

# NUEVOS Y VIEJOS AGENTES ASOCIADOS A DIARREA EN NIÑOS EN HONDURAS

*New And Old Agents Of Acute Diarrhea In Children In Honduras*

Yuzo Arima,<sup>1</sup> Rina G. Kaminsky,<sup>2</sup> Gustavo Adolfo Ávila Montes,<sup>3</sup> Aída Casiano-Colón,<sup>4</sup>  
Brandon L. Guthrie,<sup>5</sup> Ronald F. DiGiacomo,<sup>5</sup> Jennifer Jacobs.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Oficial Técnico, Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Emergentes, División de Seguridad en Salud y Emergencias, Oficina Regional del Pacífico Oeste, Organización Mundial de la Salud, P.O. Box 2932 1000, Manila, Filipinas.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras y Hospital Escuela

<sup>3</sup>Región Sanitaria Metropolitana, Tegucigalpa, Honduras

<sup>4</sup>Laboratorios Regionales Integrados, Microbiología Clínica, 5361 NW 33rd Ave, Fort Lauderdale, FLO 33309, Estados Unidos

<sup>5</sup>Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública y Medicina Comunitaria, Universidad de Washington, Seattle, Estados Unidos

**RESUMEN. INTRODUCCIÓN:** La diarrea es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años en Honduras. El objetivo de este estudio fue determinar los agentes etiológicos virales, bacterianos y parasitarios en niños con diarrea no sanguinolenta de 2 barrios marginales de Comayagüela, Honduras. **METODOLOGÍA:** Estudio de casos y controles realizado del 1er de marzo al 31 de agosto 2004 en los centros de Salud de Las Crucitas y El Carrizal, en 151 niños de 6 meses a 5 años de edad con diarrea aguda que acudieron por demanda espontánea; con los correspondientes 151 controles apareados por edad, sexo y vecindario, una vez obtenido el consentimiento informado. Las muestras de heces se procesaron por virus, bacterias y parásitos utilizando métodos convencionales en el laboratorio. El análisis estadístico además de la prueba exacta de Fisher. **RESULTADOS:** Se encontró una asociación significativa entre los niños infectados por *Cryptosporidium* spp. y Adenovirus y los episodios de diarrea aguda, comparada con los no infectados por esos agentes patógenos (OR=9.31, 95%CI=1.24 - 69.97; OR = 5.47, 95%CI=1.51 - 19.80, respectivamente); los 8 pacientes infectados con Rotavirus tenían un cuadro diarreico agudo evidente (prueba exacta de Fisher p<0.01). **CONCLUSIONES:** Las infecciones por Adenovirus, Rotavirus y *Cryptosporidium* spp. se asociaron fuertemente con diarrea aguda no sanguinolenta en niños en Honduras.

**Palabras clave:** *Cryptosporidium* spp., diarrea, diarrea infantil, infección por Adenoviridae, Rotavirus, Honduras.

## INTRODUCCIÓN

La diarrea es una de las causas más importante de morbilidad y mortalidad en niños en países en desarrollo.<sup>1</sup> Es responsable de más o menos 21% de todas las muertes en niños menores de 5 años de edad y de al menos 2.5 millones de muertes por año.<sup>2</sup> En particular, han sido identificados como causas importantes de enteritis y muerte los microorganismos adquiridos por la ruta fecal-oral y por la ingestión de aguas contaminadas. De la variedad de microorganismos patógenos se ha identificado Rotavirus como responsable de enteritis en niños, pero otros que ocupan un lugar como agentes etiológicos importantes son Adenovirus, Astrovirus y Norovirus.<sup>3-8</sup> Entre los patógenos bacterianos comunes se incluye *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Vibrio cholerae*.<sup>3,6,9-12</sup> Los agentes parasitarios más comunes incluyen *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp. y *Cyclospora cayetanensis*.<sup>3,6,9-12</sup>

En América Latina se ha estimado que la incidencia de diarrea aguda representa 2.7 episodios por año en los dos primeros años

de vida.<sup>3</sup> En niños menores de 5 años se estima que 17% de las muertes es atribuida a diarrea.<sup>1,13</sup> Honduras es uno de los seis países más pobres de la región, siendo la diarrea, la segunda causa de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años.<sup>14,15</sup> Entre los años de 2000-2004, la Secretaría de Salud de Honduras informó 222,000 consultas al año por diarrea entre niños menores de 5 años de hospitales y centros de salud, con más de 1,000 muertes estimadas cada año causadas por la diarrea.<sup>13,15</sup>

A pesar de la considerable morbilidad y mortalidad atribuida a diarrea en Honduras, existe muy poca información sobre la etiología de la misma. Un estudio anterior informó un promedio de siete episodios de diarrea por año en niños menores de tres años de edad que vivían en un barrio marginado y dos zonas rurales aledañas.<sup>10</sup> Los patógenos más comunes identificados fueron *G. lamblia*, Rotavirus y *E. coli* enterotoxigénica (ETEC).<sup>10</sup> Sin embargo, no se ha examinado una gama más amplia de patógenos, especialmente otros virus además de Rotavirus, tales como Astrovirus, Adenovirus y Norovirus, reconocidos por investigadores como agentes importantes causales de enteritis.<sup>16,17</sup> El objetivo del presente estudio fue determinar los agentes enteropatógenos asociados con diarrea aguda sin sangre en población infantil.

