o del esprue tropical, es decir, una excesiva y crónica pérdida de las células epiteliales con hiperplasia de las

criptas e inmadurez funcional de las células epiteliales de las vellosidades. Los estudios en pacientes con SIDA y diarrea asociada a estos patógenos demuestran decrementos en las actividades específicas (disacaridasas, sacarasa, maltasa y lactasa) del borde en cepillo (23). La disfunción del íleon también ha sido documentada en estos pacientes VIH infectados con protozoos y bacterias (14).

Una neuropatía con tránsito intestinal rápido, el efecto tóxico de las drogas antiretrovirales, principalmente inhibidores de proteasas, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no-Hodgkin han sido propuestos mediar el desarrollo de diarrea en pacientes con VIH (14, 21).

## 2. AGENTES ETIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LOS TGI EN PACIENTES CON VIH

### 2.1. Virus

La participación de los agentes virales en los TGI en pacientes VIH positivos parece variar mucho dependiendo del origen, edad y tamaño de la población estudiada, el estatus de inmunosupresión del paciente y el método de detección utilizado. Así, la tasa de detección de virus entéricos se ha visto oscilar entre 6,4 y 52% en estudios realizados en Venezuela con niños y adultos VIH positivos (24, 25) y entre 20-35% en poblaciones seropositivas de Argentina y U.S.A (8, 26, 27), mostrando porcentajes mayores en pacientes con estado avanzado de inmunosupresión (28, 29).

La alteración en la funcionalidad intestinal desarrollada por muchos pacientes infectados con el VIH, causada por la atrofia de las vellosidades del intestino delgado y defectos de maduración de los enterocitos que se manifiestan con un aumento de permeabilidad y malabsorción de lípidos y carbohidratos (17, 18), puede corregirse una vez iniciado el tratamiento antirretroviral.

Esto, junto a la dificultad a detectar otros patógenos entéricos, sugiere que el VIH es causa directa de enteropatía (17). Existen evidencias que demuestran que el VIH, virus envuelto con genoma de ARN de simple cadena, perteneciente a la familia *Retroviridae*, puede infectar el tejido linfoide del intestino y los enterocitos, y causar efecto citopático, contribuyendo al desarrollo de una diarrea crónica en muchos pacientes con SIDA (15, 30).

Citomegalovirus (CMV), virus con genoma de ADN perteneciente a la familia *Hesperoviridae*, es el agente oportunista que más comúnmente conduce a esofagitis ulcerativas y enterocolitis en pacientes infectados con VIH; si bien puede afectar todo el intestino, es el colon el órgano blanco de infección aguda (2, 9). CMV ha sido descrito en un porcentaje variable entre 10 y 27% de los casos de diarrea crónica debilitante en sujetos con SIDA (9) (Tabla I), y hasta se ha podido detectar en el 45% de las biopsias mucosales de este tipo de pacientes (2, 31, 32). La presentación clínica de la infección por CMV puede ser muy variable y se manifiesta tardíamente en el curso de la infección por VIH, con frecuentes complicaciones (5). La infección en el intestino delgado y colon se asocia a diarrea profusa y casi siempre causa dolor abdominal difuso. A pesar de que su definición diagnóstica puede ser difícil, el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) para la detección y los avances en el tratamiento de esta afección han declinado su frecuencia. Pareciera que el mejor tratamiento para la colitis por CMV consiste en la aplicación simultánea de ganciclovir y HAART para la restauración del sistema inmunitario, y para prevenir la selección de variantes de CMV resistentes (33).

Otro virus de la misma familia, el virus del *herpes simplex* (HSV por sus siglas en inglés) es también responsable de TGI en pacientes con VIH. Su más común manifes-

**TABLA I**  
PREVALENCIA DE DETECCIÓN DE LOS MÁS COMUNES AGENTES ENTÉRICOS EN SUJETOS INFECTADOS CON VIH. RANGOS (EN PORCENTAJE) DE DETECCIÓN MÁXIMA Y MÍNIMA REPORTADOS PARA CADA AGENTE PATÓGENO EN LOS ESTUDIOS CITADOS DE SUJETOS INFECTADOS CON VIH QUE PRESENTAN O NO DIARREA

Agente entérico	Porcentaje (%) de detección (rango)		Comentarios	Referencias
	Diarrea	No diarrea		
<b>Virus</b>				
Citomegalovirus	10-26,5	0-15,4	El más común agente oportunista; afecta en fase tardía. Causa esofagitis y colitis, detectable en biopsias mucosales. Diarrea crónica debilitante y frecuentes complicaciones.	2, 9, 32
Herpesvirus	2,2-18,4	0-40	Causa proctitis distal y proctocolitis, además de esofagitis.	5, 9, 32
Adenovirus	0-27	0-14,4	Diarrea crónica acuosa, colitis, algunas veces en coinfección con otros microorganismos.	8, 9, 13, 24-25, 28-29, 34-36, 38, 87
Rotavirus	0-30	0-2,5	Diarrea crónica acuosa en adultos y niños. Considerable variabilidad regional y estacional. Similar epidemiología que en sujetos inmunocompetentes.	8, 11, 13, 24-26, 28-29, 41, 43, 58
Astrovirus	0-17	0-12	Descrito en niños y adultos con diarrea crónica acuosa. Asociación con diarreas no definida en pacientes VIH. Variación regional.	8, 11, 24-26, 41
Picobirnavirus	0-14,6	0-3,5	Asociación con diarrea crónica acuosa no conclusiva.	8, 24-25, 27
Calicivirus	0-10	0-13	Asociación con diarrea crónica acuosa no conclusiva.	8, 11, 28-29, 47, 87
Coronavirus	1-22	3	Asociación con diarrea crónica acuosa no conclusiva.	8, 13, 28, 87
<b>Bacterias</b>				
<i>Salmonella</i> sp	2-20	0-4,7	Infección invasiva, persistente e intracelular. Altamente resistente a antibióticos comunes. Alta mortalidad.	57-58, 62, 65, 83, 88
<i>Campylobacter</i> sp	0,6-14,5	0-4,7	Diarrea aguda de tipo disentérico.	41, 57-58, 62, 65, 83, 88
<i>Shigella</i> sp	0-36	0-5,5		
<i>Escherichia coli</i>	0-60	0-26	Diarreas persistentes. Necesario evaluar factores de virulencia para la asignación del rol patógeno. Variante EAEC directamente relacionada con severidad en algunas poblaciones.	11, 41, 57-58, 89
<i>Mycobacterium avium complex</i>	6,6-16	0	Diarrea crónica en SIDA avanzado	71-73

