INFECCION RESPIRATORIA POR ADENOVIRUS EN PEDIATRIA: DE AYER A HOY

ADENOVIRUS PEDIATRIC RESPIRATORY INFECTION: PAST AND PRESENT

Dr. Luis F. Avendaño C.

Profesor Titular

Programa de Virología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Miembro Honorario Academia Chilena de Medicina

ABSTRACT

Acute respiratory infections represent a world pediatric health burden. RSV, influenza and adenoviruses are among the most frequent causative agents.

Adenoviruses usually produce upper respiratory infections, but they can be responsible for acute lower respiratory infection in children with severe clinical outcome. It is necessary a special clinical and epidemiological organization to avoid nosocomial adenovirus local outbreaks. Rapid diagnose, done by immunofluorescence assay and PCR, individual case isolation and supportive therapy are necessary for an appropriate management. The increasing immune compromised population represents a challenge for the adenovirus diagnosis with quantitative PCR and for nosocomial infection control and potential antiviral treatment.

Keywords: Acute respiratory infection – adenovirus - severe respiratory infection.

RESUMEN

Las infecciones respiratorias agudas son un problema prioritario mundial de morbimortalidad infantil y son causadas predominantemente por virus, entre los que destacan el virus respiratorio sincicial (VRS), virus influenza (FLU) y adenovirus (ADV).

Los ADV normalmente causan infecciones respiratorias altas, pero pueden provocar infecciones bajas muy graves, que dejan secuelas y tienen alta letalidad. Requieren un manejo clínico y epidemiológico especial para evitar los graves brotes nosocomiales observados en Latinoamérica. Esto incluye un diagnóstico rápido hecho con técnicas de inmunodiagnóstico y reacción en cadena polimerasa (PCR), aislamiento individual del paciente y terapia de soporte.

En pacientes inmunocomprometidos, la infección por ADV representa un gran desafío para el diagnóstico, con uso de PCR cuantitativo (qPCR) y eventual tratamiento antiviral.

El objetivo de esta revisión es el de actualizar las propiedades, patogenia, epidemiología y diagnóstico del ADV, con énfasis en los cuadros respiratorios de mayor morbimortalidad que se producen en algunos niños.

Palabras clave: infección respiratoria aguda – adenovirus - infección respiratoria grave.

Las infecciones respiratorias agudas son causa importante de morbimortalidad en pediatría en todo el mundo. Se ha demostrado que la etiología es predominantemente viral y hay al menos ocho grupos de virus capaces de producirla (1, 2, 3). Pueden producir infecciones respiratorias altas y bajas y afectan a poblaciones de toda edad y condiciones, pues tienden a dejar inmunidad transitoria. Además, producen habitualmente infecciones subclínicas y sintomáticas de diversa gravedad. Entre los virus involucrados destacan el VRS, ADV y FLU (4,5).

El VRS es el principal patógeno respiratorio en pediatría y ha sido responsable de la implementación de las campañas de invierno para su manejo en Chile (2, 6). Los virus influenza representan un patógeno paradigmático por su capacidad de experimentar variaciones menores y mayores en su estructura, que provocan epidemias y pandemias según la magnitud de ellas (2). Como se han desarrollado vacunas y antivirales para las distintas variedades emergentes, constituye una temática siempre vigente y necesaria de actualizar.

Los adenovirus se han destacado porque además de ser causa habitual de infecciones respiratorias altas en niños y adultos, son capaces de producir infecciones respiratorias bajas de mucha gravedad, con letalidad cercana al 20% o con generación de secuelas (7). Su presentación en forma de brotes intrahospitalarios ha sido un constante desafío para las autoridades de salud, en todo el país, lo que motiva esta presentación (8-11).

Correspondencia:

Dr. Luis Fidel Avendaño.

Programa de Virología. Facultad de Medicina.

Universidad de Chile.

Av. Independencia 1027. Independencia.

Santiago.

Correo electrónico: lavendan@uchile.cl

PROPIEDADES DE LOS ADV

Los ADV pertenecen a la familia Adenoviridae, que comprende cinco géneros que afectan a vertebrados: Mastadenovirus (22 especies), que afecta al hombre y varios mamíferos; Aviadenovirus (7 especies) que compromete aves; Atadenovirus (5 especies), detectados en aves, reptiles y mamíferos; Siadenovirus (3 especies), que infecta aves y anfibios y Ichtadenovirus detectados en peces (1 especie).

