

Detección de adenovirus en niños menores de 5 años con síndrome diarreico. Estado Zulia-Venezuela

Adenovirus Detection in Children Under 5 Years With Diarrheal Syndrome. State of Zulia, Venezuela

**Atencio T. Ricardo J.^{1*}, Gotera Z. Jennifer L.¹,
Chan K. Suet Y.², Paredes Cristina²,
Bracho M. Angela M.¹, Marín E. Daniel A.¹,
Villalobos P. Rafael¹, Osorio M. Sergio A.¹,
Atencio G. María V.¹, Atencio G. María A.¹,
García M. Sandy C.²**

¹Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

²Maestría de Microbiología. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia.

*ratencio40@yahoo.com

Resumen

Las diarreas son una de las principales causas de enfermedad infantil en todo el mundo, especialmente en países en vías desarrollo, en donde las enfermedades diarreicas representan un factor muy importante de mortalidad infantil, alcanzando, principalmente, a menores de 5 años de edad. Se calcula que los adenovirus pueden ser el segundo agente causal de las diarreas agudas después del rotavirus y que contribuye entre el 5 y 20% de los niños hospitalizados por diarrea. El objetivo del estudio fue detectar la presencia de adenovirus entéricos 40 y 41, utilizando la técnica de PCR en muestras de heces diarreicas de 190 niños de ambos sexos, menores de 5 años de edad, de diferentes municipios y centros de salud del estado Zulia, recolectadas en el periodo de Enero de 2011 a Noviembre 2013. Se encontró un 22,10% (42/190) de positividad en las muestras estudiadas, lo que demostró que este virus es causa de gran parte de los casos de diarreas en los niños. Según la procedencia el mayor número de casos estuvo en el Municipio Jesús Enrique Lossada con un 28,57%. Adenovirus predominó en el grupo lactante menor con un 52,38% (22/127), con diferencias significativas ($p < 0,05$) con el resto de los grupos etarios. El sexo masculino fue el más afectado con un 57,14% (24/92) con respecto al femenino. La relación en cuanto a positividad para el virus y las manifestaciones clínicas, se destacan, diarrea en 42/42 (100%), seguido de vómitos 28/42

Recibido: 02-12-14 / Aceptado: 06-03-15

(73,80%). El presente estudio indica que adenovirus 40 y 41 son agentes etiológicos importantes de las diarreas en la población infantil estudiada.

Palabras clave: Adenovirus entéricos 40 y 41, diarrea, niños, estado Zulia.

Abstract

Diarrhea is one of the main causes of childhood illness worldwide, especially in developing countries, where diarrheal diseases represent a very important factor in infant mortality, reaching primarily, those under 5 years. It is estimated that adenoviruses can be the second causal agent for acute diarrhea after rotaviruses and that they contribute between 5 and 20% of the children hospitalized for diarrhea. The aim of this study was to detect the presence of enteric adenoviruses 40 and 41 using the PCR technique in diarrheal stool samples of 190 children of both sexes under 5 years old. Different municipalities and health centres in Zulia collected samples from January, 2011, to November, 2013. The study found 22.10% (42/190) positive reactions in the samples studied, demonstrating that this virus causes a great part of the diarrheal cases in children. According to source, the highest number of cases was in the Jesus Enrique Lossada municipality with 28.57%. Adenovirus dominated the nursing infant group with 52.38% (22/127), showing significant differences ($p < 0.05$) when compared to other age groups. Males were the most affected with 57.14% (24/92) compared to females. The ratio in terms of virus positivity and clinical manifestations evidenced diarrhea in 42/42 (100%), followed by vomiting 28/42 (73.80%). The present study indicates that adenoviruses 40 and 41 are important etiological agents for diarrhea in the child population studied.

Key words: Enteric adenoviruses 40 and 41, diarrhea, children, State of Zulia.

Introducción

A nivel mundial, las enfermedades diarreicas se encuentran entre las patologías más comunes en niños, siendo una de las principales causas de mortalidad en infantes menores de 5 años de edad (1). Se calcula que dentro de ese grupo etario, se producen alrededor de 700 millones de casos anuales de los cuales se estima que cada año mueren por diarrea más de 2 millones de personas, la mayoría niños de países en vías de desarrollo (2). En Venezuela, la diarrea aguda infecciosa, está alrededor de un 60% de la morbilidad de las enfermedades de notificación semanal del país. Su incidencia es muy elevada en la edad pediátrica, especialmente en los niños menores de 1 año en quienes la letalidad es de 0,95%, le sigue el grupo de 1 a 5 años con 0,28% (3).

