



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Neumonía fulminante adenoviral: estudio
comparativo de dos grupos, con la presencia o
no de coinfección bacteriana”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

**PRESENTA:
Dr. Juan Carlos Martínez Ruiz**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Neumonía fulminante adenoviral: Estudio comparativo de dos grupos, con la presencia o no de coinfección bacteriana”

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA

Dr. Juan Carlos Martínez Ruiz

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES**

**DRA. ELBA VAZQUEZ PIZANA
DIRECTOR DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION**

**DR. NORBERTO GOMEZ RIVERA
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. GARCIA ALVAREZ RAMIRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

Hermosillo, Sonora

Julio 2013

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

Que gracias a su apoyo, sacrificio y cariño incondicional logre cumplir mis sueños como profesionista. Que sin su ayuda no hubiera podido convertirme en el hombre que soy ahora.

A MI HERMANO:

Por su apoyo y cariño sincero, y que gracias a el, por ser mi hermano menor, eh tenido que ser un buen ejemplo a seguir, así como también eh aprendido cosas valiosas de el, siempre será mi mejor amigo.

A ERIKA ANCHONDO:

Por brindarme su amor, comprensión y apoyo incondicional a lo largo de este largo camino que no ha sido fácil para los dos, pero que finalmente hemos superado los obstáculos, para continuar logrando todos los sueños que tenemos juntos.

A MIS PACIENTES:

Ya que gracias a ellos eh logrado aprender el arte de esta hermosa profesión, así como el esforzarme día a día para obtener nuevos conocimientos y mantenerme actualizado en beneficio de todos los niños.

A MIS MAESTROS:

Por brindarme sus experiencias y conocimientos, y guiarme a lo largo de este camino.

AL DR. NORBERTO GOMEZ RIVERA

Por sus enseñanzas y ayuda en la realización de este proyecto de tesis.

Índice

Introducción.....	4
Resumen.....	7
Planteamiento del Problema.....	8
Pregunta de Investigación.....	9
Marco Teórico.....	10
Objetivos.....	20
Hipótesis.....	21
Justificación.....	22
Material y Métodos.....	23
Resultados.....	25
Discusión y Análisis.....	29
Conclusiones.....	31
Anexos.....	32
Bibliografía.....	33

INTRODUCCION

Los adenovirus son virus DNA de doble cadena el cual fue aislado por primera vez en 1953 por Rowe y cols mientras intentaban establecer cultivos celulares de amígdalas y tejido adenoideo.¹

Causan con frecuencia enfermedades del tracto respiratorio, sin embargo dependiendo del serotipo infectante, pueden cursar con gastroenteritis, queratoconjuntivitis, cistitis hemorrágica y hepatitis. El espectro clínico de la enfermedad del tracto respiratorio va desde una rinofaringitis hasta un cuadro de neumonía fulminante.²

La infección sistémica severa se puede dar especialmente en pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos y pacientes con cardiopatías o enfermedad pulmonar crónica. La enfermedad diseminada ocurre con mucha mayor frecuencia en niños que en adultos y esta asociada con una alta tasa de mortalidad.³

Se conocen a la actualidad 57 serotipos diferentes y son clasificados en 7 especies o grupos (de la A, a la G) en base a la serología y la secuencia del ADN. Se estima que afectan aproximadamente del 2-5% de todas las infecciones del tracto respiratorio y de un 4-10% de las neumonías. Existen algunos serotipos específicos como el 3,7 y 14 los cuales se han implicado en casos de neumonía fatal.²

Los adenovirus son los agentes virales más importantes de la neumonía grave pediátrica. Adenovirus es el agente etiológico con peor pronóstico, y tiene una

letalidad cercana al 10%. Entre 10 y 25% de los casos de neumonía en niños menores de 5 años de edad son causados por más de un agente etiológico.⁴

La confección bacteriana esta descrita en la literatura entre 3-30%, siendo los agentes mas frecuentemente involucrados *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Se ha reportado un porcentaje de confección bacteriana en neumonia adenoviral hasta en un 26%.⁶

La neumonía por adenovirus puede presentarse como un proceso agudo, con extensa consolidación pulmonar que semeja un cuadro bacteriano y tiene una elevada mortalidad debido al compromiso sistémico, o como un proceso agudo seguido por una fase crónica que incluso puede culminar en bronquiolitis obliterante, atelectasia y bronquiectasias.⁵

No existe tratamiento antiviral específico para esta enfermedad, sin embargo se ha demostrado beneficio, sobretodo en etapas tempranas, del uso de ribavirina, vidarabina, ganciclovir o cidofovir.³

Es importante la sospecha clínica y el diagnostico oportuno de esta enfermedad, ya que aunque es menos común que el virus sincitial respiratorio y parainfluenza se ha reportado que adenovirus es el principal agente viral que provoca la muerte en niños.⁷

De ahí la importancia de este tema, ya que en nuestro medio y en el hospital infantil de Sonora nos hemos enfrentado a casos de neumonía de evolución fatal por adenovirus incluso en niños inmunocompetentes sin factores de riesgo conocidos,

por lo que es necesario crear estrategias de prevención y diagnóstico temprano, tales como la realización de pruebas rápidas como la inmunofluorescencia directa para la identificación de adenovirus, esto con la finalidad de lograr un tratamiento oportuno y reducir la mortalidad en estos pacientes.

RESUMEN

Introducción: Los Adenovirus (AD) son los agentes virales más importantes de la neumonía grave pediátrica. AD es el agente etiológico con peor pronóstico, y tiene una letalidad cercana al 10%. **Objetivo:** Comparar las características clínico-patológicas de dos grupos de pacientes con neumonía fatal por AD, uno sin comorbilidad bacteriana y el otro con ella. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, retrospectivo, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, del periodo de enero del 2000 a febrero del 2010. Se revisaron los expedientes clínicos y de patología de pacientes con diagnóstico de neumonía por AD, los pacientes fueron comparados de acuerdo a la ocurrencia de coinfección bacteriana, así se formó el grupo 1: coinfectados y el grupo 2: no coinfectados. **Resultados:** La edad de presentación, los días de evolución y la estancia hospitalaria, fueron significativamente menor ($P = < 0.05$) en el grupo 2 en relación al grupo 1. Laboratorialmente en el recuento linfocitos, neutrófilos y la PCT no mostró nada significativo ($P = > 0.05$). La hipertensión pulmonar, las petequias/exantema y la conjuntivitis fueron significativamente mayores en el Grupo 2 en relación al grupo 1. **Conclusiones:** Se acepta la hipótesis de investigación que las neumonías por adenovirus sin participación bacteriana, tienen un curso con más daño al tejido pulmonar, con un desenlace fatal a más corto plazo, que las neumonías por adenovirus con participación bacteriana.