Recibido: 02/2011. Aceptado con modificaciones menores: 03/2011

Dirigir correspondencia a: Dra. Rina G. Kaminsky, Apartado Postal 1587, Tegucigalpa, Honduras, Teléfonos: móvil (504) 9805-0421; casa (504) 2238-8851. Correo-E: camilaestela12@yahoo.com

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Sitios de estudio

El estudio original de casos y controles llevado a cabo en dos centros de salud, Las Crucitas y El Carrizal, de Comayagüela, Honduras, pertenecientes a la Región Metropolitana del Distrito Central, se realizó para ensayar y evaluar la efectividad de un régimen homeopático contra la diarrea aguda en niños.<sup>18</sup> De ese ensayo, se tomó una parte de los casos para investigar la presencia de agentes patógenos virales, bacterianos y parasitarios. Cada uno de los centros de salud mencionados atiende una población aproximada de 40,000 personas con muchos de los hogares encabezados por la mujer como jefe de familia, la mayoría de las cuales tienen baja escolaridad y carecen de un empleo permanente. Estas dos comunidades semejan otras tantas de poblaciones marginadas y pobres en Honduras, con necesidades básicas insatisfechas, como agua potable, desagüe de aguas negras o disposición adecuada de basura. En 2001, estos centros de salud informaron un total combinado de 102,000 consultas ambulatorias, 25% de las cuales correspondía a niños menores de 5 años. Las Crucitas informó 26 casos y El Carrizal 14 casos de diarrea en niños por cada 1,000 habitantes.<sup>14</sup>

### Investigación epidemiológica

Se efectuó un estudio de casos y controles durante un periodo de seis meses (marzo-agosto 2004), que corresponden a la época de mayor incidencia de diarrea infantil en Honduras. La población comprendió niños de 6 meses a 5 años de edad que se presentaban con una historia de diarrea aguda, la cual fue definida como el paso de tres o más evacuaciones de heces no formadas durante las últimas 24 horas. Se excluyeron del estudio niños que habían tenido diarrea por más de 4 días, que estaban severamente deshidratados o vivían fuera del perímetro geográfico señalado, para evitar dificultades durante las visitas de seguimiento; los que habían recibido algún tipo de antibiótico en los días previos a la visita al centro de salud, y también aquellos que habían sido vacunados contra Rotavirus o si tenían sangre visible en las heces, ya que el protocolo de la Secretaría de Salud requiere que en estos casos reciban antibióticos.<sup>19</sup> Esta última exclusión introduce un sesgo; sin embargo, es costumbre de no proveer los nombres y tipos de medicamentos recetados, a menos que sea solicitado por la madre o guardián.

Se consideró como casos una muestra de 151 niños a los cuales los técnicos de campo asignados al estudio pudieran identificar niños control de la misma edad ( $\pm 3$  meses) y sexo; que vivieran en la misma cuadra del vecindario y que no hubieran presentado diarrea en los últimos 14 días. Se excluyó del grupo control todos aquellos niños que habían recibido cualquier terapia antimicrobiana o anti diarrea. Además de la edad, sexo y vecindario, se incluyó información sobre lactancia materna para todos los casos y controles al momento de la entrevista.

### Métodos de laboratorio

Se recolectó una muestra de heces de cada participante al momento de entrar al estudio. La mitad de la muestra se colocó en medio de transporte de Cary-Blair y el resto de la muestra fue dividida y dejada una parte a temperatura ambiente y otra parte re-

frigerada o congelada. Todas las muestras se llevaron dentro de las 4 primeras horas de recolección al Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Escuela y fueron analizadas por el personal en los Servicios de Bacteriología y Parasitología, respectivamente. Para detectar virus se utilizó una prueba inmunoenzimática colorimétrica (ELISA). Las muestras refrigeradas se estudiaron para Rotavirus (Meridian Bioscience, Inc. Cincinnati, Ohio, USA), Astrovirus (DakoCytomation Ltd, Cambridgeshire, UK; Remel, Lenexa, Kansas, USA), Adenovirus 40 y 41 (Meridian Bioscience, Inc. Cincinnati, Ohio, USA) y Norovirus genogrupos GI y GII (DakoCytomation Ltd, Cambridgeshire, UK). Si se anticipaba una demora >24 horas después de la recolección para realizar el examen, las muestras se congelaban a -20°C.

Los cultivos para bacterias se prepararon del medio de transporte Cary-Blair durante las primeras 24 horas después de la recolección. Las muestras se cultivaron para *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *C. jejuni*, *Yersinia* spp., *E. coli* O157:H7, *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. y *Vibrio* spp., utilizando los métodos convencionales, incluyendo enriquecimiento con caldo para Gram negativos.<sup>20</sup> Las bacterias aisladas se identificaron aplicando métodos microbiológicos estándar.<sup>20</sup> *Escherichia coli* O157:H7 se detectó por la producción de colonias no fermentadoras de sorbitol en placas de McConkey, seguido de una confirmación por una prueba de aglutinación en lámina. Además, se detectó toxinas parecidas a shiga de *E. coli* enterohemorrágica (ECEH) en muestras alícuotas de heces (Remel, Lenexa, Kansas, USA). Durante el análisis, *E. coli* O157:H7 identificada por cultivo y ECEH identificada por ELISA se combinaron en una sola categoría de ECEH. En el caso de obtener resultados discordantes entre el cultivo y la prueba ELISA, cualquier resultado positivo por una u otra prueba fue considerado como positivo. No se realizaron pruebas para *E. coli* enterotoxigénica (ECET) ni enteropatógena (ECEP) debido a limitaciones del laboratorio.

Para los exámenes de heces en el Servicio de Parasitología se utilizó una preparación directa en solución salina y otra en solución de Lugol para reconocer huevos, larvas y estadios de protozoos. La identificación de trofozoítos o quistes de protozoos en solución de Lugol se realizó bajo objetivo de inmersión (100X). Para la diferenciación de apicomplexa intestinales se utilizó una coloración ácido-resistente modificada (ARM).<sup>21</sup> Durante los tres primeros meses del estudio se implementó un método de Baermann modificado para recobrar larvas de *Strongyloides stercoralis*.<sup>21</sup> La presencia de otros parásitos intestinales no causales de diarrea también fue anotada. Se agregó otra prueba para detectar *G. lamblia* y *Cryptosporidium* spp. (Remel, Lenexa, Kansas, USA), así como para detectar el complejo *E. histolytica/E. dispar* (ProSpect™ *Entamoeba histolytica* Microplate Assay, Alexon Trend, Ramsey, MN), sin capacidad de diferenciar la especie patógena *E. histolytica*. En el caso de resultados discrepantes entre los resultados de la microscopía y la prueba ELISA para cualquiera de los tres protozoos arriba mencionados, el resultado positivo por una de las pruebas se consideró como positivo.