Las estadísticas del 2014 del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para la semana epidemiológica número 30 comprendida del 21 al 26 de Julio, reportaron 34.139 casos de diarrea aguda en todo el país como principal causa de consulta. El Zulia es el estado con mayor número de reportes de diarreas, 3.552 casos para los menores de 1 año y 9005 casos para los de 1 a 4 años de edad. Sin embargo, los estudios publicados sobre la etiología de los mismos son escasos en dicho estado, factores que son sumamente importantes para establecer medidas de control acordes a la situación socio-económica de la población en estudio (4).

Se estima que el 90% de las diarreas en niños menores de cinco años son de etiología viral, entre estos los más frecuentemente implicados son los rotavirus, norovirus, adenovirus, astro-

virus y sapovirus (5). Así mismo, los adenovirus pueden ser el segundo agente causal de las gastroenteritis agudas después del rotavirus y que contribuye entre el 5 y 20% de los niños hospitalizados por diarrea (6).

Las infecciones por adenovirus presentan una alta morbilidad, acompañada de una baja mortalidad (1), donde el 47-55% de las infecciones son asintomáticas. El período de incubación es de 8 a 10 días y la enfermedad producida por lo general es autolimitada, pero puede ser persistente en pacientes inmunocomprometidos (7). La diarrea y los vómitos son los síntomas predominantes en infecciones entéricas por este virus, dado que suceden en un 79% de los casos (8).

Los adenovirus son virus de ADN que pertenecen al género Mastadenovirus, de la familia Adenoviridae y se han identificado 52 serotipos que están divididos en seis especies (A-F); de los adenovirus denominados «entéricos», descubiertos en Holanda en 1973 se incluyen aquellos que predominantemente son de la especie F: serotipos 40 y 41 y se les relaciona con las enfermedades diarreicas de los países en desarrollo (9,10).

En general la sintomatología expresada por adenovirus depende del serotipo infectante, órgano(s) blanco afectado(s) y su agresividad está en relación inversa con el estado inmunológico del hospedador (11). Su transmisión puede ser a través de secreciones corporales, estornudos, agua contaminada y transmisión fecal-oral. La frecuencia de adenovirus 40 y 41 en otros países oscila entre 0,7% y 31,5%, aunque probablemente exista una subdetección debido a que la sensibilidad es baja en las técnicas de diagnóstico convencionales (8).

En la práctica habitual de los laboratorios de microbiología, sólo se reconoce un agente causal en el 30-40% de los casos de diarrea. Por tanto, hay una importante brecha diagnóstica

de un 60-70% que queda sin identificar y que las nuevas tecnologías, basadas en biología molecular, pueden reducirla (7).

Hoy en día, el método más específico y exacto en la identificación de virus es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la Retrotranscripción Reversa-PCR (RT-PCR). Estas técnicas han permitido aumentar hasta en un 48% el diagnóstico de rotavirus y en un 200% de adenovirus (12).

Investigaciones realizadas en el estado Zulia expresan la importancia del agua en la transmisión de virus entéricos y su potencial riesgo para la salud, donde explican que en Venezuela, uno de los virus ampliamente reportado como causante de gastroenteritis por consumo de agua contaminada es el adenovirus, específicamente sus serotipos entéricos 40 y 41, los cuales han sido reconocidos como uno de los agentes etiológicos más importantes que causan diarreas en niños, y se cree que a nivel mundial es el principal responsable de los casos de gastroenteritis transmitidos por el agua en los que no se ha podido identificar el agente causal (13,14).

Dada la alta incidencia de diarreas en el estado Zulia, en esta contribución se ha tenido como propósito detectar la presencia de adenovirus entéricos 40 y 41, en niños menores de 5 años de diferentes comunidades y centros de salud del estado Zulia, para obtener datos con respecto a la circulación de este virus, que pudieran ser de utilidad para futuras investigaciones relacionadas con virus causantes de enfermedades gastrointestinales.