Palabras clave: Neumonía, adenovirus, fulminante, coinfección bacteriana

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones respiratorias bajas son un grave problema de salud pública en los países en desarrollo. Es la segunda causa de mortalidad infantil entre el mes y el año de vida y la tercera entre uno y cuatro años de edad.¹⁹

Adenovirus es un virus ubicuo, endémico en la población general, que afecta predominantemente a niños entre seis meses y cinco años de edad, siendo causa de infecciones respiratorias, oculares o gastrointestinales generalmente autolimitadas. Ocasionalmente puede presentarse como infecciones graves en pacientes inmunocompetentes.¹⁴

La infección es endémica a nivel mundial, pero pueden ocurrir epidemias principalmente en reclutas militares, guarderías u otros ambientes donde las condiciones de hacinamiento faciliten la transmisión.³

El 70-90% de las neumonías en niños son por virus y de estos, los adenovirus son responsables del 4-10% de los casos de neumonías, 2-10% de los casos de bronquiolitis, 3-9% de los casos de croup y son los agentes de la neumonía viral con peor pronóstico, con reportes de hasta en un 50% de mortalidad.⁴

Se reporta que la coinfección bacteriana en neumonías virales es de hasta un 30% y que son de una evolución menos favorable, esto sumado a los factores de riesgo como en pacientes con enfermedades subyacentes o inmunosupresión, sin embargo se han reportados casos de neumonía fulminante por adenovirus en pacientes previamente sanos y sin comorbilidad bacteriana.

Es bien conocido que el adenovirus puede ser un agente coinfectante en pacientes con neumonía bacteriana, principalmente en aquellos niños con enfermedad subyacente o inmunosupresión, sin embargo no existen estudios en nuestro medio que describan las características anatomopatológicas de la neumonía adenoviral sin coparticipación bacteriana y que sean de un desenlace fatal incluso en pacientes previamente sanos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Es la neumonía adenoviral sin coparticipación bacteriana, de un curso más fulminante que en aquella con participación bacteriana.

MARCO TEORICO

El adenovirus fue descrito por primera vez como agente viral único en 1953 por Rowe et al., mientras intentaban establecer cultivos celulares de amígdalas y tejido adenoideo, de donde deriva su nombre.⁹

Son virus de doble cadena de ADN, tiene un tamaño aproximado de 70-100 nm y pertenecen a la familia *Adenoviridae*, del genero *Mastadenovirus*, y se caracterizan por no poseer cubierta externa.⁹

Existen hasta el momento 57 diferentes serotipos y se dividen en 7 grupos o especies (A-G) de acuerdo a su secuencia de ADN, su oncogenicidad y sus características en la coagulación eritrocítica. Existe predilección entre los subgrupos para las diferentes manifestaciones clínicas, así los grupos A y F causan típicamente infecciones gastrointestinales, mientras que los grupos B, C y E tienen tropismo por el tracto respiratorio.¹

Un virión tiene forma icosaédrica y se compone de una cápside proteica constituida por 252 unidades llamadas capsómeros, que representan el 87% de su peso y poseen un núcleo que contiene el genoma de ADN y 4 proteínas internas.¹³

De los 252 capsómeros, 240 son hexones y 12 pentones. Los hexones se disponen conformando los lados de la superficie icosaédrica mientras que los pentones conforman los vértices.¹³

Una glicoproteína llamada fibra protruye desde el centro de cada pentón, en cuyo extremo se sitúan las glicoproteínas responsables de la adhesión a las células epiteliales de los tejidos. El núcleo del virión está formado por ADN lineal de doble cadena que tiene capacidad para codificar entre 30-40 genes.¹³ En el núcleo tenemos la proteína terminal, la cual se encuentra al final del genoma y sirve como primer para la replicación, se encuentran también las proteínas básicas V y VII, similares a las histonas que sirven para estabilizar el ADN y la proteína Mu, que es una pequeña proteína transactivadora.⁹

El ciclo de replicación del virus se distingue por varias etapas, primero se da la unión a la célula, que implica la interacción de la glicoproteína llamada fibra con receptores celulares (como moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 y receptores coxsackie-adenovirus). Posteriormente ocurre la internalización, la cual es regulada por los segundos mensajeros, que favorecen la progresión del ciclo

celular, a lo que sigue la penetración del virus que se da por endocitosis, en vesículas revestidas por clatrina.⁹

La membrana de la vesícula fagocítica se rompe por acción del pentón, liberándose la partícula viral dentro del citoplasma, con pérdida de proteínas de la cápside y desnudamiento del DNA viral. El core migra desde el citoplasma al núcleo y el DNA entra a través de los poros nucleares, una vez en el núcleo el DNA es convertido en un complejo de histonas celulares-DNA viral y pueden iniciar la replicación. La replicación del DNA ocurre en el núcleo y la proteína viral actúa como primer o cebador.⁸

Finalmente se da el ensamblaje del virión, a partir de proteínas estructurales que se sintetizan a partir de los genes virales tardíos, siendo los genes virales tempranos responsables de la síntesis de productos que modifican el metabolismo celular y de factores de virulencia.⁸

Los adenovirus son relativamente resistentes a los agentes físicos y químicos, así como a condiciones adversas en el pH y son capaces de vivir por tiempo prolongado fuera del huésped.¹¹

Debido a que el adenovirus es un virus sin envoltura, no es inactivado por detergentes, pero puede ser inactivado hasta en un 70% con alcohol o soluciones de cloro. Dado que el virus puede permanecer estable en las superficies del medio ambiente por periodos prolongados de tiempo, los fómites son importantes en la transmisión de los adenovirus. Se ha informado que adenovirus puede permanecer viable hasta 49 días en superficies no porosas como el plástico o el metal y de 8 a 10 días en un paño o papel.¹¹

Su vía de transmisión es fecal-oral, por inhalación de gotitas de saliva por aerosol, agua contaminada, exposición directa a sangre o tejido infectado y fómites. Tiene predilección por las células epiteliales, afectando a casi todas las mucosas.¹³

El periodo de incubación de las infecciones respiratorias varía de 2 a 14 días y el de la gastroenteritis es de 3 a 10 días.⁹

Los adenovirus no muestran la marcada estacionalidad de otros virus respiratorios, aunque la incidencia aumenta ligeramente durante finales de invierno, primavera, y el comienzo del verano, pero puede ocurrir a lo largo de todo el año.

Las epidemias por adenovirus suelen ser prolongadas, con una duración de 1 a 3 años, a diferencia de las epidemias por otros virus respiratorios que suelen estar bien definidas en el tiempo y tener una duración de varios meses.⁹

El periodo de máxima transmisión de las infecciones por adenovirus, corresponde a los primeros días de una enfermedad aguda, pero es frecuente la eliminación persistente e intermitente durante periodos mas prolongados, incluso meses.⁹

Existen 3 diferentes tipos de interacciones de adenovirus con las células del huésped. La primera es la infección lítica, la cual ocurre con la entrada del virus a la célula epitelial y continua a través de todo el ciclo de replicación, lo cual resulta en citólisis, producción de citocinas y la inducción de la respuesta inflamatoria del huésped. Se producen entre 10,000 y 1, 000,000 de virus por célula, de los cuales el 1 al 5% son infecciosos.¹⁰

La segunda es la infección latente, la cual es una infección crónica y se da principalmente en las células linfoides, la cual puede reactivarse en pacientes inmunocomprometidos.