TABLA I (Continuación)

Agente entérico	Porcentaje (%) de detección (rango)		Comentarios	Referencias
	Diarrea	No diarrea		
Hongos				
<i>Candida</i> sp	0-57,5	0,6-50	Común causa de esofagitis; reportado progresivo aumento de fluconazol-resistencia.	11, 41, 58
Microsporidia	1,7-33	1,1-5	Asociado con diarrea crónica y bajo conteo linfocitario. Prevalencia con notables diferencias según el estudio.	57, 58, 79-81
Parásitos				
<i>Giardia lamblia</i>	0-55%	0-9	Asociación significativa entre diarrea y conteo linfocitos T CD4+ <200 cél./ $\mu$ L.	1, 41, 57-58, 61, 82-84
<i>Entamoeba histolytica</i>	0-14,9	0,6-2,4	Diarrea aguda o crónica.	1, 41, 58, 83, 90
<i>Cryptosporidium parvum</i>	0-67	0,3-62	El parásito más comúnmente involucrado en SIDA avanzado, conteo <200; diarrea debilitante crónica o aguda.	1, 11, 41, 57-58, 82-84, 86, 87
<i>Isospora belli</i>	1,1-32,2	0-1,2	Raro en Norteamérica, endémico en Haití. Conteo linfocitos T CD4+ <200 cel./ $\mu$ L, característico de SIDA avanzado, común en países en desarrollo.	1, 41, 58, 82-85, 88
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0-12	0-10,3	No demostrada su asociación con diarrea en estos pacientes.	1, 58, 82-84, 88
<i>Ancylostoma duodenale</i>	1,4-18	0-19,7	El más comúnmente detectado en un estudio en Sao Paulo, Brasil.	1, 82, 85
<i>Ascaris lumbricoides</i>	3,4-30,8	1,6-12	No demostrada su asociación con diarrea en estos pacientes.	1, 58, 61, 83, 88

tación clínica es la proctitis distal, erróneamente interpretada como diarrea. En casos raros la patología se extiende hasta el colon proximal, determinando proctocolitis con hematoquecia y diarrea (5). HSV ha sido descrito también en proporción elevada entre individuos con VIH sin diarrea (34) (Tabla I).

El resto de los virus son, por lo general, causa de diarrea crónica acuosa. Así, los adenovirus (AdV), virus de ADN no envueltos de 65-80 nm de diámetro, de la familia *Adenoviridae*, son responsables de diarreas leves infantiles en sujetos inmunocompetentes, en particular los tipos 40 y 41, y

muestran una incidencia variable entre 1-8% en países industrializados y 2-31% en países en desarrollo (33). En los pacientes infectados con el VIH, los AdV han sido reportados con una frecuencia variable entre 0 y 15,4% como agentes causales de colitis crónicas y/o en coinfección con otros, en particular con CMV o parásitos, aunque su participación y su rol oportunista es objeto de controversia (8, 9, 13, 34-36) (Tabla I). Para algunos autores es la segunda causa más frecuente de diarrea en pacientes infectados con VIH, producto de la reactivación de una infección latente o de una fuente de infección exógena (37, 38).

Los rotavirus (RV), virus con genoma de ARN de doble cadena segmentado, 70 nm de diámetro y pertenecientes a la familia *Reoviridae*, constituyen los agentes etiológicos virales mayormente asociados con diarrea severa en niños menores de 5 años. En Venezuela es un importante problema de salud pública, siendo la primera causa de muerte infantil y responsable de un tercio de las hospitalizaciones por diarrea (39). Se caracterizan por la enorme variabilidad de los antígenos de superficie, los cuales definen múltiples tipos (33). La epidemiología de la infección por RV y su asociación con la diarrea infantil no parece variar significativamente durante la infección por VIH (25, 40). Sin embargo, existen datos divergentes dependiendo de la región geográfica considerada, con frecuencias de aislamiento entre los niños con VIH que van desde 0% (en Brasil) hasta 30% (en Malasia y Malawi), y en adultos del 2,5% (en Brasil) hasta el 18% (en Inglaterra), demostrando una considerable variabilidad regional y estacional (1, 13, 25, 41-43) (Tabla I). Una asociación entre diarrea prolongada en pacientes VIH y eliminación de RV ha sido también reportada (42, 43), aunque esto no ha podido ser confirmado por otros autores.

Los astrovirus (AstV), pequeños virus con genoma de ARN de cadena simple, de la familia *Astroviridae*, son la causa más común de gastroenteritis no solamente en niños pequeños (menores de 2 años) inmunocompetentes, sino también entre los ancianos y pacientes inmunodeficientes (44). Entre pacientes con VIH, AstV han sido detectados en el 12% de muestras de adultos con diarrea en USA, en el 4% de los sujetos estudiados en Argentina, en el 12 y 11% respectivamente de niños seropositivos en Brasil y Venezuela, aunque no parece mostrar asociación significativa con diarrea (8, 25, 26, 41) (Tabla I).

Otros virus como picobirnavirus (PBV) y calicivirus (CV) han sido con fre-

cuencia descritos en muestras de pacientes con VIH, que presentan o menos síntomas de diarrea. Los PBV, de la familia *Picobirnaviridae*, son pequeños virus con genoma bi-segmentado de ARN de doble cadena, identificados en un principio mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE por sus siglas en inglés) en heces de diferentes especies de vertebrados, y descritos casualmente en humanos, para los cuales no existe una clara asociación con TGI (45, 46). En pacientes infectados con VIH la infección con PBV ha sido significativamente asociada con diarrea crónica, en coinfecciones con otros patógenos entéricos virales o no virales (8, 24, 25, 27) (Tabla I). Sin embargo, estudios realizados con niños y adultos infectados con VIH en Venezuela no demuestran esta asociación (24, 25), por lo tanto su participación como oportunista en las diarreas en pacientes VIH debe ser aún esclarecida.