Materiales y Métodos

Recolección y almacenamiento de muestras:

El presente trabajo es un estudio de corte transversal y prospectivo. Comprendió una población de 190 niños de ambos sexos menores

de 5 años de edad, agrupados en 3 grupos: Lactante menor (<1 – 11 meses), Lactante mayor (12 – 23 meses), Preescolares (2 – 5 años) (20) que presentaban diarrea, provenientes de diferentes comunidades del estado Zulia (Nazareth del Municipio Mara, Santa Rosa de Agua del Municipio Maracaibo, Gibraltar del Municipio Sucre, pacientes de la consulta pediátrica del ambulatorio rural del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales del Municipio Jesús Enrique Lossada y del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM); a los cuales se les tomó muestras de heces diarreicas, entre los meses Enero de 2011 a Noviembre 2013.

Los padres o tutores legales de todos los pacientes pediátricos dieron su consentimiento informado por escrito según las Normas del Código de Bioética y Bioseguridad (15). Todos los procedimientos fueron realizados siguiendo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigación en humanos (16). Se realizó una encuesta con la finalidad de obtener información relacionada a datos personales, manifestaciones clínicas, epidemiológicas, condiciones higiénico-sanitarias y socioeconómicas de la familia. Las muestras de heces tomadas fueron refrigeradas y enviadas al Laboratorio Regional de Referencia Viroológica de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia y conservadas a -20°C hasta su posterior procesamiento, a través de la técnica de PCR.

Procesamiento de muestras:

Se realizó una suspensión de las muestras fecales al 10%, para ello se mezcló en solución salina al 0,9% aproximadamente 100 µL de heces líquidas. Luego la suspensión se dejó en reposo por 10 minutos y se centrifugó a 8.000 xg por 2 minutos. Posteriormente el sobrenadante obtenido se almacenó en un

tubo eppendorf de 2 mL estéril y se guardó a -10°C hasta su posterior utilización en la extracción del Ácido nucleico (17).

Extracción del ADN Viral:

El ADN viral de las muestras de heces de los pacientes fue extraído mediante la técnica por columnas, se utilizó el kit de purificación de ADN por Qiagen (QIAamp® DNA Mini and Blood Mini Handbook) basado en un método simple que consiste en una lisis inicial del material biológico utilizando Proteinasa K. Una serie de centrifugaciones posteriores permiten que el ADN sea selectivamente separado de agentes contaminantes y restos celulares, y lavados mediante el uso de buffer que ayudan a remover de forma eficiente proteínas y otros inhibidores, con la finalidad de obtener el ADN viral puro para su posterior utilización.

Se agregaron 200 µL de la suspensión de heces, 20 µL de proteasa y 200 µL de solución tampón AL en un tubo eppendorf estéril de 1,5 mL, se vortizó por 15 segundos y se incubó a 56°C por 10 minutos en baño de maría. Posteriormente, se centrifugó brevemente a 6000 rpm y se adicionó 200 µL de etanol (100%). Se vortizó durante 15 segundos y se centrifugó nuevamente a 6000 rpm. De la solución obtenida, se transfirieron cuidadosamente 600 µL hacia la columna, y se centrifugó a 8000 rpm durante 1 minuto. Luego se extrajo la columna, se descartó el sobrenadante y se colocó un tubo de colección nuevo.

Posteriormente se agregaron 500 µL de buffer AW1, y se centrifugó a 8000 rpm durante 1 minuto. Se colocó la columna en un tubo nuevo y se añadieron 500 µL de AW2, centrifugando a 13000 rpm durante 3 minutos. El sobrenadante se descartó y el tubo de colección fue cambiado nuevamente, centrifugando a 13000 rpm por 1 minuto, para eliminar los restos del buffer. Se culminó el pro-

cedimiento, colocando la columna en tubo de microcentrífuga estéril de 1,5 mL, agregando directamente 50 μ L de buffer AE en la membrana, se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos, centrifugando a 13000 rpm por 1 minuto. En el mismo tubo se repitió de nuevo este paso, se descartó la columna y se almacenó el tubo con la muestra extraída a -20°C hasta su posterior procesamiento.