### Análisis estadístico

Se evaluó la asociación entre diarrea aguda y los agentes patógenos calculando las razones de disparidad (OR) como un estimado de riesgo relativo, con un intervalo de confianza de 95%

(IC), con errores estándar robustos. Las variables fueron determinadas en base a hipótesis de relaciones, según métodos descritos por Greenland y col.<sup>22</sup> Para estimar las asociaciones entre diarrea aguda y un agente viral o bacteriano, se ajustó por edad, sexo, vecindario, lactancia materna y el estado de la infección por parásitos. Las infecciones parasitarias fueron ajustadas porque se pensó que afectaban la salud del niño infectado en general, haciendo más probables las infecciones virales o bacterianas. Por ejemplo, las infecciones por *G. lamblia* se han asociado con altos niveles de portadores crónicos, reduciendo el crecimiento en la niñez en países en desarrollo.<sup>23-26</sup> Para determinar la asociación entre diarrea aguda y un parásito se hicieron los ajustes según edad, sexo, vecindario y lactancia materna. Las infecciones virales o bacterianas no fueron ajustadas hipotetizando que la infección parasitaria era una causa subyacente.

Se utilizó el análisis de regresión logística condicional para determinar la asociación entre la diarrea aguda y la infección enteropatógena. Este análisis se basó en estratos apareados por edad, sexo y vecindario. El estado de la lactancia materna se ajustó como una covariable (lactancia materna vrs. sin lactancia materna) y la edad fue además controlada como una covariable lineal continua (meses). Para agentes virales y bacterianos, la infección parasitaria se ajustó también como covariable (cualquiera vrs ninguno). Se usó la prueba exacta de Fisher cuando se contaba con menos de 5 observaciones. Sin embargo, cuando las estimaciones eran generadas por regresión logística condicional, esos resultados se aceptaban como tal.

La asociación entre diarrea aguda e infecciones múltiples se estimó entre los grupos virales, bacterianos y parasitarios y a través de todos los agentes patógenos. Las asociaciones entre diarrea aguda y agentes infecciosos considerados no patógenos (ej. *Blastocystis hominis*, *Chilomastix mesnili*, *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *E. histolytica/E. dispar*, *Iodamoeba bütschlii* y *Trichomonas hominis*) fueron igualmente evaluadas, utilizando la corrección de Bonferroni para explicar las comparaciones múltiples. Se estimó si el efecto de una infección por Adenovirus, Norovirus, Rotavirus, *C. jejuni*, ECEH, *Cryptosporidium* spp., o *G. lamblia* difería por edad, grupo etario (<24 meses de edad vrs >24 meses de edad debido al pequeño tamaño de los grupos) o lactancia materna, debido a que estas interacciones han sido estimadas previamente o consideradas posibles.<sup>4,24,26-28</sup> Los agentes patógenos fueron clasificados además, por categorías (virus-bacteria, bacteria-parásito y virus-parásito). Todos los análisis fueron realizados utilizando Stata 8.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

### Aprobación ética

Se obtuvo la aprobación ética del Comité de Revisión de Investigación en Humanos de la Universidad de Washington, Estados Unidos y de la Comisión de Ética para Investigaciones Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (No. de Referencia 03-8589-D02). Se obtuvo consentimiento oral informado de los padres o guardianes de los niños antes de su inclusión al estudio.

## RESULTADOS

### Características de la muestra

De los 151 pacientes seleccionados, se descartó cinco debido a que no se examinó la muestra de heces (n=4) o porque no se completó la definición de caso (n=1). De los 151 controles, se excluyeron cuatro, por no haber examinado la muestra de heces (n=1) o porque no encajó con la definición de control (n=3). Al final se trabajó con 146 pacientes y 147 controles, para un total de 293 niños. Por lo general hubo 2.6 deposiciones diarreicas por niño por día con un número mediano de 7 defecaciones diarias. No se perdió ningún dato sobre la edad, sexo, vecindario o lactancia materna. La distribución por sexo y edad fue similar entre casos y controles (Cuadro 1). Sin embargo, solamente 68 pares (47%) mantuvo el rango de  $\pm 3$  meses; la media de la diferencia de edad entre los pares fue cuatro meses (rango 0-16 meses). Se identificó un total de 44 vecindarios como la residencia de los niños incluidos en los casos y controles. Entre los casos, 104 (71%) eran de El Carrizal. El intervalo de tiempo entre la inclusión al estudio de un caso al tiempo de encontrar un par control varió con una media de 7 días y un rango de 0 a 158 días.

### Detección de agentes patógenos y no patógenos

Se identificó un enteropatógeno en 94 casos (64%) y en 98 controles (67%) (Cuadro 2). Se identificó un virus en 59 casos (42%) y en 54 controles (38%). Norovirus fue el virus identificado con mayor frecuencia. Un patógeno bacteriano se identificó en 27 casos (19%) y en 31 controles (22%). ECEH fue el agente bacteriano identificado con mayor frecuencia. Se identificó un parásito en 47 casos (32%) y en 47 controles (32%). *Giardia lamblia* fue el parásito identificado con mayor frecuencia. Otros agentes patógenos y no patógenos fueron identificados, tales como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *E. histolytica/E. dispar*, *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. nana*, *I. bütschlii*, *Ch. mesnili*, *Trichomonas hominis* y *B. hominis*. De las 35 infecciones por *A. lumbricoides* (12 en los casos y 23 en controles), 4 tenía más de 100 huevos en 2 mg de heces. Las 6 infecciones por *T. trichiura* eran leves (5 casos y 1 control), entre uno y 12 huevos en 2 mg de heces. No se recobró huevos de uncinarias del humano. Treinta y cinco participantes tenían cristales de Charcot-Leyden (23 casos y 12 controles) en el examen directo de heces.