Los CV, virus de ARN de 27 nm de diámetro, que incluyen los géneros *Norovirus* y *Sapovirus* descritos en humanos, son miembros de la familia *Caliciviridae*. Son considerados la segunda causa más importante de gastroenteritis viral después de los RV, principales responsables de brotes epidémicos de origen alimentario e hídrico en niños y adultos (33). Han estado involucrados en diarreas en adultos y niños infectados con VIH en un porcentaje muy variado de casos (1,3-51%) (8, 11, 13, 28, 29, 47), sugiriendo que aún queda mucho por comprender con relación a la participación en las diarreas de estos pacientes (Tabla I). Datos recientes indican una significativa asociación entre la presencia de CV y diarrea en adultos VIH-seropositivos (11).

Los coronavirus (CoV) son grandes virus envueltos, de ARN simple cadena, capaces de causar enfermedad entérica en diferentes especies animales, incluyendo el humano, de significado incierto (48). CoV han sido descritos ocasionalmente en un por-

centaje variable (entre 2,9 y 22%) de pacientes con diarrea infectados con VIH (8, 13) (Tabla I); sin embargo queda por definir su participación en este proceso.

Los bocavirus humanos (HBoV), pequeños virus de ADN de simple cadena y sin envoltura, de la familia *Parvoviridae*, propuestos como posibles agente etiológicos de enfermedades respiratorias infantiles, fueron identificados en el 2009 como posibles agentes causales de gastroenteritis infantil, terceros en frecuencia después de RV y AstV en niños australianos con diarrea (49). Las especies 2 y 3 han sido encontradas en heces, lo cual sugiere un fuerte tropismo por parte de este virus para el intestino. Se desconoce la prevalencia y el potencial patógeno de los HBoV en pacientes inmunosuprimidos. En un estudio realizado en Brasil con 705 muestras de tres diferentes ciudades, fueron descritos 14 aislados (2%) de HBoV en pacientes pediátricos con diarrea, de los cuales uno era VIH-positivo (50). En otro estudio, HBoV2 y HBoV3 fueron respectivamente identificados en el 20,8 y 0,6% de pacientes brasileños adultos con diarrea, y más de la mitad de las cepas detectadas provenían de pacientes VIH-positivos (51). Si bien en algunos casos fueron encontrados en asociación con otros patógenos entéricos (9), su participación como agentes de diarrea en pacientes con VIH no ha podido ser excluida, probablemente relacionada con una elevada carga viral (9), sugiriendo esto una posible replicación del virus en el intestino. Los estudios indican que en pacientes con inmunodeficiencias, HBoV pudiera comportarse como un agente oportunista, cuya presencia agravaría el cuadro clínico. Estudios adicionales son requeridos para aclarar este aspecto.

Enterovirus, pequeños virus de ARN de simple cadena pertenecientes a la familia *Picornaviridae*, son reconocidos como agentes etiológicos de numerosas patologías, entre las cuales la gastroenteritis, aso-

ciada principalmente a casos esporádicos y brotes en niños, con una prevalencia cercana al 10% (52). Entre ellos, *Echovirus* y *Coxsackievirus* tipo B, desde hace varias décadas, están siendo implicados en la ocurrencia de diarreas en un porcentaje no muy bien definido de pacientes con inmunodeficiencias (53). A pesar de que enterovirus han sido detectados con mayor frecuencia en niños infectados con VIH que en niños no infectados, su asociación con la diarrea no ha sido significativa (25).

El papel que juegan virus entéricos de más reciente descubrimiento como Aichi virus en la diarrea de pacientes con inmunodeficiencias no se conoce. Los Aichi virus, de ARN simple cadena, identificados como miembros del género *Kobuvirus*, de la familia *Picornaviridae*, están relacionados en un 2-55% con la ocurrencia de brotes de diarrea en Europa y Asia, asociados al consumo de ostras (54). También en Venezuela se ha descrito la circulación de Aichi virus en ríos de áreas urbanas, contaminadas con aguas residuales (55). Sin embargo, aún se desconoce el verdadero impacto en las diarreas humanas. La elevada prevalencia de anticuerpos específicos reportada hacia este virus (51 y 93% en la población infantil y adulta, respectivamente) (56) sugiere una amplia circulación del agente viral. Surge en consecuencia interés en estudiar su participación en las diarreas de pacientes con VIH.

## 2.2. Bacterias

Enteropatógenos bacterianos han sido identificados en porcentajes variables entre 0 y 60% en pacientes infectados con VIH que manifiestan un TGI (42, 57, 58). La causa más común de diarrea bacteriana en estos pacientes son especies de *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Clostridium difficile*, y *Mycobacterium avium complex* (MAC); sin embargo, *Escherichia coli*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas* sp.,

han sido también involucradas en esta afección (2, 9, 59).

*Salmonella* sp., bacilo gram-negativo de la familia *Enterobacteriaceae*, es considerado un patógeno importante en los pacientes con VIH, de 20 a 100 veces más frecuente en estos que en sujetos inmunocompetentes (57). Su frecuencia de aislamiento puede variar entre 2 y 20%, con las más altas prevalencias observadas en niños africanos (60-62) (Tabla I). De un 20 a un 40% de pacientes con VIH desarrollan septicemias causadas por *Salmonella* no *typhi* (SNT), responsables cada año de recaídas en más del 25% de los casos y una elevada mortalidad cuando se asocia a un bajo conteo de linfocitos T CD4+ (22, 60-63). Preocupa el creciente reporte de cepas de SNT resistentes a antibióticos de común uso en países en desarrollo (60). Si bien en algunos países la enfermedad por SNT está declinando entre pacientes con VIH a raíz de la introducción de la HAART, su incidencia sigue siendo alta respecto a la población general (22, 60, 64) (Tabla I).

*Campylobacter* y *Shigella* sp son los patógenos más frecuentemente identificados y asociados a disentería en pacientes con VIH, con síntomas clásicos de enterocolitis como diarrea sanguino-purulenta, tenesmo y fiebre (5).

*Campylobacter jejuni*, bacilo gram-negativo, microaerófilo con forma de coma de la familia *Campylobacteriaceae*, ha sido detectado con frecuencia significativamente mas alta en sujetos VIH+ con diarrea, en comparación a individuos inmunocompetentes (65). La frecuencia de detección de *Campylobacter jejuni* en muestras de heces provenientes de individuos VIH positivos con diarrea en países del sur de Asia y continente Africano oscila entre 0,6 y 14,5% (60, 62, 65) (Tabla I). Otros miembros del género *Campylobacter* sp., causantes de diarreas prolongadas de intensidad leve a moderada, han sido detectados en este tipo

de pacientes (66). Las terapias antibióticas prolongadas agravan la selección de cepas de esta bacteria resistentes (1).