Amplificación por PCR:

Una vez obtenido el ADN, se procedió a amplificar mediante PCR, empleando el kit "PCR Master Mix" (Promega), el cual contiene: dntp's (400 μ M dATP, 400 μ M dGTP, 400 μ M dCTP, 400 μ M dTTP), MgCl_2 (3mM) y Taq. Polimerasa (5 U/ μ L) (Promega Corp., 2005) y los pares de primers Adenovirus 40 5' - GCCGCAGTGGTCTTACATGCACAATC-3' y Adenovirus 41 5' - CAGCACGCCGCGG GCTGTCAAAGT- 3' descritos por Bracho y col., 2008 (13). Estos flanquean la región comprendida entre los nucleótidos 18858 y 19158 de Ad2, dentro del gen que codifica la proteína hexón, obteniéndose un amplicón de 300 pb (3).

Estas reacciones, se llevaron a cabo en un termociclador Gene AMP PCR System 2400 (Perkin Elmer), empleando los siguientes parámetros de ciclaje de PCR estandarizados: 1) Desnaturalización a 94°C por 5 minutos, 2) Amplificación de la secuencia blanco (PCR): 40 ciclos a 92°C por 1 minuto con 30 segundos, 55°C por 1 minuto con 30 segundos y 72°C por 2 minutos, 3) Extensión final: 72°C por 10 minutos, 4) Almacenamiento: 4°C hasta su uso (3).

Como muestra de referencia y control positivo durante las reacciones de amplificación del genoma de Adenovirus 40 y 41, se utilizó una suspensión viral obtenida por inoculación y reproducción de la cepa de Adeno-

virus 2 y 12 (Ad2 y Ad12), en la línea celular Hep-2, de morfología epitelial, proveniente de carcinoma epidérmico de laringe humano, facilitada por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Como control negativo se utilizaron 30 muestras de heces de niños menores de 5 años de edad, sanos, sin manifestaciones gastrointestinales.

Visualización de los resultados:

Los productos amplificados fueron analizados por electroforesis horizontal en geles de agarosa al 2% en buffer TBE 1X (Tris base 90 mM - EDTA 2.4 mM - Ácido bórico 90mM) y 0,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de bromuro de etidio. Las condiciones de corrida de la electroforesis fueron: 100V, 500 Amp, 250 Power, durante 45 minutos (3). Una vez culminada la corrida, se observó las bandas electroforéticas en el gel, mediante un equipo de foto documentación UVP DigiDoc -It™ Imaging System. Como marcador de peso molecular se empleó el marcador de 1 Kb DNA plus de Promega (Promega Corp., Madison, WI, USA) (13). Para cada gel se empleó un pozo para dispensar el marcador, uno por cada control positivo, control negativo y muestra respectivamente, añadiendo 10 μL de cada uno de ellos.

Análisis Estadístico:

Se realizó un análisis porcentual de las variables, donde los datos estadísticos obtenidos se ingresaron en una base de datos Excel 2010 para su posterior análisis en el programa STATS 2.0, se calcularon los promedios, mediana y Desviación Standard, tabla de contingencia de 2x2 y Ji (χ^2) y se efectuaron pruebas de significancia estadística, exigiendo una $p < 0,05$. Se calculó la tasa de diarreas por adenovirus entéricos 40 y 41, así como también el riesgo relativo con un índice de confianza de 95%.

Resultados

Del total de muestras de heces de niños con diarrea procesadas (n=190), se encontró una positividad en 42/190 (22,10%) para adenovirus entéricos 40 y 41, mientras 148/190 (77,89%) resultaron negativas. Las muestras de heces de los niños controles no fueron positivas a adenovirus. De acuerdo a la prevalencia del virus, se observó que el mayor número de casos correspondió al Municipio Jesús Enrique Lossada con un 28,57% (12/86), seguido del Municipio Sucre 21,42% (9/29), y el resto de los municipios las muestras positivas estuvieron distribuidas con porcentajes menor a un 20%, SAHUM (16,66), Nazareth (19,04%) y Santa Rosa de Agua (14,28%), sin presentar diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra la prevalencia de infección por adenovirus según edad la cual re-

fleja que del total de pacientes positivos para adenovirus, el grupo de edad con mayor número de casos positivos fueron los lactantes menores con un 52,38% (22/127), con una diferencia significativa ($p < 0,05$) con el resto de los grupos etarios, donde los lactantes mayores obtuvieron un 11,90% (5/23) y los preescolares un 35,41% (15/40). En cuanto al sexo, el presente estudio muestra una frecuencia mayor en el sexo masculino, con un 57,14% (24/92) y en relación al femenino con un 42,85% (18/92), no observándose diferencia significativa (Tabla 3).