Cuadro 1. Características demográficas de los casos y controles, Las Crucitas y El Carrizal, Comayagüela, Honduras, marzo-agosto, 2004

Características demográficas	Casos n=146	Controles n=147
Edad meses, mediana (rango)	20 (6,71)	20 (3,71)
Edad (meses) cuartiles, n (%)		
3-12	45 (30.8)	38 (25.9)
13-19	28 (19.2)	35 (23.8)
20-34	41 (28.1)	39 (26.5)
35-71	32 (21.9)	35 (23.8)
Masculino, n (%)	84 (57.5)	83 (56.5)
Lactancia materna, n (%)	69 (47.3)	58 (39.5)

Una mayor proporción de casos estaba infectado por Adenovirus, Rotavirus, *C. jejuni* o *Cryptosporidium* spp., comparado con los controles (Cuadro No. 2). Los casos de *Cryptosporidium* en su mayoría sucedieron en niños hasta 2 años de edad. La proporción de infecciones múltiples fue similar entre casos y controles con todos los agentes patógenos (30% y 24%, respectivamente) y entre cada grupo de patógenos (viral, parasitario y bacteriano, no se muestran los datos). Varios parásitos considerados no patógenos fueron detectados tanto en casos como en controles (Cuadro 3).

Las infecciones por Adenovirus, Rotavirus y *Cryptosporidium* spp. se asociaron con la posibilidad de tener diarrea (Cuadro 4). El ajustar para infecciones parasitarias tuvo poco efecto en las asociaciones entre diarrea aguda y un agente viral o bacteriano. Al ajustar por edad, sexo, lactancia materna y vecindario, un aumento en el número de cualquier infección patógena no se vio asociada con la posibilidad de desarrollar diarrea aguda (prueba de tenden-

**Cuadro 2. Agentes enteropatógenos identificados entre niños con diarrea y controles apareados por edad, sexo y vecindario, Las Crucitas y El Carrizal, Comayagüela, Honduras, marzo-agosto, 2004<sup>a</sup>**

Patógeno	Casos (n=146)		Controles (n=147)	
	Muestras (n)	Positivo n (%)	Muestras (n)	Positivo n (%)
<b>VIRUS</b>				
Norovirus (combinado)	140	31 (22)	142	33 (23)
genogroupo GI	134	12 (9)	142	16 (11)
genogroupo GII	139	20 (14)	141	22 (16)
Astrovirus	140	20 (14)	141	25 (18)
Adenovirus	141	17 (12)	142	3 (2)
Rotavirus	140	8 (6)	142	0 (0)
<b>BACTERIAS</b>				
ECEH (combinado)	146	19 (13)	147	30 (20)
ECEH (ELISA)	141	13 (9)	142	20 (14)
<i>Escherichia coli</i> O157:H7 (cultivo)	145	6 (4)	143	10 (7)
<i>Campylobacter jejuni</i>	122	6 (5)	121	1 (1)
<i>Shigella</i> spp.	146	4 (3)	146	1 (1)
<i>Salmonella</i> spp.	146	1 (1)	146	0 (0)
<i>Vibrio</i> spp.	146	0 (0)	146	0 (0)
<i>Yersinia</i> spp.	103	0 (0)	104	0 (0)
<b>PARÁSITOS</b>				
<i>Giardia lamblia</i> (combinado)	146	35 (24)	147	47 (32)
ELISA	135	33 (24)	141	46 (33)
Microscopía	144	11 (8)	146	20 (14)
<i>Cryptosporidium</i> spp (combinado)	146	11 (8)	147	2 (1)
ELISA	135	9 (7)	141	2 (1)
Microscopía	144	7 (5)	146	0 (0)
<i>Cyclospora cayatanensis</i>	144	4 (3)	146	0 (0)
<i>Hymenolepis nana</i>	144	0 (0)	146	2 (1)

<sup>a</sup> Número de muestras no es igual al número de sujetos en cada categoría de caso o control ya que no todas las muestras fueron procesadas.

**Cuadro 3. Agentes parasitarios no patógenos identificados entre niños con diarrea y controles apareados por edad, sexo y vecindario, Las Crucitas y El Carrizal, Comayagüela, Honduras, marzo-agosto, 2004<sup>a</sup>**

Agentes comensales	Casos (n=146)		Controles (n=147)	
	Muestras (n)	Positivo n (%)	Muestras (n)	Positivo n (%)
<i>Blastocystis hominis</i>	144	28 (19)	146	34 (23)
<i>Entamoeba coli</i>	144	17 (12)	146	17 (12)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	144	12 (8)	146	23 (16)
<i>Chilomastix mesnili</i>	144	12 (8)	146	0 (0)
<i>Endolimax nana</i>	144	8 (6)	146	8 (6)
<i>Entamoeba histolytica/E. dispar</i> (combinado)	144	6 (4)	146	14 (10)
ELISA	135	5 (4)	141	11 (8)
Microscopía	144	2 (1)	146	7 (5)
<i>Trichuris trichiura</i>	144	5 (4)	146	1 (1)
<i>Trichomonas hominis</i>	144	3 (2)	146	1 (1)
<i>Iodamoeba bütschlii</i>	144	2 (1)	146	7 (5)
<i>Entamoeba hartmanni</i>	144	0 (0)	146	1 (1)

<sup>a</sup> Número de muestras no es igual al número de sujetos en cada categoría de caso o control ya que no todas las muestras fueron procesadas.

cia=0.41). Las asociaciones entre diarrea aguda y Adenovirus, Norovirus, ECEH, o *G. lamblia* no se vio modificada de manera significativa por la lactancia materna, grupo etario (<24 meses vrs > 24 meses), o por el sexo. No se pudo determinar tal efecto modificador para infecciones por Rotavirus, *C. jejuni* y *Cryptosporidium* spp. debido a estimaciones no estables. Además, no se observó ninguna interacción significativa entre virus y bacteria, bacteria y parásitos o virus y parásitos (datos no mostrados). Entre los agentes patógenos, solamente *Ch. mesnili* estuvo asociado significativamente con diarrea aguda, luego de corregir para múltiples comparaciones (p<0.01; prueba exacta de Fisher).