El tercer tipo de interacción es la transformación oncogénica, la cual se ha observado en ratas. En donde el DNA viral es integrado y replicado al DNA celular. La proteína E1A se une a proteínas celulares alterando sus funciones (P105-RB, p53) e inhibe la apoptosis por alteraciones del gen bcl-2. Sin embargo no se ha establecido un papel claro de la oncogénesis en humanos inducida por adenovirus.¹⁰

Adenovirus es un virus ubicuo, endémico en la población general, que afecta predominantemente a niños entre seis meses y cinco años de edad, siendo causa de infecciones respiratorias, oculares o gastrointestinales generalmente autolimitadas. Ocasionalmente puede presentarse como infecciones graves en pacientes inmunocompetentes.¹⁴

La infección es endémica a nivel mundial, pero pueden ocurrir epidemias principalmente en reclutas militares, guarderías u otros ambientes donde las condiciones de hacinamiento faciliten la transmisión. Actualmente en Estados Unidos predomina el adenovirus 7b, mientras que el 7c es mas frecuente en Europa y Australia.³

Los adenovirus son agentes importantes en las infecciones del tracto respiratorio en niños, provocando del 4-10% de los casos de neumonía, 2-10% de los casos de bronquiolitis y 3-9% de los casos de croup.¹⁰

Las infecciones por adenovirus suelen ser autolimitadas e indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales, sin embargo, algunos serotipos se han asociado con enfermedad severa y una alta mortalidad, tales como el tipo 1-7, 3,7 a, 8, 14,19, 21, 35.^{2,10}

Clínicamente adenovirus se distingue del resto de los virus respiratorios en que pueden afectar a múltiples órganos distintos del aparato respiratorio, dando lugar a conjuntivitis, gastroenteritis, hepatitis, miocarditis, cistitis hemorrágica aguda, y meningoencefalitis. En algunas series, se reporta que más del 50% de los niños con infección de vías respiratorias inferiores por adenovirus tipo 7, presentan hepatomegalia o elevación de las enzimas hepáticas.

La gravedad de las infecciones respiratorias por adenovirus varía de acuerdo con la edad, el serotipo, el estatus socioeconómico y algunos factores ambientales.¹⁵

En pacientes inmunocomprometidos, es causa importante de infecciones que pueden llegar a ser graves por su diseminación y compromiso multisistémico. Adenovirus ha pasado a ser un patógeno de gran importancia en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, trasplante de precursores hematopoyéticos, receptores de órganos sólidos, pacientes tratados con corticoesteroides o SIDA.¹⁴

Dentro de las manifestaciones clínicas por adenovirus la fiebre faringoconjuntival es la mejor descrita en los niños. Esta aparece en pequeños brotes, sobretodo en los meses de verano, comúnmente en campamentos de verano, en áreas como albercas o lagos donde exista una inadecuada cloración del agua. Se caracteriza por conjuntivitis, faringitis, rinitis, adenitis cervical y fiebre. Afecta principalmente a niños en la etapa escolar, los serotipos mas comúnmente implicados en esta afección son el 3, 4 y 7. El comienzo es agudo y la duración de 3 a 5 días. Típicamente la conjuntiva tiene un aspecto granular, y tiende a iniciar primero en un ojo con posterior afectación al ojo contralateral, Sin embargo la afectación bilateral es característica, con ardor, lagrimeo, dolor, escozor y sensación de cuerpo extraño.

Generalmente tiende a autolimitarse dentro de 5 días, y es poco común que se acompañe de exantema o diarrea.

La queratoconjuntivitis epidémica suele aparecer en adultos infectados con los serotipos 8, 19 o 37. Es altamente contagiosa y puede deberse a transmisión nosocomial en las consultas de oftalmología, al uso de soluciones oftálmicas

contaminadas para lentes de contacto o a transmisión viral a través de las manos o fómites. El trauma corneal puede facilitar la infección.¹⁶

Los pacientes cursan con dolor, fotofobia, y lagrimeo, los niños pueden tener fiebre y linfadenopatías. El periodo de incubación de la queratoconjuntivitis por adenovirus suele ser de 4 a 24 días y la conjuntivitis puede durar varias semanas.¹⁶

Otras de las manifestaciones clínicas por adenovirus es la cistitis hemorrágica aguda, donde los serotipos más comúnmente implicados son el 11 y el 21, afecta frecuentemente a niños de entre 5 a 15 años de edad, especialmente a pacientes con inmunocompromiso. Los niños son afectados más frecuentemente que las niñas. Pueden presentar disuria, polaquiuria y hematuria macroscópica. Los síntomas suelen ser de mayor duración en pacientes con trasplante de médula ósea.¹⁷

La gastroenteritis por adenovirus esta comúnmente asociada a los serotipos 40 y 41, es causante frecuente de diarrea en niños, sin embargo es menos frecuente que la afectación por rotavirus y astrovirus. Generalmente provocan fiebre y una diarrea acuosa, que se autolimita en 1 a 2 semanas.

Los serotipos no entéricos de adenovirus (1, 2, 5, 6) se han asociado con el desarrollo de adenitis mesentérica e invaginación intestinal.

Los adenovirus son los agentes virales más importantes de la neumonía grave pediátrica. Es menos frecuente que virus sincitial respiratorio y parainfluenza tipo 3 en neumonía viral, sin embargo es el agente etiológico con peor pronóstico, y tiene una letalidad cercana al 10%.⁴

La neumonía por adenovirus puede presentarse como un proceso agudo, con extensa consolidación pulmonar que semeja un cuadro bacteriano y tiene una elevada mortalidad debido al compromiso sistémico. Las infecciones graves sobretodo a las asociadas a los serotipos 3, 7 y 21, pueden conllevar a secuelas importantes como bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, síndrome del pulmón hiperclaro unilateral, colapso pulmonar persistente y alteraciones en las pruebas de función pulmonar.⁵

Se describe en la literatura que aproximadamente del 14-20% de los niños que sufrieron de neumonía por adenovirus quedan con cierto grado de secuelas pulmonares permanentes.¹⁸

Pueden aparecer bronquiectasias hasta en el 25% de los niños con neumonía por adenovirus. En algunos estudios se observan bronquiectasias o cambios pulmonares residuales en más de la mitad de los pacientes que sufrieron diez años antes una infección por adenovirus tipo 7, que parece ser uno de los serotipos mas agresivos a nivel pulmonar.

Se han descrito neumonía intersticial o atípica en las infecciones por adenovirus tipo 4 y 7, con hallazgos clínicos y radiológicos similares a las producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, virus influenza o parainfluenza.