Con respecto a las manifestaciones clínicas de los pacientes positivos para adenovirus se evidencia que del total de casos positivos para el virus un 100% (42/42) presentaron diarrea, así mismo 31/42 cursaron con vómitos (73,80%), 18/42 fiebre (42,85%), 12/42 distensión abdominal (28,57%) y solo 1/42 presentó eritema perianal (2,38%).

Tabla 1. Prevalencia de adenovirus en niños menores de 5 años con síndrome diarreico según su procedencia. Estado Zulia. Periodo 2011-2013.

Procedencia	n	Negativos %	Positivos %
SAHUM	21	14 (9,45)	7 (16,66)
Nazareth	30	22 (14,86)	8 (19,04)
Santa Rosa de Agua	24	18 (12,16)	6 (14,28)
Gibraltar	29	20 (13,51)	9 (21,42)
Jesús Enrique Lossada	86	74 (50)	12 (28,57)
Total	190	148 (77,89)	42 (22,10)

X^2 6,67861; GL: 4; $p > 0,05$.

Tabla 2. Prevalencia de infección por adenovirus en niños menores de 5 años con síndrome diarreico según edad. Estado Zulia. Periodo 2011-2013.

Grupo Etario	Positivos		Negativos		Total	
	N	%	n	%	n	%
<1-11meses	22	52,38 *	105	70,94	127	66,84
12-23 meses	5	11,90	18	12,16	23	12,10
2-5 años	15	35,41	25	16,89	40	21,05
Total	42	22,10	148	77,89	190	100

* X^2 7,19487 GL: 2; $p < 0,05$ en los positivos <1-11 meses con respecto a los grupos de 12-23 meses y 2-5 años.

Tabla 3. Prevalencia de infección por adenovirus en niños menores de 5 años con síndrome diarreico según sexo. Estado Zulia. Periodo 2011-2013.

Sexo	Positivos		Negativos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	24	57,14	68	45,94	92	48,42
Femenino	18	42,85	80	54,05	98	51,57
Total	42	22,10	148	77,89	190	100

χ^2 1,69228; GL: 1; $p > 0,05$.

Discusión

En la región zuliana, la relación de los adenovirus entéricos como agentes etiológicos de las enfermedades gastrointestinales no ha sido evaluada a profundidad como otros virus entéricos causante de diarrea aguda en menores de 5 años. Sin embargo, existen investigaciones donde indican la importancia del estudio de la presencia de adenovirus en niños con síndrome diarreico (18).

Este estudio demuestra la presencia de adenovirus entéricos 40 y 41 en las muestras de heces analizadas, como agente etiológico de diarrea aguda, con una frecuencia de 22,10%, lo que pone en evidencia la circulación del virus en los niños evaluados, este hecho es posible que se deba a las deficiencias en el saneamiento ambiental e inadecuados hábitos higiénicos observados en las comunidades, siendo una de las más destacadas el almacenamiento de agua para consumo humano, sin tratamiento y presencia de fauna nociva (vectores), esto factores condicionantes propician la transmisión de gérmenes patógenos capaces de producir diarreas, como lo es el adenovirus.

Es importante destacar que a nivel regional no hay estudios que demuestren la presencia de este agente en niños con diarrea aguda menores de 5 años. Rivero y col. 2009 (19), demostraron ausencia de adenovirus en muestras de heces de niños aparentemente sanos,

esto posiblemente se debió a que la mayoría de los individuos seleccionados para el estudio, no presentaban ninguna sintomatología y las muestras no eran diarreicas, a diferencia de otros estudios donde reportan la presencia del virus en muestras diarreicas (20).