**DISCUSIÓN**

De todos los agentes patógenos encontrados, se observó una asociación estadística significativa entre diarrea aguda y la infección por Rotavirus, Adenovirus y *Cryptosporidium* spp. Desde que *Cryptosporidium* spp. fue reconocido en Honduras en 1986, estas infecciones han sido informadas del Hospital Escuela, principal hospital de concentración y referencia de la capital, Tegucigalpa, en niños con enteritis entre 0-2 años de edad, en menor frecuencia hasta los 5 años de edad, con aumento en el porcentaje de frecuencia entre junio y agosto, con consecuencias clínicas más severas en niños desnutridos; reapareciendo en población viviendo con SIDA.<sup>29</sup> Observaciones realizadas en Brasil mostraron que ambas infecciones por *G. lamblia* y *Cryptosporidium* estaban asociadas significativamente con diarrea en los dos primeros años de vida. Cuando ocurría solamente diarrea por *Cryptosporidium* en los primeros años de vida, 4 a 7 años después estos niños presentaron menor capacidad física de manera significativa.<sup>30</sup> Por otra parte, *G. lamblia* es un patógeno entérico muy común en niños, en particular aquellos que viven en desventaja en regiones en desarrollo en el

**Cuadro 4. Asociación entre el riesgo de diarrea aguda y agentes enteropatógenos en casos y controles, Las Crucitas y El Carrizal, Comayagüela, Honduras, marzo-agosto, 2004**

Patógeno	OR (95% CI) <sup>a</sup>	Valor p
<b>VIRUS</b>		
Norovirus	0.92 (0.52, 1.62)	0.77
Astrovirus	0.66 (0.33, 1.33)	0.25
Adenovirus	5.47 (1.51, 19.80)	0.01
Rotavirus	NA <sup>b</sup> (2.21, infinito) <sup>c</sup>	<0.01
<b>BACTERIAS</b>		
ECEH	0.63 (0.32, 1.22)	0.17
<i>Campylobacter jejuni</i>	5.21 (0.54, 50.44)	0.15
<i>Shigella</i> spp.	4.08 (0.40, 202.48) <sup>c</sup>	0.37
<i>Salmonella</i> spp.	NA <sup>b</sup> (0, infinito) <sup>c</sup>	1.00
<b>PARASITOS</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	0.72 (0.40, 1.27)	0.26
<i>Cryptosporidium</i> spp.	9.31 (1.24, 69.97)	0.03
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	NA <sup>b</sup> (1.07, infinito) <sup>c</sup>	0.06
<i>Hymenolepis nana</i>	0 (0, 1.94) <sup>c</sup>	0.50
Cualquier agente	0.88 (0.54, 1.45)	0.62
Cualquier virus	1.04 (0.64, 1.71)	0.86
Cualquier bacteria	0.90 (0.47, 1.72)	0.75
Cualquier parásito	1.14 (0.66, 1.96)	0.63

<sup>a</sup> Relación de disparidad e intervalo de confianza de 95% ajustado para lactancia materna y edad, según regresión logística condicional, considerando pares apareados por edad, sexo y vecindario. Agentes virales y bacterianos ajustados adicionalmente para infección parasitaria.

<sup>b</sup> NA = no aplica; estimados estables no se pudieron obtener.

<sup>c</sup> Estimados basados en prueba de 2 lados exacta de Fisher de análisis crudos.

mundo. No se tiene todavía un conocimiento completo de porque algunos individuos infectados no presentan enfermedad, pero otros sí. En el 2004, la Organización Mundial de la Salud incluyó a *G. lamblia*, junto con *Cryptosporidium* dentro de la Iniciativa de Enfermedades Desatendidas por su relación común con la pobreza y las consecuencias clínicas negativas para un crecimiento y desarrollo saludable de los niños.<sup>31</sup> En este estudio, una alta proporción de niños entre casos y controles estaba infectada con Norovirus, Astrovirus, ECEH y *G. lamblia*, indicando una relativa alta prevalencia, aunque cuestionable como causas de diarrea aguda. Además de los agentes mencionados, fue común el informe de infecciones múltiples, como ha sido señalado en otros estudios similares de países en desarrollo.<sup>32,33</sup>

Aunque la infección por Rotavirus es mundialmente la causa más común de diarrea severa en niños,<sup>8</sup> solamente 8 de los casos (6%) estaba infectado por Rotavirus. Una revisión reciente de estudios seleccionados de Rotavirus en América Latina mostró una tasa de detección del 30% en niños de centros de salud y 38% entre niños hospitalizados.<sup>34</sup> La infección por Rotavirus ha sido hallada más frecuentemente en los meses más secos o frescos de las regiones tropicales;<sup>4,34-36</sup> en Honduras y en los países vecinos Rotavirus se ha informado en los meses entre noviembre y marzo.<sup>13,35,37,38</sup> Una razón que podría explicar la baja detección de este virus sería que este estudio se realizó entre los meses de marzo y agosto.

Se ha informado diarrea acuosa no sanguinolenta por Adenovirus en niños menores de 2 años de edad, acompañada de fiebre y vómito leve y una duración entre 2 y 22 días; en ocasiones se acompañó con síntomas respiratorios. En Bangladesh se le aisló durante todo el año, con un pico entre febrero y marzo.<sup>39</sup> Las diferencias encontradas entre diarrea por Rotavirus y diarrea por Adenovirus fueron: diarrea líquida o acuosa ( $p=0.002$ ) y vómito ( $p=0.002$ ) mayor para diarrea por Rotavirus y diarrea mucoide más común para la enteritis por Adenovirus ( $p=0.002$ );<sup>39</sup> no se encontró significancia estadística en la deshidratación producida por uno u otro virus ni en el estado nutricional de los participantes, compatible con observaciones por otros investigadores. En este estudio no se investigó diferencias clínicas asociadas a cada agente patógeno diagnosticado. Una vacuna contra Adenovirus destinada exclusivamente para uso de personal militar fue elaborada, pero se interrumpió su producción por razones económicas. La ocurrencia de un brote reciente que involucró a más de 1,000 personas ha planteado la consideración de volver a producir esta vacuna.<sup>40</sup>

No se detectó ninguna infección por *S. stercoralis* durante el estudio, ni durante los primeros 3 meses que se implementó el método de Baermann modificado, similar a lo encontrado en Brasil.<sup>30</sup> Estudios anteriores locales mostraron que 25% de 99 niños de 0-10 años de edad y que vivían en una institución estaba infectado con *S. stercoralis*, así como 2.7% de 266 niños con diarrea de un barrio marginal y dos comunidades rurales aledañas.<sup>10,41</sup> Estos datos enriquecen la estadística local sobre infección por *S. stercoralis*.