*Shigella* sp., de la familia *Enterobacteriaceae*, se ha aislado en sujetos con diarrea infectados con VIH en diferentes países con una frecuencia variable entre 0 y 36% (57-58, 65, 67) (Tabla I). En un estudio con niños VIH+ con diarrea, realizado en Brasil, la frecuencia de detección para *Shigella sonnei* fue del 11%, pero ninguna asociación significativa con esta condición pudo ser demostrada (41). Pareciera no haber diferencia relacionada entre la condición inmunitaria del hospedador y las especies aisladas generalmente del género *Shigella* sp. (*S. flexneri*, *S. boydi*, *S. dysenteriae*) (67), aunque el riesgo de infección y desarrollo de gastroenteritis en pacientes con SIDA es 20 veces mayor respecto a la población inmunocompetente (58). Resistencia múltiple a diversos antibióticos para este patógeno ha sido descrita (65).

También varias enterobacterias de la especie *Escherichia coli*, descritas como importantes patógenas en pacientes inmunocompetentes [*E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* difusamente adherente (DAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC)], han sido fuertemente asociadas con diarrea persistente en pacientes con VIH en África, en particular la variante EAEC, para la cual se ha descrito una relación directa con severidad de la diarrea (68-70), que sin embargo no pudo ser demostrada en una población infantil estudiada en Brasil (41) (Tabla I).

Especies de *Mycobacterium* sp., especialmente del *Mycobacterium avium complex* (MAC), han sido detectadas con frecuencias entorno al 16%, aunque de manera no significativamente asociadas a diarrea, en pacientes infectados con VIH (71, 72) (Tabla I). Las micobacterias son bacilos ácido-alcohol resistentes de la familia Myco-

*bacteriaceae*. El MAC es común en pacientes con SIDA cuyo estado de inmunosupresión es avanzado; hasta un 39% de estos pacientes puede desarrollar una infección capaz de diseminarse por vía hemática cuando el conteo de linfocitos T CD4+ permanece por debajo de 10 células/ $\mu$ L (72), con particular predilección por el tracto gastrointestinal. La infección oportunista con *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) es una manifestación tardía común, que causa diarrea hasta en un 10% de pacientes con VIH con conteo de linfocitos T CD4+ menor de 50 células/ $\mu$ L, y ha sido asociado a duodenitis (73, 74). También ha sido descrita una participación inequívoca de micobacterias no tuberculares (MNT) como *M. ulcerans* en diarrea crónica (75). Recientemente, el uso de HAART ha modificado la prevalencia y el valor pronóstico de las infecciones por micobacterias (63) (Tabla I).

Otros patógenos bacterianos asociados con enterocolitis con prevalencia inferior al 5% en pacientes VIH+ son la *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., y *Clostridium difficile* (58). Éste último es causa de diarrea en inmunosuprimidos con VIH, debido a la frecuente exposición de estos pacientes a agentes antimicrobianos e infecciones nosocomiales (76), y es capaz de conducir a peritonitis o ascitis (5). A pesar de la introducción de la HAART, la infección por *Helicobacter pylori*, otro miembro de la familia *Campylobacteriaceae* asociado a enfermedad de reflujo en pacientes con VIH, aparentemente ha aumentado (77).

### 2.3. Hongos

Entre las especies de hongos, algunas levaduras pertenecientes al género *Candida* son aisladas con mayor frecuencia en heces provenientes de pacientes inmunosuprimidos (SIDA) con diarrea (1). Considerado un agente oportunista del tracto gastrointestinal, *Candida* sp. es indiscutiblemente un

importante colonizador del intestino en pacientes con VIH, en particular las especies denominadas “no-*albicans*”, en quienes causa diarrea como consecuencia de una masiva infestación. Se han reportado frecuencias variables de aislamiento de *Candida albicans* entre 7,6 y 39,1% en pacientes adultos en países africanos y asiáticos (1, 58, 78), pero también del 57,5 y 35% respectivamente en adultos y en niños brasileiros infectados con VIH (11, 41) (Tabla I). En estos últimos el grupo no-*albicans* fue aislado en el 9% de ellos (41). Es de gran preocupación la frecuencia cada vez mayor de aislamiento en el torrente sanguíneo (candidemia), mucosa oral y esofágica en estos pacientes, además de la creciente resistencia intrínseca o adquirida manifestada hacia las principales drogas utilizadas en el tratamiento contra VIH (41).

Entre los microsporidios intestinales, *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis* son causa importante de TGI en pacientes VIH positivos, cuya expresión clínica depende del estatus inmune del sujeto durante la infección. Son parásitos intracelulares obligados, formas basales del reino *Fungi*, que producen esporas. Poco se sabe acerca de la modalidad de adquisición de este germen, aunque la contaminación desde aguas superficiales probablemente juega un rol fundamental en la transmisión (63, 79). La diarrea por microsporidios en pacientes con VIH es por lo general crónica y acuosa, y está fuertemente asociada a un bajo conteo de linfocitos T CD4+ (<100 células/ $\mu$ L) y a pérdida de peso (79). De acuerdo al área geográfica y método de detección utilizado la frecuencia de infección puede oscilar entre 1,7 y 33% (57, 58, 79-81) (Tabla I). En Venezuela, Edo. Zulia, fueron hallados microsporidios en el 13,6% de los pacientes estudiados con VIH, la mayoría de los cuales con diarrea; sin embargo, la diferencia entre la ocurrencia de la infección en pacientes con diarrea y contro-

les no fue significativa, probablemente debido al limitado tamaño muestral (81).

#### 2.4. Parásitos

Las infecciones causadas por parásitos son entre las más estudiadas en individuos con VIH/SIDA, en particular por la diarrea acuosa, deshidratación, malabsorción y pérdida de peso que originan. Entre los más comúnmente identificados están *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides* y *Ancylostoma duodenale*. Especies emergentes cuales *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora belli* han sido también descritas (1, 5, 59, 82).

Porcentajes variables de detección de *Giardia* sp. entre 0 y 55% se han descrito en pacientes VIH en países asiáticos, europeos y USA (1, 57-58, 61, 83, 84) por lo general más altos que los observados en pacientes no infectados con VIH (Tabla I). La infección por *Giardia lamblia* se manifiesta con una frecuencia y severidad similar a la de sujetos inmunocompetentes, aunque en los pacientes con VIH se ha podido demostrar una asociación significativa entre diarrea crónica y conteo de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L (85). *Entamoeba histolytica* ha sido descrita en pacientes VIH con frecuencias variables de hasta 14,9% (1, 41, 58, 83) (Tabla I).