Por otro lado, al revisar la literatura encontramos que las prevalencias registradas son muy bajas de 0,8% en Estados Unidos de América, así como en otras localidades se han encontrado porcentaje que van de un 2% a un 9,9% de positividad, siendo menor que el obtenido en esta investigación (21). En algunos países africanos, se han observado porcentajes muy elevados, Kenia con 32,5% y Nigeria con 22,3% (22). Así mismo, Hernández y col., 2011 (23), donde determinaron mediante PCR la presencia de adenovirus, Hepatitis A y Hepatitis E, en niños menores de 5 años con síndrome diarreico, obtuvieron una frecuencia de infección por adenovirus de un 60,30% (76/126), 1 solo caso positivo para hepatitis A 0,80% (1/126) y ausencia del virus de Hepatitis E. El porcentaje obtenido probablemente se deba a la utilización de la técnica de PCR, dado que este método hoy en día ha permitido aumentar el nivel de detección de adenovirus, por su alta sensibilidad y especificidad, así como lo demostró Yan y col., 2004 (24) donde utilizaron RT-multiplex PCR para detectar adenovirus y rotavirus grupo A, y obtuvieron 49,3% de positividad para rotavirus y 5,8% para adenovirus. Sin embargo a pesar

del porcentaje obtenido en la presente investigación, es necesario establecer sistemas de vigilancia regional para evaluar el impacto de los virus entéricos en la gastroenteritis viral.

Los niños que resultaron positivos a adenovirus 40 y 41, estuvieron distribuidos tanto en los municipios, como de los diferentes centros asistenciales del estado Zulia, donde el municipio Jesús Enrique Lossada presentó el mayor número de casos con un 28,57% (12/42), esto probablemente se debió a que fue el lugar donde se recolectaron el mayor número de muestras diarreicas de los niños estudiados. Además, ese grupo individuos en su mayoría viven en condiciones de salubridad altamente deficientes, problemas de abastecimiento de agua, habitan en sectores donde la pobreza y la contaminación abundan, coincidiendo esto con los datos reportados por Bracho y col. 2008 (13), donde demostraron la importancia del agua en la transmisión de virus entéricos y su potencial riesgo para la salud, encontrando un 21,47% de positividad a adenovirus 40 y 41 en agua de consumo humano.

En esta investigación se establece que los niños menores de 2 años de edad presentan una mayor prevalencia de positividad, lo cual indica que estos niños fueron más propensos a adquirir infecciones por adenovirus que el resto de los grupos etarios, dado que la infección primaria por un adenovirus ocurre en los primeros años de la vida, y en la primera década la mayor parte de la población ha experimentado infección. Los adenovirus afectan principalmente a niños de 12 meses de edad (25). En este trabajo, la mayoría de los casos de infección con este virus se demostraron en el primer año de edad, con un 52,38% (<1-11 meses) y sexo masculino estuvo más afectado con un 57,14% (24/92), sin embargo, el bajo número de casos positivos detectados no permite establecer diferencias significativas entre ambos sexos. Roohollah y col., 2007 (26) realizaron

un estudio en Irán para detectar adenovirus 40 y 41 en heces de niños con diarrea a través de PCR en fase sólida. De las 80 muestras procesadas sólo 5 fueron positivas para adenovirus, estos 5 pacientes eran todos niños menores de 4 años y 2 de ellos presentaban edad menor a 1 año. Con respecto al sexo 3 eran niñas y 2 pacientes eran niños.

Por otra parte Samarbaf-Zadeh y col., 2010 (27) un grupo de investigadores iraníes, determinaron la prevalencia de adenovirus 40 y 41 en niños menores de 5 años con gastroenteritis aguda hospitalizados en Ahvaz, Irán. Procesaron un total de 280 muestras de heces diarreicas, de las cuales solo 12 (4,3%) fueron positivas para adenovirus grupo F y todas eran serotipo 41 según los resultados arrojados por PCR. De esas 12 muestras positivas 7 eran del sexo masculino y 5 del sexo femenino; y el grupo etario más afectado fueron los lactantes menores (7-12 meses de edad).