Los adenovirus poseen un genoma de ADN lineal de doble hebra, de 26-45 kpb, que codifican 12 proteínas; son virus icosaédricos desnudos, de 70-100 nm de diámetro. La cápside que envuelve al ADN está formada por 252 subunidades proteicas o capsómeros, de las cuales 240 conforman las 20 caras triangulares (hexones triméricos, proteína II) y 12 se disponen en los 12 vértices (pentones). Cada pentón está constituido por una base pentamérica (proteína III) y una fibra trimérica (proteína IV) que protruye hacia el exterior del virión. El polipéptido VII envuelve y protege al ácido nucleico (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de un adenovirus. El virión tiene un ADN central de doble hebra, rodeado por una cápsula proteica icosaédrica cuyas caras están formadas por hexones (proteína II) y los vértices por pentones (proteína III) desde donde emergen fibras (proteína IV). Otros polipéptidos contactan el ácido nucleico (VII, Mu, TP) o se ubican bajo la cápside. (2)

Mediante seroneutralización de las proteínas del hexón (H) y de la fibra (F) se distinguen hoy 57 serotipos que afectan seres humanos, que se clasifican en 7 especies (A-G), denominados antiguamente grupos, subgrupos o subgéneros (Tabla 1). Los últimos serotipos se han caracterizado molecularmente como recombinantes entre serotipos anteriores. Actualmente los "tipos" de ADV se definen mediante genotipificación de la proteína más abundante, el hexón y secundariamente por la proteína de la fibra. Hay epitopes específicos de grupo y de tipo en el hexón y en el pentón/fibra, que posibilitan su caracterización.

La replicación de un ciclo de ADV en cultivo celular dura alrededor de 32 horas. El virus se adsorbe por medio de la fibra a células que expresan el receptor CAR (Coxsackie-

Adenovirus Receptor), presente en muchos tipos de células (mucosa nasofaríngea, corazón, páncreas, sistema nervoso central (SNC) y periférico, pulmón, intestino, etc.). Además, puede usar varios receptores celulares: ácido siálico, CD 46, CD 80, MHC1, desmoglina 2 y otros, lo que les da la capacidad de invadir varios tejidos. El virus penetra por endocitosis y el ADN es trasladado al núcleo de la célula para su replicación. Primero se transcriben genes tempranos para replicar el ADN y luego genes tardíos para generar las proteínas, elementos que se ensamblan en el núcleo. La liberación viral ocurre por lisis celular y genera alrededor de 10.000 nuevos viriones por célula infectada. Se producen cambios morfológicos en las células infectadas, como aumento de tamaño nuclear y presencia de inclusiones, los que pueden servir para diagnóstico en biopsias y autopsias (12).

Tabla 1. Clasificación de los adenovirus en especies y tipos.

Especie	Tipos
A	12,18,31
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55
C	1, 2, 5, 6, 57
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56
E	4
F	40, 41
G	52

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA POR ADV

El ADV puede durar semanas en el ambiente y en congelación a -20°C sobrevive por años (13). La fuente de contagio es generalmente otro ser humano, especialmente un niño con una infección aguda. Todos los ADV se multiplican en el intestino sin producir síntomas, excepto los ADV 40 y 41 que se asocian a diarreas.

Los pacientes pueden excretar ADV intermitentemente por vía fecal, durante meses después de la recuperación de una infección y se supone que son la fuente de la circulación endémica y esporádicamente de brotes epidémicos. Así, los serotipos 1, 2, 5 y 6 son ubicuos y pueden eliminarse por meses. El virus se transmite vía respiratoria o fecal oral y llega a las mucosas de la boca, la nasofaringe y las conjuntivas. Habitualmente establece una infección localizada en células polarizadas de la puerta de entrada, especialmente en amígdalas y tejido adenoideo. Las células ciliadas del epitelio respiratorio bajo son menos susceptibles, porque no tienen el receptor CAR. El virus se transmite por contigüidad, pero eventualmente puede profundizarse localmente o expandirse por vía sanguínea o linfática a otros parénquimas (hígado, páncreas, miocardio,

SNC y otros), en especial en inmunocomprometidos. La infección es aguda y al cabo de un tiempo, dependiendo de la patología involucrada, el virus sale del organismo hospedero, aunque algunas infecciones pueden persistir por meses, especialmente en tejido linfático. Precisamente así es como se descubrió el adenovirus, experimentando con cultivos celulares de amígdalas y tejido adenoideo extraídos quirúrgicamente.

La infección por ADV genera una respuesta inmune humoral con anticuerpos tipo y grupo específicos. Los anticuerpos neutralizantes son tipo específicos y pueden ser protectores contra cuadros sintomáticos, pero no suprimen el eventual estado de portador de adenovirus. También se detecta respuesta celular CD4+ y CD8+ específica, generalmente con reactividad cruzada para varios tipos, y respuesta de citoquinas inflamatorias, pero su significado no está claro. Si bien se responsabiliza a la lisis celular de la patogenia de la enfermedad, es posible que la respuesta inmune celular también intervenga (3).