Entre los protozoos, *Cryptosporidium parvum* es la causa más común de diarrea debilitante crónica en pacientes con SIDA, además de causar diarrea aguda (5). Ha sido identificado hasta en un 67% de pacientes sintomáticos (41, 57, 63, 86, 87) (Tabla I). La frecuencia de detección de *C. parvum* en sujetos con VIH descrita ha sido de 3,8-10% en Estados Unidos, 21,5% en Italia, 13,1% en Cuba, y 33% en India (1). En diferentes oportunidades se ha demostrado asociación significativa entre parasitosis, diarrea crónica, y conteo de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L (1). Una

transmisión de este parásito mediada por aguas contaminadas es muy probable se dé en los sujetos inmunosuprimidos, quienes se beneficiarían enormemente con la aplicación de adecuadas medidas de saneamiento de las aguas, además de la terapia HAART (63).

*Isospora belli*, protozoo cuyas diversas especies infectan al hombre, primates no humanos y otros vertebrados, es un patógeno gastrointestinal oportunista poco común en sujetos con VIH de Norteamérica, mientras que parece ser endémico entre pacientes de algunos países en desarrollo como Haití (85). De hecho, la infección por este coccidio es más frecuente en los países en desarrollo, y está relacionado con un saneamiento ambiental inadecuado. Su prevalencia en pacientes infectados con VIH varía desde 0,2 a 6% en Norteamérica, de 1,5 a 15% en países centroamericanos y de 1,8 a 32,2% para Sudamérica (1, 82, 85, 88), en algunos casos significativamente asociada a diarrea (Tabla I). La infección con *I. belli* se asocia con diarrea acuosa y crónica, deshidratación, malabsorción y pérdida de peso, característica de la patología del intestino delgado (85). La enfermedad se presenta generalmente en pacientes con inmunosupresión avanzada y se auto-limita si la cantidad de linfocitos T CD4+ es igual o mayor a 200 células/ $\mu$ L.

Pacientes parasitados con *I. belli* o *Cryptosporidium* sp. son candidatos para ser estudiados con serología para VIH, por ser estos dos parásitos comúnmente presentes en los casos de SIDA en estado avanzado.

*Blastocystis hominis*, considerado un patógeno oportunista, ha sido identificado en pacientes adultos con VIH y diarrea en ausencia de otros patógenos, aunque existen evidencias contrastantes relacionadas con su asociación con síntomas clínicos (1, 58).

*Strongyloides stercoralis* puede ser causa de enteritis catarral, edematosa o ul-

cerativa, y ha sido detectado en porcentajes variables en pacientes con VIH aunque no se ha podido demostrar una significativa asociación con diarrea (1) (Tabla I). *Ancylostoma duodenale* fue el helminto mayormente detectado (1,4%), seguido por *Taenia saginata* y *Strongiloides stercoralis* (0,7%) en pacientes VIH+ con diarrea en un estudio realizado recientemente en Sao Paulo, Brasil (82), mientras que en otro estudio lo fue *Ascaris lumbricoides* (30,8%) (1, 82, 83, 88) (Tabla I).

### 3. DIAGNÓSTICO DE TGI EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH

La mejor herramienta para evaluar las diarreas en pacientes infectados con VIH es el conteo de linfocitos T CD4+, reflejo del grado de inmunodeficiencia del sujeto. La mayoría de los desórdenes causados por oportunistas se manifiestan cuando el conteo está por debajo de 200 células/ $\mu$ L, y más aún por debajo de 100.

La evaluación endoscópica y el análisis de las muestras de heces y/o biopsias puede facilitar el diagnóstico de los TGI en pacientes infectados con VIH. Diferentes medios de cultivo para bacterias enteropatógenas y tinciones histopatológicas para detectar leucocitos y criptosporidios en heces y/o biopsias son utilizados en el diagnóstico de las TGI (5). De gran utilidad resultan la microscopía de luz visible para la búsqueda de huevos de helmintos o amebas, y la microscopía electrónica para virus y microsporidios, técnicas de hibridización fluorescente "in situ" (FISH, por sus siglas en inglés) para la identificación de agentes como el herpesvirus, y la PCR, ésta última en particular muy utilizada para infecciones de origen viral (5, 21). La serología (de común aplicación para CMV o *Entamoeba*) es de limitada utilidad.

Un algoritmo propuesto por algunos autores para la evaluación de estos desórde-

nes incluye en una primera etapa el análisis triseriado de muestras de heces para la búsqueda de patógenos bacteriano, parásitos, hongos y virus, examen por lo general no-invasivo y relativamente más económico, y con frecuencia informativo. Solo en una segunda etapa se propone la evaluación endoscópica del tracto intestinal superior e inferior para la directa visualización y toma de biopsia mucosal.

A pesar de la existencia de todos estos instrumentos para el manejo de los TGI en pacientes con SIDA, para un significativo número de pacientes el diagnóstico no puede ser definido.

### CONCLUSIÓN

La diarrea continúa siendo un problema muy común en pacientes con VIH, en quienes las infecciones virales son más frecuentes que las bacterianas. Las discrepancias observadas en los estudios sobre las frecuencias de detección de los agentes patógenos reflejan diferencias en el grupo poblacional y en el número de muestras estudiadas, la presentación clínica de la diarrea (aguda o crónica), el estadio de la inmunosupresión, el uso de diferentes estrategias diagnósticas, etc.

Algunos agentes patógenos afectan solo pacientes VIH en los estadios avanzados de inmunosupresión. No queda duda que el grado de inmunosupresión juega un papel clave en el desarrollo de los TGI, favoreciendo posiblemente las infecciones por gérmenes oportunistas, como MNT y protozoos. Una severa inmunosupresión puede predisponer hacia infecciones, principalmente bacterianas, incluyendo las causadas por MAC, además de CMV, *Cryptosporidium* sp. y microsporidios (58). Condiciones pato-fisiológicas alteradas típicas de esta condición podrían favorecer la replicación del patógeno que conlleva a una masiva colonización y por tanto una prolongada eli-

minación. Es posible que el daño citopático y la inflamación generados por la colonización de algunos agentes como adenovirus, sea responsable de los cuadros crónicos o predisponga a la infección con otros como CMV, para los cuales si se ha establecido un rol como patógeno.