Las características clínicas de la neumonía por adenovirus en niños tienden a ser de un inicio abrupto, con una evolución tórpida y con fiebre persistente de hasta 40⁰C.¹²

Se presentan síntomas tóxicos severos desde el inicio de la enfermedad, con tos, broncoespasmo, disminución del nivel de conciencia, letargo hasta llegar al coma.¹²

Se ha reportado en las series en más del 50% de los casos la presencia de hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas, principalmente con adenovirus tipo 7, lo cual es sugestivo de involucro hepático.¹⁰

La enfermedad diseminada por adenovirus en pacientes inmunocompetentes es mas frecuentemente causada por los serotipos 3, 7 y 21, y generalmente ocurre durante infecciones epidémicas.¹⁰

La falla cardiaca y respiratoria suelen ocurrir simultáneamente, incrementando así la tasa de mortalidad a un 20-25%.¹²

Las características radiológicas de las neumonías por adenovirus son descritas clásicamente con hiperclaridad pulmonar y atrapamiento aéreo bilateral, engrosamiento de la pared bronquial y áreas de opacificación pulmonar. Se ha descrito en algunas series la opacificación simultánea a nivel del lóbulo inferior izquierdo y del lóbulo superior derecho como uno de los hallazgos radiológicos característicos de neumonía adenoviral.¹⁸

Las neumonías por adenovirus se han descrito que simulan clínica y radiológicamente a una neumonía bacteriana. Se describen casos con cambios radiológicos similares a las neumonías bacterianas, con opacificación lobar o segmentaria, linfadenopatias, infiltrado parahiliar, atelectasias e incluso derrame pleural que se ha reportado hasta en un 60% de los casos. Uno de los hallazgos

radiográficos que pudieran diferenciar una neumonía adenoviral de una bacteriana es el involucro bilateral o multifocal.^{18, 10}

Se ha descrito la presencia de leucocitosis con desviación a la izquierda como hallazgo importante en la mayoría de los pacientes, aunque también se ha encontrado leucopenia, linfocitosis y trombocitopenia.^{20, 10} También se ha reportado como hallazgo común la presencia de elevación de transaminasas dos veces su valor normal en un 50% de los pacientes.¹⁸

En un estudio realizado en Argentina se destaca la ocurrencia de 6 de los 11 casos de neumonías graves reportados correspondían a niños sin antecedentes clínicos y aparentemente sanos, lo cual no sugiere la existencia de otras causas asociadas a la gravedad. Además de los factores relacionados con el huésped se debe tomar en cuenta la alta patogenicidad de algunos serotipos, que están claramente asociados a casos graves o fatales, como es el caso del adenovirus tipo 7.²⁰

La coinfección bacteriana en neumonías virales se ha descrito en la literatura de un 3-30% de los casos y son *S.pneumoniae*, y *H.influenzae* los agentes más comúnmente implicados. Sin embargo en un estudio se describe que a pesar de que adenovirus no es el agente más prevalente entre las neumonías virales, si es el que está más comúnmente asociado a coinfección bacteriana hasta en un 26% de los casos.⁶

Existen una amplia gama de métodos diagnósticos para la detección de la infección por adenovirus. El cultivo convencional para adenovirus puede tardar entre 5-10 días para dar resultados positivos. La tinción de inmunofluorescencia directa nos puede brindar resultados más rápidos y se pueden obtener a partir de aspirados nasofaríngeos, líquido de lavado broncoalveolar y de raspado conjuntival¹.

La serología tiene muy poca utilidad, ya que un resultado positivo solo refleja una infección previa. Sin embargo un incremento significativo del título de anticuerpos en muestras pareadas nos puede dar información útil. Para la edad de 4 años aproximadamente la mitad de los niños tienen títulos positivos para adenovirus. Un incremento de 4 veces de los títulos de anticuerpos en la fase aguda comparado con los títulos de la fase de convalecencia es diagnóstico para la enfermedad.¹

La PCR es útil en el campo clínico, en muestras de sitios normalmente estériles como la sangre, líquido cefalorraquídeo, se utilizan primers que se unen a regiones conservadas en los genes del hexón, y tiene una muy alta sensibilidad y especificidad.¹

Los resultados positivos de la PCR de muestras del tracto respiratorio superior, tales como aspirado nasofaríngeo, y las muestras de heces pueden ser difíciles de interpretar ya que esto puede reflejar una diseminación viral mas que el reflejo de una enfermedad por adenovirus.¹

La serotipificación es meramente de interés epidemiológico e investigación y generalmente no se utiliza en la práctica clínica. Sin embargo dado a que algunos síndromes están relacionados con ciertos serotipos, y algunos de ellos se relacionan con enfermedad diseminada, se pueden enviar muestras a los laboratorios de referencia.

El papel del diagnostico oportuno en las infecciones por adenovirus es totalmente claro y ha sido demostrado con el uso de la inmunofluorescencia directa, ya que es una prueba sencilla, económica, que además de identificar a adenovirus, nos identifica otros agentes virales comunes como el virus sincitial respiratorio, parainfluenza e influenza, que nos da el resultado en horas y que nos permite actuar en el manejo oportuno del paciente, así como evitar el sobreuso o el uso innecesario de antibióticos u otro tipo de tratamientos y lo mejor de todo es que puede repercutir en el pronostico y sobrevida de los pacientes.²¹

La inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 62% en la detección de adenovirus y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 93.8%. En general la inmunofluorescencia directa tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 94% para la detección de los demás virus que detecta la prueba como virus sincitial respiratorio, influenza, y parainfluenza 1,2 o 3.²¹

El adenovirus también puede aislarse mediante microscopia electrónica y técnicas de inmunohistoquímica. Se ha descrito la presencia de inclusiones adenovirales típicas en las muestras de tejido incluido el pulmón, son inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas con tinción positiva de inmunohistoquímica específica para adenovirus. Estas inclusiones intranucleares bajo tinción de hematoxilina y eosina están rodeadas de un halo claro, el cual obstruye la visualización de la membrana nuclear, creando una apariencia manchada, por lo que también se le conoce como "células manchadas", que son clásicamente observadas en las infecciones por adenovirus.^{3, 26}

En cuanto al tratamiento de la neumonía por adenovirus es principalmente manejo sintomático y de sostén, con reposición de líquidos a requerimiento, humidificación

del aire, el uso de oxígeno suplementario y la ventilación mecánica en caso de que se requiera.^{1, 10}

Generalmente en los pacientes inmunocompetentes la infección es autolimitada y no requieren de tratamiento antiviral específico.

Se han utilizado varios agentes antivirales para el tratamiento de la infección por adenovirus principalmente en pacientes inmunocomprometidos, tales como la ribavirina, cidofovir, ganciclovir y vidarabina.

Algunos factores deben de ser tomados en cuenta para el uso de antivirales en pacientes con inmunocompromiso, entre ellos están la edad del paciente, ya que el pronóstico es generalmente peor en niños comparado con los adultos, el tipo de trasplante (es peor en el trasplante de médula ósea, que en el trasplante de órgano sólido), el grado y duración de la inmunosupresión y el tiempo probable de la recuperación inmunológica.