En contraste con estudios de países en desarrollo que no distinguieron entre diarrea mucosanguinolenta y diarrea sin sangre,<sup>32,33</sup> este estudio evaluó específicamente la etiología de diarrea no sanguinolenta. De allí que no se detectó una alta proporción de patógenos bacterianos que a menudo se asocian a diarrea con sangre; hubo una baja proporción de niños infectados por *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y ninguno con *Yersinia* spp. o *Vibrio* spp. A manera de comparación, 0.6% y 0.8% de 802 coprocultivos (todas las edades) fueron positivos en el 2006 por *Shigella* spp. y *Salmonella* spp., respectivamente (Servicio de Bacteriología, Hospital Escuela, comunicación personal). Aún así, una alta proporción de niños estaba infectado con ECEH, lo que indica que el tamizar solamente casos de diarrea sanguinolenta dejaría sin detectar una proporción sustancial de muestras ECEH-positiva.<sup>42,43</sup> Estudios locales anteriores de enteritis en niños menores de 5 años identificaron que 12.5% y 9.2% de 266 niños tenían *E. coli* enteropatógena (toxina estable y lábil, respectivamente);<sup>10</sup> en población hospitalaria se reconoció *C. jejuni* como un patógeno bacteriano importante, identificado en 9.5% de 100 niños sin sangre en heces y en 10% de 100 niños con diarrea sanguinolenta.<sup>44</sup> Un estudio en Venezuela identificó *C. jejuni* como el segundo agente más común de diarrea.<sup>45</sup>

Ni las preparaciones con solución de Lugol ni la prueba de ELISA fueron adecuadas para identificar infecciones por el parásito protozoo *E. histolytica*, agente etiológico de amebiasis.<sup>46</sup> El estudio encontrado en las heces fue quistes tetranucleados >10 m de tamaño, con 4% y 10% de infección entre los casos y controles, respectivamente; por ello se informaron como infecciones por *E. histolytica/E. dispar*. Aunque este parásito está presente en porcentajes variados (0.2%-20%) según aislamientos realizados en exámenes de rutina o de investigaciones esporádicas, hasta ahora no se ha implementado

localmente una prueba de laboratorio que permita reconocer portadores sintomáticos o asintomáticos de amebiasis.

Entre los parásitos considerados no patógenos, *Ch. mesnili* se vio asociado de manera significativa con diarrea aguda en este estudio. Como este organismo a menudo se adquiere por ingestión de aguas contaminadas,<sup>20</sup> es posible que la fuerte asociación observada entre la infección por *Ch. mesnili* y una alta posibilidad de desarrollar diarrea aguda sea debido a coinfecciones con otros agentes presentes en el agua. Más de la mitad (7, 58%) de los casos infectados con *Ch. mesnili* estaba coinfectado con al menos otro agente patógeno.

Este estudio contiene algunas limitaciones. El relativo período corto del estudio podría explicar la alta o baja proporción de algunos de los patógenos que muestran estacionalidad y variaciones anuales. Además, el personal de laboratorio no estaba a ciegas sobre la procedencia de casos y controles de las muestras de heces, lo que podría introducir un sesgo durante el examen y la interpretación de los resultados de las mismas. Adicionalmente, los casos fueron escogidos entre los participantes al estudio homeopático; el sesgo estaría presente dependiendo si los casos seleccionados tendrían o no una mayor posibilidad de estar infectados por un patógeno de aquellos no seleccionados. Sin embargo, a cada uno de los casos se le identificó primero un control para ser incluido en el estudio, de modo que este sesgo no debería ser importante. Por otra parte, ya que estos casos fueron seleccionados de centros de salud donde acude la mayoría de niños con enteritis<sup>14</sup>, creemos que estos casos son representativos de lo que sucede en el resto del país.

Como no hubo un seguimiento para estudiar los controles, no se sabe si las infecciones reconocidas en este grupo representan un momento asintomático de la infección durante el período de incubación. Es posible también que la infección detectada en controles estuviera asociada a un evento diarreico anterior y lo encontrado representaría una infección residual reciente que ya no causaría diarrea. Sin embargo, el haber tomado de controles a niños que no tuvieron diarrea en los últimos 14 días, hace lo anterior poco probable.

Otra limitante fue la falta de algunos datos porque varias muestras no se examinaron para un rango de patógenos, por lo que se desconoce su estado. En particular, una gran parte no fue examinada para *C. jejuni* ni *Yersinia* spp. debido a escasez de los medios de cultivo. Pero se puede observar que la proporción faltante no estaba relacionada con casos; si podríamos asumir que los datos faltantes no diferían tanto de los datos ya observados de estas infecciones, esta falta no tendría un impacto significativo en el estudio.

Un 13% (19 de los casos apareados) tuvo controles cuya muestra de heces se recolectó más de dos meses después de que se exami-

naran las heces de los casos. Esta demora podría haber afectado los resultados. Por ejemplo, si la prevalencia del patógeno fuera mayor durante ese mes, pero menor después, un control seleccionado al momento hubiera tenido mayor posibilidad de estar infectado comparado con el control tardío. De los agentes patógenos encontrados, se sabe que *Cryptosporidium* spp. muestra estacionalidad local, con mayor porcentaje de frecuencia entre junio y agosto. El resto de las infecciones no presentan estacionalidad, lo que hace que este sesgo sea mínimo.

A pesar de haber buscando un amplio rango de enteropatógenos, en 52 casos (36%) no se detectó ningún agente patógeno viral, bacteriano o parasitario. Aún incluyendo los parásitos considerados comensales, 23% (33 casos) no presentó ningún agente patógeno. No se sabe si estos resultados negativos sean debido a errores de laboratorio, a causas no infecciosas de diarrea, o porque no se buscaron, como por ejemplo, microsporidia. Este último grupo de agentes se ha recuperado de niños con enteritis en diferentes países;<sup>47</sup> en Honduras se encontró 2 especies de microsporidia intestinales en 40% de pacientes viviendo con SIDA y diarrea,<sup>48</sup> lo que confirma la presencia local de estos microorganismos. Es posible que ocurrieran también algunos resultados falsos positivos por el hecho de que algunas pruebas (ELISA para Norovirus) no habían sido realizadas antes en este laboratorio.