En conclusión, es difícil establecer un definitivo rol patógeno para los agentes entéricos en los pacientes con VIH, para quienes una eliminación asintomática de microorganismos y una alta tasa de agentes concurrentes es un hallazgo común, en particular en los casos crónicos de TGI. Gran preocupación genera que éstos agentes enteropatógenos sean mantenidos en esa condición por un elevado porcentaje de sujetos en particular en la población adulta e infantil, y contribuyan a la diseminación. Un bajo conteo de linfocitos T CD4+ en los pacientes infectados con VIH se asocia a un mayor riesgo de diarrea, esta última capaz de debilitarlos, independientemente del estadio del SIDA. Esto sugiere que un adecuado manejo de la diarrea puede prevenir la inmunosupresión y por ende la condición clínica de estos. Los múltiples eventos etiológicos que en estos pacientes es posible encontrar, complica más aún la escogencia empírica de una terapia. La aplicación de técnicas sensibles que permitan detectar nuevos agentes infecciosos (virales, fúngicos, parasitarios y bacterianos) como potenciales agentes de diarrea en pacientes con VIH debería ser auspiciado. De sumo cuidado es la interpretación de los resultados, la cual debe ir en conjunto con una evaluación del cuadro clínico que permita establecer el verdadero rol etiológico del agente detectado.

#### REFERENCIAS

1. **Rossit AR, Goncalves AC, Franco C, Machado RL.** Etiological agents of diarrhea in patients infected by the human immunodeficiency virus-1: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51:59-65.
2. **Thom K, Forrest G.** Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22:18-23.
3. **Gayle HD, Hill GL.** Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:327-335.
4. **World Health Organization (WHO).** **Progress report 2011:** Global HIV/AIDS response. 2006; Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf).
5. **Mönkemüller KE, Wilcox CM.** Investigation of diarrhea in AIDS. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:933-940.
6. **Fenoglio-Preiser C, Lantz P, Listrom M, Davis M, Rilke D.** *Gastrointestinal Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
7. **Sewankambo NK, Gray RH, Ahmad S, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, Nalugoda F, Kiwanuka N, Lutalo T, Kigozi G, Li C, Meehan MP, Brahmbhatt H, Wawer MJ.** Mortality associated with HIV infection in rural Rakai District, Uganda. *AIDS* 2000; 14:2391-2400.
8. **Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG, Monroe SS, Hightower AW, Weber R, Bryan RT.** Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group. *N Engl J Med* 1993; 329:14-20.
9. **Silva RC, Benati FJ, Pena GP, Santos N.** Molecular characterization of viruses associated with gastrointestinal infection in HIV-positive patients. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:549-552.
10. **Pavie J, Menotti J, Porcher R, Donay JL, Gallien S, Sarfati C, Derouin F, Molina JM.** Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era. *Int J Infect Dis* 2012; 16(9): e677-e679.
11. **Goncalves AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, Yassaka MB, Moran LC, Fraga VD, Castro E, Franco C, Machado RL, Rossit AR.** Calicivirus and *Giardia lamblia* are as-

- sociated with diarrhea in human immunodeficiency virus-seropositive patients from southeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:463-466.
12. **Cohen J, West AB, Bini EJ.** Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30:637-664.
  13. **Thomas PD, Pollok RC, Gazzard BG.** Enteric viral infections as a cause of diarrhoea in the acquired immunodeficiency syndrome. *HIV Med* 1999; 1:19-24.
  14. **Kotler DP.** Evaluation of diarrhea in the HIV-infected patient. *Tech Gastrointest Endosc* 2002; 4:71-76.
  15. **Kotler DP, Reka S, Borcich A, Cronin WJ.** Detection, localization, and quantitation of HIV-associated antigens in intestinal biopsies from patients with HIV. *Am J Pathol* 1991; 139:823-830.
  16. **Greenson JK, Belitsos PC, Yardley JH, Bartlett JG.** AIDS enteropathy: occult enteric infections and duodenal mucosal alterations in chronic diarrhea. *Ann Intern Med* 1991; 114:366-372.
  17. **Ullrich R, Zeitz M, Heise W, L'Age M, Hoffken G, Riecken EO.** Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med* 1989; 111:15-21.
  18. **Kotler DP.** HIV infection and the gastrointestinal tract. *AIDS* 2005; 19:107-117.
  19. **Clayton F, Kotler DP, Kuwada SK, Morgan T, Stepan C, Kuang J, Le J, Fantini J.** Gp120-induced Bob/GPR15 activation: a possible cause of human immunodeficiency virus enteropathy. *Am J Pathol* 2001; 159:1933-1939.
  20. **Maresca M, Mahfoud R, Garmy N, Kotler DP, Fantini J, Clayton F.** The virotoxin model of HIV-1 enteropathy: involvement of GPR15/Bob and galactosylceramide in the cytopathic effects induced by HIV-1 gp120 in the HT-29-D4 intestinal cell line. *J Biomed Sci* 2003; 10:156-166.
  21. **Bhajjee F, Subramony C, Tang SJ, Pepper DJ.** Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int* 2011; 2011:247-923.
  22. **Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, Gordon SB, Boeree MJ, Walsh AL, Corkill JE, Hart CA, Gilks CF, Molyneux ME.** Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS* 2002; 16:1633-1641.
  23. **Kotler DP, Reka S, Chow K, Orenstein JM.** Effects of enteric parasitoses and HIV infection upon small intestinal structure and function in patients with AIDS. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:10-15.
  24. **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; 55:288-292.
  25. **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; 38:2873-2877.
  26. **Giordano MO, Martinez LC, Rinaldi D, Espul C, Martinez N, Isa MB, Depetris AR, Medeot SI, Nates SV.** Diarrhea and enteric emerging viruses in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:1427-1432.
  27. **Giordano MO, Martinez LC, Rinaldi D, Guinard S, Naretto E, Casero R, Yacci MR, Depetris AR, Medeot SI, Nates SV.** Detection of picobirnavirus in HIV-infected patients with diarrhea in Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:380-383.
  28. **Thea DM, Glass R, Grohmann GS, Perriens J, Ngoy B, Kapita B, Atido U, Mabaluku M, Keusch GT.** Prevalence of enteric viruses among hospital patients with AIDS in Kinshasa, Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:263-266.
  29. **Kaljot KT, Ling JP, Gold JW, Laughon BE, Bartlett JG, Kotler DP, Oshiro LS, Greenberg HB.** Prevalence of acute enteric viral pathogens in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1989; 97:1031-1032.
  30. **Nelson JA, Wiley CA, Reynolds-Kohler C, Reese CE, Margaretten W, Levy JA.** Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gas-