La manifestación clínica más importante encontrada fue la presencia de diarrea en los pacientes positivos. Otros estudios describen una diversidad de manifestaciones clínicas en pacientes con gastroenteritis por este agente, predominando fiebre, vómitos y dolor abdominal (28). Los adenovirus son transmitidos por varias vías como: contacto directo, vía fecal-oral, vía inhalatoria y ocasionalmente a través de aguas estancadas. Tiene especial predilección por las células epiteliales, afectando a casi todas las mucosas. Los adenovirus tipo 40 y 41 son causa importante de diarrea en menores de 2 años, la diarrea y los vómitos son los síntomas predominantes en infecciones entéricas por adenovirus, dado que suceden en 97% y 79% de los niños respectivamente, con una duración promedio de 9 a 12 días. La diarrea persistente se puede encontrar en el 33% de los niños infectados por los serotipos 40/41 (1).

Rezaei y col., 2012 (29) realizaron un estudio en Irán, con niños menores de 5 años hospitalizados por gastroenteritis aguda, con la finalidad de detectar mediante PCR la presencia de adenovirus entéricos serotipos 40 y 41 en muestras de heces diarreicas. Un total de 100 muestras de heces fueron procesadas de las cuales solo 8 fueron positivas para adenovirus, serotipo 40 (1 paciente), serotipo 41 (7 pacientes). Hicieron valoración desde el punto de vista clínico, presentaron diarrea en un 50%, vómitos en un 75% y fiebre en el 100% de los casos positivos.

No se encontraron estudios que reporten la presencia de eritema perianal en los pacientes con síndrome diarreico ocasionados por adenovirus, sin embargo en este estudio, dentro de los casos positivos para adenovirus se presentó un caso de eritema perianal (1/42) 2,38% y (12/42) 28,57% de distensión abdominal, resultados similares a lo reportado por Martina y col., 2013 (21), donde el grupo de datos clínicos estudiados en los pacientes positivos a adenovirus obtuvieron 43,7% de distensión abdominal. Es conveniente mencionar que la presencia de distensión y el dolor abdominal en los niños de éste estudio fueron hallazgos que no han sido comentados por otros autores.

Finalmente se puede concluir que en los diferentes municipios estudiados del estado Zulia existe circulación de adenovirus, demostrando su posible papel como agente etiológico de diarreas agudas en niños menores de 5 años.

Referencias bibliográficas

- (1) Bernaola G, Luque W. Fisiopatología de las Infecciones por Adenovirus. *Pedriátrica*. 2001; 4:41-47.
- (2) Kosek M, Bern C, Guerrant R. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bulletin of the World Health Organization* 2003. 2003; 81:197-204.
- (3) Wilderman N, Porto-Espinoza L, Moronta R, Bracho M, Costa L, Callejas D. Detección molecular mediante RT-PCR de calicivirus y enterovirus en niños menores de 6 años con síndrome diarreico. *Rev Soc Venezol Microbiol*. 2010; 30:145-150.
- (4) Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para la semana epidemiológica número 30 comprendida del 21 al 26 de Julio.
- (5) Hernández-Cortez C, Aguilera-Arreola MG, Castro-Escarpullí G. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enf Inf Microbiol* 2011; 31:137-151.
- (6) Girard MP, Steele D, Chaignat CL, Kieny MP. A review of vaccine research and development: human enteric infections. *Vaccine*. 2006; 24:2732-2750.
- (7) Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17:461-469.
- (8) Wilhelmi I, Mohedano R, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:61-65.
- (9) Zaghoul MZ. Adenovirus serotypes (40,41) as a cause of gastroenteritis. *Air Water Borne Dis*. 2012; 1:1-2.
- (10) Bányai K, Martella V, Meleg E, Kisfali P, Peterfi Z, Benko M, *et al.* Searching for HAdV-52, the putative gastroenteritis-associated human Adenovirus serotype in southern Hungary. *New Microbiol*. 2009; 32:185-188.
- (11) Jeulin H, Salmon A, Bordigoni P, Venard V. Comparison of In-House Real-Time Quantitative PCR to the Adenovirus R-Gene Kit for Determination of Adenovirus Load in Clinical Samples. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:3132-3137.
- (12) Logan C, O'Leary, J, O'Sullivan N. Real-Time Reverse Transcription-PCR for Detection of Rotavirus and Adenovirus as Causative Agents of Acute Viral Gastroenteritis in Children. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:3189-3195.