A pesar de estas limitaciones, la fuerte asociación encontrada entre diarrea aguda e infecciones por Adenovirus, Rotavirus o *Cryptosporidium* spp. merece atención y mayor estudio en esta región. Mientras que la importancia de Rotavirus ya está establecida en América Latina,<sup>34</sup> el papel de Adenovirus lleva importancia particular. Aunque es un agente etiológico conocido de enteritis viral en América del Norte,<sup>27</sup> el conocimiento de su asociación con diarrea es limitado en América Central,<sup>48-51</sup> más aún el de *Cryptosporidium* spp. Como fue mencionado por Guerrant y col., el confirmar estos hallazgos significaría no solamente nuevos cálculos para los años de vida perdidos por discapacidad para estos agentes, sino también definir intervenciones de un impacto potencialmente costo-efectivo, mejorando la salud y productividad de poblaciones con grandes necesidades.<sup>30</sup>

**RECONOCIMIENTOS** Agradecemos la revisión crítica del manuscrito al Dr. Carlos Javier Zepeda, Laboratorios Médicos, Honduras. Con agradecimiento reconocemos los esfuerzos del grupo de estudio en Honduras: A. Rose Wilson, Noah Mickey-Colman, Laurel E. Jacobs, Filomena Palma, Lilia Acevedo, Magdalena Moreira y Herminia Valladares; en Estados Unidos a Alice Coblentz, Stephen Hawes, David Boyle y Gerald van Belle. Los fondos para el estudio fueron provistos por el Proyecto Puget Sound Partners for Global Health's Research and Technology (Seattle, Washington, USA; número 26145) y por Boiron Research Foundation (Newtown Square, Pennsylvania, USA).

## REFERENCIAS

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by Rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
2. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Org* 2003; 81(3):197-204.
3. Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. *Am J Med* 1999;106(6):670-76.
4. González P, Sánchez A, Rivera P, Jiménez C, Hernández F. Rotavirus and Coronavirus outbreak: etiology of annual diarrhea in Costa Rican children. *Rev Biol Trop* 1997;45(3):989-91.
5. Koopmans MP, Goosen ES, Lima AA, McAuliffe IT, Nataro JP, Barrett LJ, et al. Association of Torovirus with acute and persistent diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):504-7.
6. Lima AA, Moore SR, Barboza MS, Jr., Soares AM, Schlepner MA, Newman RD, et al. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis* 2000;181(5):1643-51.
7. Talal AH, Moe CL, Lima AA, Weigle KA, Barrett L, Bangdiwala SI, et al. Seroprevalence and seroincidence of Norwalk-like virus infection among Brazilian infants and children. *J Med Virol* 2000;61(1):117-124.
8. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368(9532):323-32.