- trointestinal symptoms. *Lancet* 1988; 1:259-262.
31. **Kottaridi C, Ploumidis G, Grapsas E, Feretis C, Benakis P, Filalithis P, Bouzarelou D, Nasioulas G.** Elucidation of cytomegalovirus disease recurrence in an HIV-1-positive patient. *J Gastroenterol* 2003; 38:643-646.
  32. **Laughon BE, Druckman DA, Vernon A, Quinn TC, Polk BF, Modlin JF, Yolken RH, Bartlett JG.** Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94:984-993.
  33. **Wilhelmi I, Roman E, Sanchez-Fauquier A.** Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:247-262.
  34. **Hierholzer JC.** Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5:262-274.
  35. **Dionisio D, Arista S, Vizzi E, Manneschi LI, Di Lollo S, Trotta M, Sterrantino G, Mininni S, Leoncini F.** Chronic intestinal infection due to subgenus F type 40 adenovirus in a patient with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:305-307.
  36. **Janoff EN, Orenstein JM, Manischewitz JF, Smith PD.** Adenovirus colitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100:976-979.
  37. **Trevino M, Prieto E, Penalver D, Aguilera A, Garcia-Zabarte A, Garcia-Riestra C, Regueiro BJ.** Diarrhea caused by adenovirus and astrovirus in hospitalized immunodeficient patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:7-10.
  38. **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.
  39. **Salinas B, Gonzalez G, Gonzalez R, Escalona M, Materan M, Schael IP.** Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S161-167.
  40. **Fontana M, Zuin G, Mammino A, Tocalli L, Marchisio P, Principi N.** Rotavirus infection and diarrhea in healthy and HIV-infected children: a cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:492-496.
  41. **Rossit AR, de Almeida MT, Nogueira CA, da Costa Oliveira JG, Barbosa DM, Moscardini AC, Mascarenhas JD, Gabbay YB, Marques FR, Cardoso LV, Cavasini CE, Machado RL.** Bacterial, yeast, parasitic, and viral enteropathogens in HIV-infected children from Sao Paulo State, Southeastern Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:59-66.
  42. **Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Ermer M, Raedler A, Greten H.** Rotavirus antigen detection in patients with HIV infection and diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:307-310.
  43. **Cunliffe NA, Gondwe JS, Kirkwood CD, Graham SM, Nhlane NM, Thindwa BD, Dove W, Broadhead RL, Molyneux ME, Hart CA.** Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet* 2001; 18: 358:550-555.
  44. **Méndez E, Arias CF.** Astrovirus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 982-1000.
  45. **Ludert JE, Liprandi F.** Identification of viruses with bi- and trisegmented double-stranded RNA genome in faeces of children with gastroenteritis. *Res Virol* 1993; 144:219-224.
  46. **Cascio A, Bosco M, Vizzi E, Giammanco A, Ferraro D, Arista S.** Identification of picobirnavirus from faeces of Italian children suffering from acute diarrhea. *Eur J Epidemiol* 1996; 12:545-547.
  47. **Rodríguez-Guillen L, Vizzi E, Alcalá AC, Pujol FH, Liprandi F, Ludert JE.** Calicivirus infection in human immunodeficiency virus seropositive children and adults. *J Clin Virol* 2005; 33:104-109.
  48. **Holmes KV.** Enteric infections with coronaviruses and toroviruses. *Novartis Found Symp* 2001; 238:258-69; discussion 69-75.
  49. **Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Rateliff RM.** A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in

- Australian children. *PLoS Pathog* 2009; 5:e1000391.
50. **Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhao AG, Ramirez ML, Erdman D, Santos N.** Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1756-1758.
  51. **Santos N, Peret TC, Humphrey CD, Albuquerque MC, Silva RC, Benati FJ, Lu X, Erdman DD.** Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. *J Clin Virol* 2010; 48:127-130.
  52. **Phan TG, Nguyen TA, Shimizu H, Yağyu F, Okitsu S, Muller WEG, Ushijima H.** Identification of enteroviral infection among infants and children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol* 2005; 77:257-264.
  53. **Lin SC, Shyur SD, Ma YC, Huang LH, Lee WI.** Hyper-IgM1 syndrome with interstitial pneumonia and diarrhea caused by coxsackievirus B4 in a 3-month-old infant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:93-97.
  54. **Reuter G, Boros A, Pankovics P.** Kobuviruses - a comprehensive review. *Rev Med Virol* 2011; 21:32-41.
  55. **Alcalá A, Vizzi E, Rodríguez-Díaz J, Zambrano JL, Betancourt W, Liprandi F.** Molecular detection and characterization of Aichi viruses in sewage-polluted waters of Venezuela. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76:4113-4115.
  56. **Goyer M, Aho LS, Bour JB, Ambert-Balay K, Pothier P.** Seroprevalence distribution of Aichi virus among a French population in 2006-2007. *Arch Virol* 2008; 153:1171-1174.
  57. **Carcamo C, Hooton T, Wener MH, Weiss NS, Gilman R, Arevalo J, Carrasco J, Seas C, Caballero M, Holmes KK.** Etiologies and manifestations of persistent diarrhea in adults with HIV-1 infection: a case-control study in Lima, Peru. *J Infect Dis* 2005; 191:11-19.
  58. **Gassama A, Sow PS, Fall F, Camara P, Gueye-N'diaye A, Seng R, Samb B, M'Boup S, Aidara-Kane A.** Ordinary and opportunistic enteropathogens associated with diarrhea in Senegalese adults in relation to human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Infect Dis* 2001; 5:192-198.
  59. **Forrest G.** Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:16-21.
  60. **Awole M, Gebre-Selassie S, Kassa T, Kibru G.** Isolation of potential bacterial pathogens from the stool of HIV-infected and HIV-non-infected patients and their antimicrobial susceptibility patterns in Jimma Hospital, south west Ethiopia. *Ethiop Med J* 2002; 40:353-364.
  61. **Amadi B, Kelly P, Mwiya M, Mulwazi E, Sianongo S, Changwe F, Thomson M, Hachungula J, Watuka A, Walker-Smith J, Chintu C.** Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:550-554.
  62. **van Eijk AM, Brooks JT, Adecock PM, Garrett V, Eberhard M, Rosen DH, Ayisi JG, Ochieng JB, Kumar L, Gentsch JR, Nahlen BL, Mintz ED, Slutsker L.** Diarrhea in children less than two years of age with known HIV status in Kisumu, Kenya. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e220-e225.
  63. **Gazzard B.** AIDS and the gastrointestinal tract. *Medicine*. 2005; 33:24-26.
  64. **Larsen IK, Gradel KO, Helms M, Hornstrup MK, Jurgens G, Mens H, Rosager CL, Clausen TH, Kronborg G, Nielsen H.** Non-typhoidal Salmonella and Campylobacter infections among HIV-positive patients in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:3-7.
  65. **Kownhar H, Shankar EM, Rajan R, Vengatesan A, Rao UA.** Prevalence of Campylobacter jejuni and enteric bacterial pathogens among hospitalized HIV infected versus non-HIV infected patients with diarrhoea in southern India. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:862-866.
  66. **Jenkin GA, Tee W.** *Campylobacter upsaliensis*-associated diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:816-821.
  67. **Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, Aragon T, Angulo FJ, Bradford WZ.** HIV infection