- (13) Bracho M, Morón V, Luzardo M, Montiel M, Botero L. Detección del virus de la hepatitis A, adenovirus 40 y 41 y bacteriófagos en agua para consumo humano. *CIENCIA*. 2008; 16:271-278.
- (14) Bracho M. Determinación de Adenovirus 40 y 41 en muestras de Almejas, Camarones y Agua en Localidades del sistema de Maracaibo. Trabajo Especial de Grado para Optar al Título de Licenciada en Biología. Universidad el Zulia. Facultad Experimental de Ciencias. División de Estudios Básicos Sectoriales. 2010. 90pp.
- (15) Briceño E, Pérez E; Villalón M, Aguilera M, Feliciangeli D, Godoy J, *et al*. Código de Bioética y Bioseguridad, Capítulo 1 y 2. Ministerio de Ciencia y Tecnología (FONACIT). 3ra. Edición. Venezuela. 2008.
- (16) World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. Declaration of Helsinki. Oct 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/> Acceso 18 de septiembre de 2014.
- (17) Allard A, Albinsson B, Wadell G. Detection of adenoviruses in stools from healthy persons and patients with diarrhea by two – step polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1992; 37:149-157.
- (18) Cermeño J, Hernández I, Camaripano M, Medina N, Guevara A, Hernández C. Etiología de diarrea aguda en niños menores de 5 años Ciudad Bolívar, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2008; 28:55-60.
- (19) Rivero Z, Maldonado A, Bracho A, Castellanos S, Torres Y, Costa-León L, *et al*. Prevalencia de enteroparásitos, rotavirus y adenovirus en niños aparentemente sanos”. *Kasmera*. 2009; 37:62-73.
- (20) Pereira EF, Assis RMS, Rocha M. Molecular characterization of human adenovirus associated with cases of infant gastroenteritis. In: 15 th National Meeting Virology; 2008 Sept 2004; São Paulo: [s.n]. 2004. p. 67. (*Virus Reviews & Research*; vol. 9; supl.1).
- (21) Martina M, Iglesias J, Bernárdez I, Rendón-Macías M. Los adenovirus como causa de gastroenteritis aguda en los niños. *Rev Mex Pediatr*. 2013; 8:98-104.
- (22) Aminu M, Ahmad AA, Umoh JU, Beer MC, Esona MD, Steele AD. Adenovirus infection in children with diarrhea disease in Northwestern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2007; 6:168-73.
- (23) Hernández C, Aguilera M, Castro G. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enf Inf Microbiol*. 2011; 31:137-151.
- (24) Yan H, Nguyen TA, Phan TG, Okitsu S, Li Y, Ushijima H. Development of RT-multiplex PCR assay for detection of adenovirus and group A and C rotaviruses in diarrheal fecal specimens from children in China. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004; 78:699-709.
- (25) González G, Liprandi F, Ludert J. Molecular Epidemiology of Enteric Viruses in Children With Sporadic Gastroenteritis in Valencia, Venezuela. *J Med Virol*. 2001; 83:1972-1982.
- (26) Roohollah N, Majid S, Hourieh S, Narges K, Mehrdad B, Hadi S. Detection of types 40 and 41 adenoviruses in stool samples of diarrheal children by solid phase PCR. *Iran J Biotech*. 2007; 5:42-47.
- (27) Samarbaf-Zadeh, A, Pirmoradi R, Shamsizadeh A, Makvandi M. Prevalence of adenoviruses 40 and 41 in children less than five years suffering from acute gastroenteritis hospitalized in Ahvaz Abuzar Hospital. *Jundishapur J Microbiol*. 2010; 3:48-52.
- (28) Subekti D, Lesmana M, Tjaniadi P, Safari N, Frazier E, Simanjuntak C, *et al*. Incidence of Norwalk – like viruses, rotavirus and adenovirus infection in patients with acute gastroenteritis in Jakarta, Indonesia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2002; 33:27-33.
- (29) Rezaei M, Sohrabi A, Edalat R, Davar S, Gomari H, Rezaei M, *et al*. Molecular Epidemiology of Acute Gastroenteritis Caused by Subgenus F (40, 41) Enteric Adenoviruses in Inpatient Children”. *Science*. 2012; 43:10-15.