9. Cruz JR, Cano F, Cáceres P, Chew F, Pareja G. Infection and diarrhea caused by *Cryptosporidium* sp. among Guatemalan infants. *J Clin Microbiol* 1988;26(1):88-91.
10. Kaminsky RG. Parasitism and diarrhoea in children from two rural communities and marginal barrio in Honduras. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85(1):70-73.
11. Hoge CW, Echeverria P, Rajah R, Jacobs J, Malthouse S, Chapman E, et al. Prevalence of *Cyclospora* species and other enteric pathogens among children less than 5 years of age in Nepal. *J Clin Microbiol* 1995;33(11):3058-60.
12. Agnew DG, Lima AA, Newman RD, Wuhib T, Moore RD, Guerrant RL, et al. Cryptosporidiosis in northeastern Brazilian children: association with increased diarrhea morbidity. *J Infect Dis* 1998;177(3):754-60.
13. Solórzano Girón JO, Molina IB, Turcios-Ruiz RM, Quiróz Mejía CE, Améndola LM, de Oliveira LH, et al. Burden of diarrhea among children in Honduras, 2000-2004: estimates of the role of rotavirus. *Rev Panam Salud Pública* 2006;20(6):377-84.
14. Secretaría de Salud Pública (HN). Departamento de Estadísticas. Unidad de Planeamiento y Evaluación de la Gestión. *Salud en cifras: 1997-2001*. Tegucigalpa: La Secretaría; 2002.
15. Pan American Health Organization. Regional Core Health Data Initiative. Country health profile 2002: Honduras. [En Internet] [ Consultado el 1 Octubre del 2010] Disponible en: [http://www.paho.org/English/DD/AIS/cp\\_340.htm](http://www.paho.org/English/DD/AIS/cp_340.htm).
16. Parashar U, Quiroz ES, Mounts AW, Monroe SS, Fankhauser RL, Ando T, et al. "Norwalk-like viruses". Public health consequences and outbreak management. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-9):1-17.
17. Khan-Mohammed Z, Adesiyun AA, Swanston WH, Chadee DD. Frequency and characteristics of selected enteropathogens in fecal and rectal specimens from childhood diarrhea in Trinidad, 1998-2000. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):170-77.
18. Jacobs J, Guthrie BS, Ávila-Montes G, et al. Homeopathic combination remedy in the treatment of acute childhood diarrhea in Honduras. *J Altern Complement Med* 2006;12(8):723-32.
19. Secretaría de Salud Pública (HN). División de Salud Materno infantil. Manual de Normas y procedimientos para las acciones de control y manejo de las enfermedades diarreicas agudas y parasitarias. Tegucigalpa: La Secretaría; 1991.
20. Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 2003
21. Kaminsky RG. *Manual de Parasitología. Técnicas para laboratorios de Atención Primaria de Salud*. 2a.ed. Tegucigalpa: PAHO/Honduras; 2004. p 19-26, 22.
22. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999;10(1):37-48.
23. Farthing MJ, Mata L, Urrutia JJ, Kronmal RA. Natural history of *Giardia* infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. *Am J Clin Nutr* 1986;43(3):395-405.
24. Nelson KE, Williams CM, Graham NMH. *Infectious disease epidemiology: theory and practice*. Gaithersburg, Md.: Aspen; 2001.
25. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1995.
26. Newman RD, Moore SR, Lima AA, Nataro JP, Guerrant RL, Sears CL. A longitudinal study of *Giardia lamblia* infection in north-east Brazilian children. *Trop Med Int Health* 2001;6(8):624-34.
27. Middleton PJ. Viruses that multiply in the gut and cause endemic and epidemic gastroenteritis. *Clin Diagn Virol* 1996;6(2-3):93-101.
28. Norhayati M, Fatmah MS, Yusof S, Edariah AB. Intestinal parasitic infections in man: a review. *Med J Malaysia* 2003;58(2):296-305.
29. Kaminsky RG. Comparación epidemiológica entre apicomplexa intestinales en población hospitalaria en Honduras. *Rev Méd Hondur* 2002;70(4):164-72.
30. Guerrant DI, Moore SR, Lima AAM, Patrick PD, Schorling JB, and Guerrant R. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years late in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(5):707-14.
31. Savioli L, Smith H and Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the "Neglected Diseases Initiative". *Trends in Parasitology* 2006;22(5):203-8.
32. Albert MJ, Faruque AS, Faruque SM, Sack RB, Mahalanabis D. Case-control study of enteropathogens associated with childhood diarrhea in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3458-64.
33. Germani Y, Morillon M, Begaud E, Dubourdieu H, Costa R, Thevenon J. Two-year study of endemic enteric pathogens associated with acute diarrhea in New Caledonia. *J Clin Microbiol* 1994;32(6):1532-36.
34. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of Rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating Rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16(6):371-77.
35. Guardado JA, Clara W AW, Turcios RM, Fuentes RA, Valencia D, Sandoval R, et al. Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10 Suppl):S156-60. 36. Figueroa M, Padilla N, Gutierrez H. Rotavirus en las diarreas infantiles de Honduras. *Med Clin* 1992;1(1):14-20.
37. Mata L, Simhon A, Urrutia JJ, Kronmal RA. Natural history of Rotavirus infection in the children of Santa Maria Cauque. *Prog Food Nutr Sci* 1983;7(3-4):167-77.
38. Espinoza F, Paniagua M, Hallander H, Svensson L, Strannegard O. Rotavirus infections in young Nicaraguan children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):564-71.
39. Jarecki-Khan K, Tzipori S, and Unicomb LE. Enteric Adenovirus infection among infants with diarrhea in rural Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1993;31(3):484-89.
40. Gompf SG & Kelkar D. Adenoviruses. [En Internet] [ Consultado el 12 de febrero del 2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/211738-overview>.
41. Instituto de Enfermedades Infecciosas y Parasitología Antonio Vidal. Manual de Manejo de Enfermedades Parasitarias Prioritarias en Honduras. 2ª.ed. Tegucigalpa: OPS;2009.
42. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350(1):38-47.
43. Gavin PJ, Thomson RB. Diagnosis of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection by detection of Shiga toxins. *Clin Microbiol Newsletter* 2004; 26(7):49-54.
44. Javier Zepeda CA, Ulloa Bueso RM, Palma Redondo F, Williams D. Enteritis por *Campylobacter*. Honduras Pediatría 1987;11(2):9-13.
45. Urrestarazu MI, Liprandi F, Perez de Suarez E, Gonzalez R, Perez-Schael I. Etiologic, clinical and socio-demographic characteristics of acute diarrhea in Venezuela. *Rev Panam Salud Publica* 1999;6(3):149-56.
46. Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriotti D, Ellis J, and J. Harkness. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):511-32.
47. Tumwine JK, Kekitiinwa A, Bakeera-Kitaka S, Ndezi G, Downing R, Feng X, Akiyoshi DE, Tzipori S. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73(5):921-25.
48. Kaminsky RG, Stovall M, Mayer M, Martin AD, Bowers L y Didier E. Microsporidia intestinales en pacientes viviendo con SIDA en Honduras. *Rev Méd Hondur* 2007; 75(3):116-23.
49. Cruz JR, Cáceres P, Cano F, Flores J, Bartlett A, Torun B. Adenovirus types 40 and 41 and rotaviruses associated with diarrhea in children from Guatemala. *J Clin Microbiol* 1990;28(8):1780-84.
50. Reyes M, Hedlund KO, Lorenzana I, Ehrnst A. Respiratory infection and iatrogenic diarrhea in Honduras and El Salvador during the 1991-1992 season. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54(3):260-64.
51. Espinoza F, Paniagua M, Hallander H, Hedlund KO, Svensson L. Prevalence and characteristics of severe Rotavirus infections in Nicaraguan children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17(1):25-32.

**SUMMARY. BACKGROUND:** Diarrhea is the second leading cause of morbidity and mortality in children under five years of age in Honduras.

**OBJECTIVES:** To investigate the etiologic agents of acute non-bloody diarrhea in 2 marginal barrios from Comayagüela, Honduras. **METHODS:** This was a case-control study carried out from March 1 to August 31, 2004 in a sample of 151 children 6 months to 5 years old with non bloody diarrhea treated in two municipal health clinics from Las Crucitas y El Carrizal respectively, with 151 age-, sex- and neighborhood-matched controls enrolled after oral informed consent was provided. Fecal specimens were collected and processed using standard methods to detect viral, bacterial, and parasitic agents. Using conditional logistic regression, associations between acute diarrhea and enteropathogenic agents were evaluated by calculating the odds ratio (OR) and its associated 95% confidence interval (CI). Fisher's exact test was used when the associations could not be reliably estimated. **RESULTS:** Children infected with *Cryptosporidium* spp. or Adenovirus had a significantly increased likelihood of acute diarrhea relative to those who were not infected with the respective pathogen (OR=9.31, 95%CI=1.24 - 69.97; OR = 5.47, 95%CI=1.51 - 19.80, respectively); all eight children infected with Rotavirus had acute diarrhea (p<0.01, Fisher's exact test). **CONCLUSIONS:** Among the viral, bacterial, and parasitic pathogens evaluated, Adenovirus, Rotavirus, and *Cryptosporidium* spp. infections were strongly associated with acute non-bloody diarrhea in Honduran children.

**Keywords:** *Cryptosporidium* spp., diarrhea, infantile diarrhea, Adenoviridae infections, Rotavirus, Honduras.