- as a risk factor for shigellosis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:820-823.
68. **Steiner TS, Lima AA, Nataro JP, Guerrant RL.** Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. *J Infect Dis* 1998; 177:88-96.
69. **Wanke CA, Mayer H, Weber R, Zbinden R, Watson DA, Acheson D.** Enteroaggregative *Escherichia coli* as a potential cause of diarrheal disease in adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1998; 178:185-190.
70. **Gassama-Sow A, Sow PS, Gueye M, Gueye-N'diaye A, Perret JL, M'Boup S, Aidara-Kane A.** Characterization of pathogenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus-related diarrhea in Senegal. *J Infect Dis* 2004; 189:75-78.
71. **Leite CA, Succì RC, Patricio FR, Fagundes-Neto U.** Functional, microbiological and morphological intestinal findings among human immunodeficiency virus infected children. *Arq Gastroenterol* 2006; 43:310-315.
72. **Havlik JA, Jr., Horsburgh CR, Jr., Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE, 3rd.** Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992; 165:577-580.
73. **Hellyer TJ, Brown IN, Taylor MB, Allen BW, Easmon CS.** Gastro-intestinal involvement in *Mycobacterium avium*-intracellular infection of patients with HIV. *J Infect* 1993; 26:55-66.
74. **Ruiz J, Vargas G, Vivar A, Sanchez E, Nava E.** *Mycobacterium avium* intracellular duodenitis in an AIDS patients]. *Rev Gastroenterol Peru* 2000; 20:76-79.
75. **Huh JG, Kim YS, Lee JS, Jeong TY, Ryu SH, Lee JH, Moon JS, Kang YK, Shim MS, Oh MD.** *Mycobacterium ulcerans* infection as a cause of chronic diarrhea in an AIDS patient: a case report. *World J Gastroenterol* 2008; 14:808-811.
76. **Hutin Y, Molina JM, Casin I, Daix V, Sednaoui P, Welker Y, Lagrange P, Decazes JM, Modai J.** Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7:1441-1447.
77. **Nkuize M, De Wit S, Muls V, Arvanitakis M, Buset M.** Upper gastrointestinal endoscopic findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010; 11:412-417.
78. **Anand L, Dhanachand C, Brajachand N.** Prevalence and epidemiologic characteristics of opportunistic and non-opportunistic intestinal parasitic infections in HIV positive patients in Manipur. *J Commun Dis* 1998; 30:19-22.
79. **Didier ES, Weiss LM.** Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:485-492.
80. **Lobo ML, Xiao L, Antunes F, Matos O.** Microsporidia as emerging pathogens and the implication for public health: a 10-year study on HIV-positive and -negative patients. *Int J Parasitol* 2012; 42:197-205.
81. **Chacin-Bonilla L, Panunzio AP, Monsalve-Castillo FM, Parra-Cepeda IE, Martinez R.** Microsporidiosis in Venezuela: prevalence of intestinal microsporidiosis and its contribution to diarrhea in a group of human immunodeficiency virus-infected patients from Zulia State. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:482-486.
82. **Cardoso LV, Galisteo KJ, Schiesari Junior A, Chahla LA, Canille RM, Belloto MV, Franco C, Maia IL, Rossit AR, Machado RL.** Enteric parasites in HIV-1/AIDS-infected patients from a Northwestern Sao Paulo reference unit in the highly active antiretroviral therapy era. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:665-669.
83. **Goodgame RW.** Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996; 124:429-441.
84. **Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, Ferrara G, Castro J, Bello A, Núñez L.** Cryptosporidiosis in HIV-infected Venezuelan adults is strongly associated with acute or chronic diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:54-57.
85. **Garcia C, Rodriguez E, Do N, Lopez de Castilla D, Terashima A, Gotuzzo E.** Intestinal parasitosis in patients with

- HIV-AIDS. Rev Gastroenterol Peru 2006; 26:21-24.
86. **Neira OP, Barthel ME, Wilson LG, Munoz SN.** *Isospora belli* infection in HIV positive patients: report of two cases and literature review. Rev Chilena Infectol 2010; 27:219-227.
87. **Cunningham AL, Grohman GS, Harkness J, Law C, Marriott D, Tindall B, Cooper DA.** Gastrointestinal viral infections in homosexual men who were symptomatic and seropositive for human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1988; 158:386-391.
88. **Brink AK, Mahe C, Watera C, Lugada E, Gilks C, Whitworth J, French N.** Diarrhea, CD4 counts and enteric infections in a community-based cohort of HIV-infected adults in Uganda. J Infect 2002; 45:99-106.
89. **Medina AM, Rivera FP, Romero LM, Kolevic LA, Castillo ME, Verne E, Hernandez R, Mayor YE, Barletta F, Mercado E, Ochoa TJ.** Diarrheagenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus (HIV) pediatric patients in Lima, Peru. Am J Trop Med Hyg 2010; 83:158-163.
90. **Dwivedi KK, Prasad G, Saini S, Mahajan S, Lal S, Baveja UK.** Enteric opportunistic parasites among HIV infected individuals: associated risk factors and immune status. Jpn J Infect Dis 2007; 60:76-81.