A la fecha no existen agentes que sean probadamente efectivos para tratar la infección por adenovirus y no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados para probar la real eficacia de los antivirales.¹⁴

La mayoría de los expertos están de acuerdo que en los pacientes asintomáticos, la detección de adenovirus en aspirado nasofaríngeo, orina o heces no requieren de tratamiento antiviral específico. Al contrario la mayoría está de acuerdo en iniciar tratamiento antiviral en pacientes sintomáticos, en donde la detección del adenovirus corresponde con el sitio de la enfermedad, sin alguna otra causa identificada. Aun no existe consenso en el tratamiento de los pacientes inmunocomprometidos con solo la presencia de viremia por adenovirus. Sin embargo algunos centros optan por dar tratamiento preventivo a todos los pacientes en quienes se aísla adenovirus en sangre, lo cual ha reducido la mortalidad en estos pacientes.¹

Los agentes antivirales que han mostrado actividad frente adenovirus invitro en modelos animales incluyen a ganciclovir, zalcitabina, vidarabina y ribavirina. Se han reportado casos favorables en un número de pacientes inmunocomprometidos bajo el tratamiento con ribavirina. Sin embargo algunos datos recientes han revelado que la ribavirina solo presenta actividad contra los adenovirus del grupo C (serotipos 1,2, 5 y 6).²³

Los datos disponibles a la actualidad, a pesar de sus limitaciones, sugieren que el cidofovir, que es un nucleósido monofosfato análogo de citosina que inhibe el ADN

polimerasa, es el fármaco más efectivo para el tratamiento de la infección por adenovirus.¹

Su principal limitación es la nefrotoxicidad, debe de ser administrado en conjunto con probenecid para disminuir el riesgo de daño renal. En pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos e infección diseminada se ha demostrado una mejoría del cuadro clínico y disminución de la mortalidad.¹⁴

La dosis optima para el uso de cidofovir intravenoso continua siendo controversial. Sin embargo la información que se ha obtenido apoya que la dosis de 1mg/kg, 3 veces por semana es mucho menos nefrotoxica que la dosis convencional de 5mg/kg una vez por semana.²²

Existe evidencia en la cual la terapia antiviral debe de ser acompañada en lo posible, de una disminución de la inmunosupresión para reducir la mortalidad y tener un mejor control de la infección por adenovirus.^{14, 24}

También existe evidencia anecdótica en la cual el uso de ribavirina junto con gammaglobulina intravenosa ha resultado favorable. Otra evidencia anecdótica es el uso de cidofovir intravesical el cual ha dado buenos resultado en pacientes con cistitis hemorrágica por adenovirus.²⁵

Existe una vacuna contra adenovirus la cual se utiliza principalmente en Estados Unidos para el personal militar de 17 a los 50 años de edad. Son 2 tabletas las cuales contienen adenovirus vivos tipo 4 y 7, se toman por vía oral al mismo tiempo, deben de ser deglutidas y no masticadas o trituradas. Sus contraindicaciones son alergia a los componentes de la formula, mujeres embarazadas o lactando, cualquiera que no sean capaces de tragar sin morder las pastillas, o cualquiera menor de 17 o mayor de 50 años.

La vacuna se limita su uso a los militares debido a la posibilidad de crear una enfermedad clínicamente significativa. Su administración se inicio en 1971, con una notable efectividad.

Son de gran importancia las medidas preventivas de aislamiento, el lavado de manos y la esterilización de instrumental pueden prevenir la infección nosocomial por adenovirus.

OBJETIVO GENERAL

Comparar las características clínico- patológicas de dos grupos de pacientes con neumonía fatal por adenovirus, uno sin comorbilidad bacteriana y el otro con ella.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar las diferentes variables clinico-patologicas de la neumonia adenoviral.
- Demostrar la evolución fulminante de la neumonía adenoviral sin coparticipación bacteriana.
- Comparar la evolución clínica de 2 grupos de pacientes que fallecieron por neumonía fulminante por AD, identificada por la presencia de inclusiones adenovirales en muestras de autopsias del tejido pulmonar.
- Establecer recomendaciones sobre la prevención y sospecha diagnostica oportuna de esta enfermedad.

HIPOTESIS

La neumonía adenoviral sin coparticipación bacteriana tiene un desenlace fatal más rápido, comparada con neumonía por adenovirus con participación bacteriana.

JUSTIFICACION

El interés por este tema deriva de la importancia y del impacto que ha generado la ocurrencia de neumonías de evolución fatal en niños previamente sanos, donde a pesar del manejo exhaustivo tienen un desenlace fulminante, y en donde finalmente se identifica o supone como agente causal al adenovirus.

Se conoce de la ocurrencia de la coparticipación bacteriana en neumonías virales como factor de mal pronóstico principalmente en niños con inmunosupresión o enfermedades crónicas, sin embargo en nuestro medio y en el hospital infantil del estado de sonora se han descrito casos de neumonías de evolución fatal causadas por adenovirus sin identificarse agente bacteriano coinfectante e inclusive en niños previamente sanos.

En nuestro medio existen pocos estudios en los cuales se describan las características clínico-patológicas y la evolución fatal de las neumonías por adenovirus, por lo que es necesario tener la sospecha de esta enfermedad y crear estrategias de prevención y diagnóstico temprano para ofrecer un tratamiento oportuno a nuestros pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, retrospectivo, con un periodo de estudio: 1° de Enero del 2000 a 28 de Febrero del 2010.

Se revisaron los registros de expedientes clínicos y patológicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía por adenovirus que fueron hospitalizados durante el periodo de estudio en cualquier servicio del hospital.

Los pacientes con neumonía adenoviral fueron comparados de acuerdo a la ocurrencia de coinfección bacteriana.

Así, se formó un grupo de niños con evidencia de infección bacteriana agregada (Grupo 1) y el otro, en donde no hubo la presencia simultánea de bacterias (Grupo 2).

Criterios de inclusión

Para que un paciente fuera incluido en el estudio se documentó que hubiera fallecido con el diagnóstico de neumonía (códigos CIE-10 J18) y tuviera la presencia de inclusiones adenovirales en muestras de tejido pulmonar analizadas mediante autopsia.

Los pacientes con resultados bacteriológicos positivos en muestras de tejido pulmonar o hemocultivo conformaron **el grupo 1**, mientras los sujetos con resultado bacteriológico negativos en muestras de tejido pulmonar o hemocultivo constituyeron **el grupo 2**.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos pacientes que en adición a la neumonía, tenían diagnóstico de cardiopatías congénitas complejas, neumopatías congénitas o adquiridas (enfisema lobar congénito, malformación adenomatoidea quística, displasia broncopulmonar o asma), malformaciones cardiorrespiratorias (p.ej. hernia diafragmática o fístula broncoesofágica) y fibrosis quística.

Los expedientes con información clínica, patológica o de laboratorio incompleta, fueron eliminados del análisis

Plan de análisis

Se examinó una muestra no probabilística de sujetos que cumplieron los criterios de selección. Las diferencias en las características clínicas y epidemiológicas de ambos grupos fueron examinadas mediante Chi-cuadrada y T de Student, de acuerdo a la naturaleza categórica o continua de la variable.

Considerándose como estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

El número total de pacientes en el presente estudio fue de 36, 18 pacientes conformaron el grupo 1 y 18 pacientes conformaron el grupo 2. El grupo 1 lo conformaron 55% pacientes del sexo femenino y 44% masculino, en el grupo 2 fueron 66% femenino y 33% masculino, la edad promedio de 8 años en el grupo 1 y de 2 años en el grupo 2.

La siguiente tabla muestra la comparación de las características clínicas y epidemiológicas entre ambos grupos:

TABLA 1. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS SELECCIONADAS, EN DEFUNCIONES POR NEUMONÍA ADENOVIRAL. HIES, 2000-2010

Variable	Grupo 1 (N=18)	Grupo 2 (N=18)	P*
Edad (años)	8.32 ± 2.71	2.17 ± 1.97	0.025
Seno materno (en días)	50.0 ± 50.0	66.70 ± 33.3	0.4998
Días de evolución desde el comienzo de síntomas	18.17 ± 16.25	5.0 ± 2.0	0.0017*
Días estancia hospitalaria	17.18 ± 14.67	5.48 ± 4.44	0.0217*
Estado nutricional %	61.1 ± 38.9	72.2 ± 27.8	0.72

Grupo 1: pacientes con evidencia bacteriológica

Grupo 2: pacientes sin evidencia bacteriológica

En la Tabla 2 se muestran las características clínico-epidemiológicas donde no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo entre ambos grupos, se encontró mayor frecuencia de hipertensión pulmonar en el grupo 2 con 77.8% frente a 16.7% en el grupo 1, además de conjuntivitis, petequias y exantema, así como hepatomegalia en el grupo 2 en comparación en el grupo 1.

TABLA 2. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS SELECCIONADAS, EN DEFUNCIONES POR NEUMONÍA ADENOVIRAL. HIES, 2000-2010

Variable	Grupo 1 (%) N=18	Grupo 2 (%) N=18	p*
Sexo	55.6	66.7	0.73
– Mujeres	44.4	33.3	
– Hombres			
Hipertensión pulmonar	16.7	77.8	0.0006*
Fiebre	66.7	72.2	0.71
Petequias/exantema	16.7	66.7	0.0059*
Cardiomegalia	33.3	66.7	0.09
Conjuntivitis	16.7	61.1	0.0153*
Edema	27.8	50.0	0.3053
Hepatomegalia	77.8	38.9	0.041*

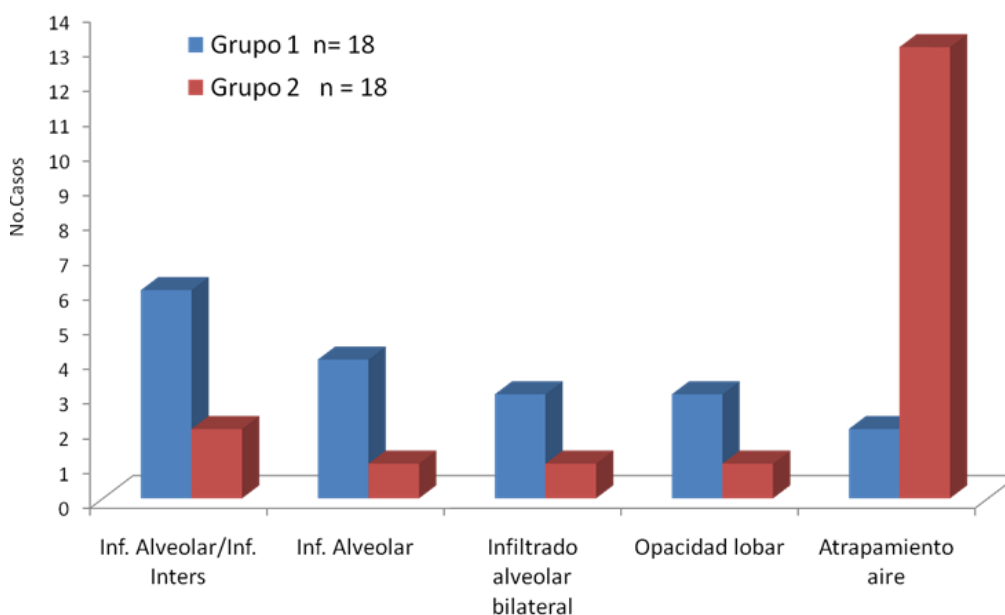
Grupo 1: pacientes con evidencia bacteriológica

Grupo 2: pacientes sin evidencia bacteriológica

TABLA 3. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO SELECCIONADAS, EN DEFUNCIONES POR NEUMONÍA ADENOVIRAL. HIES, 2000-2010

Variable	Grupo 1 (N=18)	Grupo 2 (N=18)	P
Hemoglobina (g/dl)	11.1 ± 2.1	10.1 ± 1.5	0.1268
Linfocitos (%)	20.0 ± 12.02	22.06 ± 14.92	0.063
Neutrófilos (%)	77.2 ± 16.5	82.4 ± 16.8	0.1229
Bandas (%)	4.94 ± 3.59	0.33 ± 0.77	0.0001*
Plaquetas (10³ /uL)	57,680 ± 48,321	210,722 ± 185,107	0.003*
Procalcitonina sérica (ng/ml)	12.6 ± 46.9	15.0 ± 19.5	0.8397

En la siguiente grafica se muestra la comparación de los hallazgos radiológicos entre ambos grupos, donde se observa con más frecuencia la presencia de atrapamiento de aire en el grupo 2 y en el grupo 1 se observaron con mas frecuencia infiltrado alveolar, intersticial, y opacidad lobar.



En la siguiente tabla se muestran los hallazgos anatomopatológicos donde se muestra mayor daño al tejido pulmonar en el grupo 2 comparado con el grupo 1 como descamación epialveolar, hemorragia pulmonar, necrosis alveolar y alteraciones renales, con valores estadísticamente significativos.

TABLA 4. Hallazgos anatomopatológicos

Variable	Grupo 1 (%) N=18	Grupo 2 (%) N=18	P
Descamación epialveolar	77.8	33.3	0.0176*
Hemorragia pulmonar	33.3	72.2	0.04 *
Necrosis alveolar	22.2	66.7	0.0176*
Eritofagocitosis	11.1	38.9	0.012*
Alteraciones renales	22.2	77.8	0.0022*

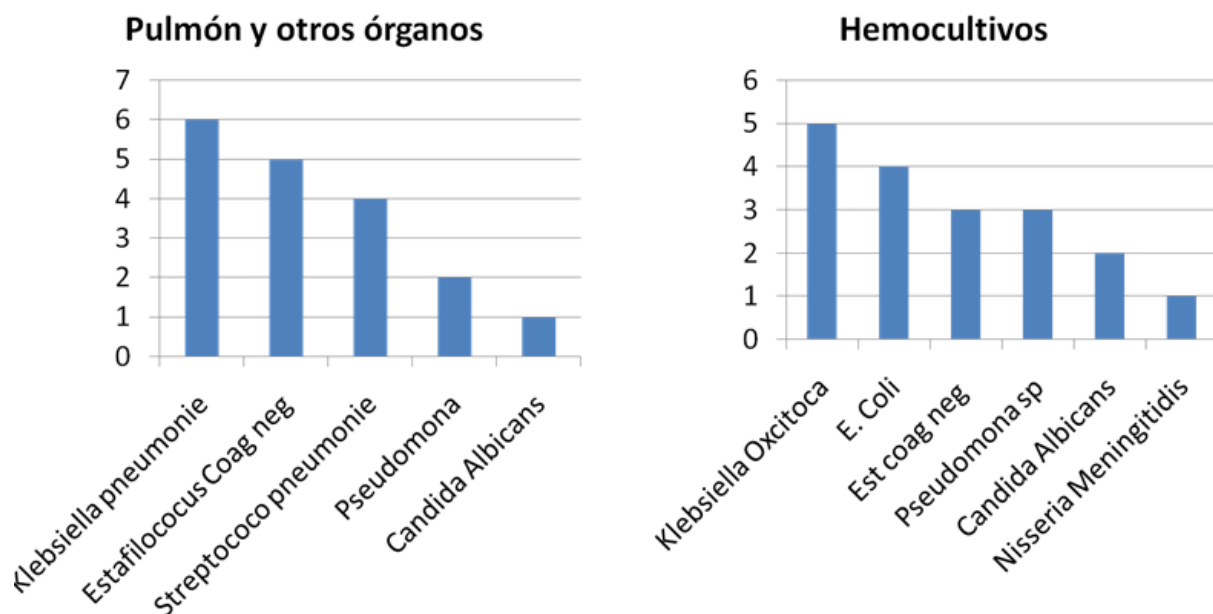
Grupo 1: pacientes con evidencia bacteriológica

Grupo 2: pacientes sin evidencia bacteriológica

Las bacterias más frecuentemente aisladas en el grupo 1 fueron: Klebsiella pneumoniae 30%, Estafilococo coagulasa negativo en un 25% de los casos, Streptococo pneumoniae 20%, Pseudomonas 2 casos y Candida albicans 1 caso,

estos aislados de cultivos de pulmón y otros órganos, mientras que en los hemocultivos estuvieron presentes Klebsiella oxitoca en 27.7% c, E. coli en 22.2%, Estafilococo coagulasa negativo 16.6%, Pseudomonas 16.6%, Candida albicans 2 casos, Neiseria meningitidis 1 caso.

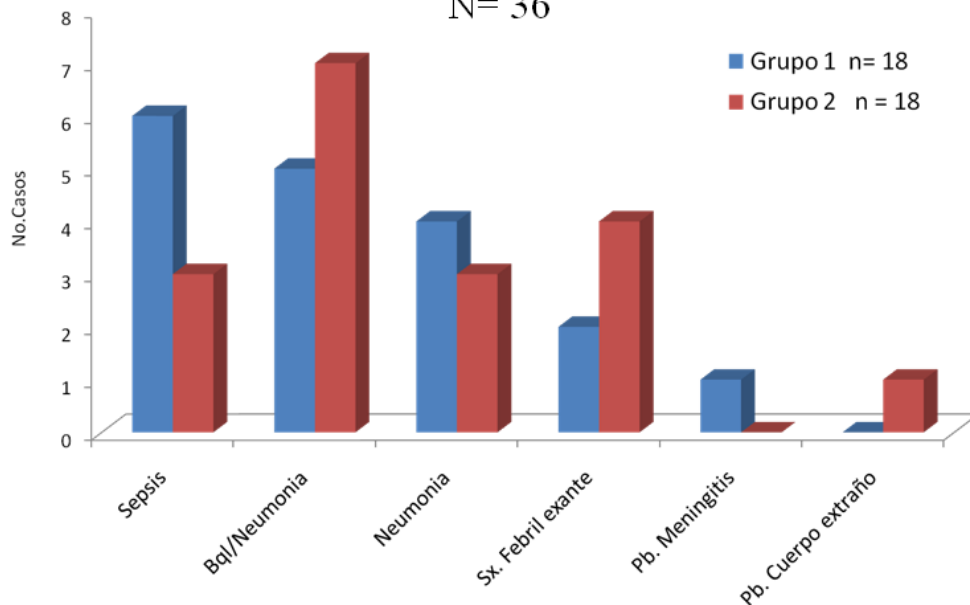
Grafica 2. Resultados de cultivos bacteriológicos



En la siguiente grafica se muestra una comparativa entre los diagnósticos de ingreso más frecuente en los pacientes, siendo neumonía, bronquiolitis y sepsis los más frecuentes.

Diagnósticos de ingreso

N= 36



Fuente; expedientes clínicos

ANALISIS Y DISCUSION

En cuanto a los resultados obtenidos en el presente estudio encontramos que la neumonía por adenovirus sin coparticipación bacteriana tiene un desenlace fatal de manera más rápida comparada con aquella sin participación bacteriana, esto confirmado por menor cantidad de días de estancia intrahospitalaria desde el ingreso a su defunción de 5.48 días en el grupo 2, comparado con un promedio de 17.18 días de estancia en el grupo 1 (rango de 1 a 31 días) con un valor de p de 0.0217, considerándose como un valor estadísticamente significativo.

Los días de evolución de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas fueron menores en el grupo 2 con 5 días promedio en comparación con 18 días en promedio en el grupo 2 (rango de 3 a 34 días) con un valor de p 0.0017, que de igual manera tiene significancia estadística.

En cuanto al estado nutricional y el antecedente de recibir seno materno no hubo datos de relevancia estadística. Sin embargo la edad en los pacientes del grupo 2 fue de 2 años en promedio, menor comparada con el grupo 1 con una edad promedio de 8 años con un valor de p 0.025.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes fue mas frecuente la presencia de exantema y petequias 66.7% grupo 2 vs 16.7% grupo 1, p 0.059, conjuntivitis en el 61.1% grupo 2 vs 16.7% grupo 1, valor de p 0.015 e hipertensión pulmonar en un 77.8% grupo 2 vs 16.7% grupo 1 con valor de p 0.0006. La presencia de fiebre, edema, cardiomegalia, el sexo o hepatomegalia comparado entre ambos grupos no hubo diferencias significativas. Hallazgos clínicos los cuales también se han reportado con frecuencia en la literatura¹⁶.

Los hallazgos de laboratorio, en el recuento de linfocitos, neutrofilos y la PCT no mostro nada significativo ($p = > 0.05$). Sin embargo en diversos artículos se mencionan hallazgos de laboratorio como leucocitosis con desviación a la izquierda en la mayoría de los pacientes, así como la presencia de elevación de transaminasas dos veces su valor normal.¹⁸

Las características radiológicas comparado entre los 2 grupos cabe mencionar que el atrapamiento de aire fue mucho mas frecuente en el grupo 2 que en el grupo 1, el infiltrado alveolar, intersticial, infiltrado bilateral y la opacidad lobar se presentaron de manera mas frecuente en el grupo con participación bacteriana, con lo que se concuerda con la literatura donde se describen clásicamente hallazgos como hiperclaridad pulmonar y atrapamiento aéreo bilateral, engrosamiento de la pared bronquial y áreas de opacificación pulmonar.¹⁸

El estudio anatomopatológico revelo datos interesantes ya que se encontró mayor daño pulmonar e incluso en otros órganos blanco, tales como el riñón, en los pacientes que fallecieron por neumonía por adenovirus sin coparticipación bacteriana. Se encontró la presencia de hemorragia pulmonar en el 72.2% de los casos en el grupo 2 y en un 33.3% en el grupo 1, con un valor de $p < 0.05$, así como necrosis alveolar, eritrofagocitosis y alteraciones en el parénquima renal en los pacientes del grupo 2, con valor de $p < 0.05$.

Las bacterias mas frecuentemente aisladas fueron diferentes a las reportadas en la literatura, ya que en nuestro estudio se aislaron otros germenos como Klebsiella, Pseudomonas, Estafilococo coagulasa negativo, a excepción de Streptococo pneumoniae que fue aislado en 4 pacientes, y que junto con H. influenzae son los que mas se reportan en la literatura.⁵

Los diagnosticos de ingreso principales en ambos grupos fueron neumonía, bronquiolitis, sepsis y enfermedad febril exantemática, cabe destacar el diagnostico de ingreso en un paciente del grupo 2 de probable cuerpo extraño, y que finalmente la causa de defunción fuera una neumonía fulminante por adenovirus.

CONCLUSIONES

Se acepta la hipótesis de investigación que las neumonías por adenovirus sin coparticipación bacteriana, tienen un curso con más daño al tejido pulmonar, con un desenlace fatal a más corto plazo, que las neumonías por adenovirus con participación bacteriana.

En aspecto clínico: la edad de presentación, los días de evolución y la estancia intrahospitalaria fueron significativamente menor ($p < 0.05$) en el grupo 2 en relación al grupo 1.

En los hallazgos de laboratorio, en el recuento de linfocitos, neutrofilos y la procalcitonina no mostro nada significativo ($p > 0.05$).

La presencia de hipertensión pulmonar, las petequias/exantema y la conjuntivitis fueron significativamente mayores en el grupo 2 en relación al grupo 1.

Las infecciones por adenovirus son prevalentes en nuestro medio, siendo una de los agentes comunes de la neumonía viral, generalmente causando una infección autolimitada. Sin embargo pueden causar una infección severa incluso en pacientes previamente sanos, y en ocasiones mimetizando en sus manifestaciones clínicas, a una neumonía bacteriana, siendo causa frecuente de antibioticoterapia innecesaria e inefectiva.

El adenovirus pueden provocar infecciones autolimitadas , estar presente y latente en nuestro organismo y muy probablemente los serotipos de alta virulencia como serian el serotipo 3,7 y 21 pudieran ser los causantes de estos casos de desenlace fatal, pero cabe señalar que el objetivo de este estudio no fue el identificar la serotipo específico de adenovirus, su identificación por inmunofluorescencia o cultivo viral, solo se identificaron mediante las inclusiones adenovirales características de adenovirus en el tejido pulmonar.

Es necesario implementar estrategias de prevención y diagnostico oportuno en las infecciones por adenovirus.

Tales como el uso de la inmunofluorescencia directa, ya que es una prueba sencilla, económica, que nos da un resultado en horas, permitiendo así actuar de manera oportuna y repercutir en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos:

# Expediente	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Edad								
Sexo								
Seno materno								
Estado nutricional								
Conjuntivitis								
Fiebre								
Días de evolución								
Días hospitalización								
Petequias/Exantema								
Edema								
Diarrea								
Hemorragia digestiva								
Hallazgos anatomopatológicos por órganos								
Datos de dificultad respiratoria								
Gasometría arterial								
LCR								
Biometría hemática completa								
Procalcitonina								
Hallazgos Rx de torax								
Hipertensión pulmonar								
Cultivos por órganos								
Tratamiento								
Diagnostico de ingreso								
Diagnostico de defunción								

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alharbi S, Van Caesele P, Fanella S, et al; Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:55
2. Pham M, Tram TN, Burchette J, James L, et al; Fatal Disseminated Adenovirus Infections in Immunocompromised Patients. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 575–583.
3. Baño, Di Lalla, Taffarel, et al; Virus sincicial respiratorio y adenovirus, un estudio clinico comparativo en pacientes internados y sin factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(6):492-495
4. Castro R, Ortigosa G, et al; Estudio clínico y epidemiológico de las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* y Adenovirus en un hospital de Barcelona. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2010; 12 (46) :45-67
5. Río RD, Zuñiga A, et al; Diagnostico de coinfección bacteriana en neumonías virales en pacientes menores de 2 años durante la campaña de invierno 2007 en Hospital Roberto del Rio. *Rev Ped Elec* .2009;6 (3): 34-45
6. Vora GJ, Lin B, Gratwick K ,et al. Co-infections of adenovirus species in previously vaccinated patients. *Emerg Infect Dis*. 2006;12: 921-930
7. Centers for Disease Control and Prevention. Acute Respiratory Disease Associated with Adenovirus Serotype 14 --- Four States, 2006--2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56 (45):1181-1184

8. Adenovirus Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 208-212.
9. Hong JY, Lee HJ, Piedra P, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Inf Dis*. 2001, 15;32(10):1423–149.
10. Wold WSM, Horwitz MS. Adenoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007: 2395-436.
11. Ou Z-Y, Zeng Q-Y, Wang F-H, et al. Retrospective study of adenovirus in autopsied pulmonary tissue of pediatric fatal pneumonia in South China. *BMC infectious diseases*. 2008;8:122
12. Baum SG, capitulo 139, Adenovirus, Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and practice of infectious disease 6ª Ed*, Philadelphia: Churchill Livingstone.2000: 685-722
13. Abarca V, Le Corre P, Perret P, et al; Infeccion diseminada por adenovirus de curso fatal en un niño inmunocomprometido. *Rev Chil Infect*. 2008 25 (2): 127-132
14. Pehler HK, Khanna M, Waters CR, Henrickson KJ. Rapid detection and identification of human adenovirus species by adenoplex, a multiplex PCR-enzyme hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4072-6.

15. Asencio DM, Romero MR, Garcia JR, et al. Brote nosocomial de queratoconjuntivitis epidémica en una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82:73-9.
16. Bruno B, Zager RA, Boeckh MJ, et al. Adenovirus nephritis in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2004;77(7):1049-57.
17. Bokyoung K, Jin AS, Hye KY, et al; Epidemic adenoviral lower respiratory tract infection in pediatric patients: Radiographic and clinical characteristics. *AJR*. 1998; 170: 1077-1080.
18. Dalmas, Pereyra, Pirez, et al; Infeccion respiratoria aguda baja por adenovirus en niños hospitalizados menores de 2 años. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(1): 15-21.
19. Kuszniez, Cociglio, Pierini, et al; Infeccion respiratoria aguda por adenovirus en niños hospitalizados en Santa Fe. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(2):216-220.
20. Rocholl C, Gerber K, Daly J, et al; Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*. 2004; 113: 51-56.
21. Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, et al. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:388–394.
22. Morfin F, Dupuis GS, Mundweiler S, et al. *In vitro* susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther (Lond)*. 2005;10:225–229.

23. Kampmann B, Cubitt D, Walls T, et al. Improved outcome for children with disseminated adenoviral infection following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2005;130:595–603

24. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, Triffet A, et al. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):199-201

25. Lopez-Cervantes, Infeccion pulmonar por adenovirus. Estudio retrospectivo clinico-patologico en 29 niños de Sonora, Mexico. *Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora.* 1995, 12: 27-31