Finalmente, no se han encontrado factores ni características moleculares que permitan definir la mayor virulencia ni el tropismo de algunos tipos por algunos parénquimas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA POR ADV

Aunque existen ADV de animales, la infección en el hombre corresponde al virus del género Mastadenovirus. La infección por ADV puede presentarse en forma esporádica o epidémica; se observa a lo largo de todo el año. Hay cierta relación entre el serotipo y la enfermedad que provocan, considerando que las infecciones asintomáticas son muy frecuentes (Tabla 2) (2). Estudios serológicos o de detección viral demuestran que la presencia de anticuerpos depende de la edad y serotipo de virus investigado. La transmisión fecal-oral es la responsable de la mayoría de las infecciones en niños: la vía respiratoria influye inicialmente en la difusión del virus, pero la excreción viral intermitente vía fecal es la principal fuente de contagio. Suele haber brotes en comunidades cerradas, como salas cunas, hospitales, recintos militares y otros.

Se estima que los ADV causan alrededor de 8% de las infecciones clínicamente relevantes. Esto varía según patología y condiciones de estudio. Por ejemplo, pueden detectarse en 5-10% de infecciones respiratorias altas en niños y alrededor de 10% en las bajas; 5% de niños con diarrea dan resultados positivos; estudios serológicos en niños detectan anticuerpos contra ADV 1, 2 y 5 en 40-60% de ellos (3).

Tabla 2. Adenovirus: relación entre tipo y cuadro clínico asociado.

Enfermedad	Individuos de mayor riesgo	Principales Tipos
Faringitis aguda febril	Lactantes y niños menores	1-3, 5-7
Fiebre faríngeoconjuntival	Escolares	3, 7, 14
IRA	Recintos militares	3, 4, 7, 14, 21
Neumonía	Lactantes y niños menores	1-3, 7
Neumonía	Recintos militares	4, 7
Queratoconjuntivitis epidémica	Cualquier edad	8, 11, 19, 37
Síndrome coqueluchoídeo	Lactantes y niños menores	5
Cistitis aguda hemorrágica	Lactantes y niños menores	11, 21
Gastroenteritis	Lactantes y niños menores	40, 41
Hepatitis	Lactantes y niños con TH	1, 2, 5
Persistencia en tracto urinario	Inmunocomprometidos	34, 35

IRA: infección respiratoria aguda, TH: trasplante hepático

DIAGNÓSTICO

No existe un cuadro clínico patognomónico, de modo que en caso necesario la confirmación etiológica debe hacerse por laboratorio. Debe sospecharse infección por ADV ante cuadros de neumopatías con fiebre persistente, de gravedad progresiva, refractarios a los tratamientos habituales. La existencia de contacto con casos confirmados de infección por ADV es un antecedente muy importante, especialmente a nivel hospitalario.

Actualmente hay tres herramientas diagnósticas: cultivo celular, inmunodiagnóstico, y PCR. Para detectar el agente viral se requiere tomar muestra de secreciones respiratorias (aspirado, lavado o torulado nasofaríngeo); con menos frecuencia se obtiene suero para hacer determinación de anticuerpos.

1. El aislamiento en cultivo celular ha sido clásicamente la prueba de referencia. Se puede hacer en varias líneas celulares (HEp-2, HeLa, KB, HEK 293, A 549 y otras) y el efecto citopático de lisis y alteraciones celulares se obtiene en 2 a 5 días, en laboratorios con capacidad de hacer cultivo celular. El uso de centrifugación al momento de adsorber la muestra (denominado sistema shell vial) mejora y acelera el rendimiento del cultivo. El resultado debe confirmarse con pruebas de inmunodiagnóstico. La mayor limitante para el examen es la escasez de laboratorios virológicos (14,15).

2. El inmunodiagnóstico consiste en detectar antígenos en células de secreciones respiratorias. Actualmente se utilizan anticuerpos monoclonales contra epitopes conservados de la cápside o restringidos del virus (hexones o fibra), para hacer diagnóstico genérico o específico de tipos o especies. Si el anticuerpo está unido a un marcador se denomina técnica directa; si no lleva marcación se hace una segunda reacción (técnica indirecta) con una inmunoglobulina anti monoclonal unida a un marcador (conjugado). Dependiendo del sistema de marcación la técnica se denomina inmunofluorescencia (fluorocromo), ELISA (enzima y sustrato coloreado), radioinmunoanálisis (isótopo), o inmunocromatografía (muestra migra por sitios con marcadores). La inmunofluorescencia (IF) ha sido usada rutinariamente en

Chile y ha permitido conocer la prevalencia de distintos virus respiratorios. Sin embargo, su sensibilidad para el ADV es del orden de 30-50% en relación al cultivo celular (Tabla 3) (15). Al respecto debe destacarse que las infecciones más graves excretan mayores cantidades de virus, por lo que la sensibilidad de la IF en estos casos sube al 70-80%. Por eso, su baja sensibilidad puede servir para pronosticar la gravedad de la infección por ADV: si una IF se mantiene positiva en tres muestras en días alternos, podría corresponder a una infección muy intensa (16).

Actualmente se han desarrollado técnicas de inmunocromatografía que entregan resultados en 15 minutos. Su sensibilidad es comparable a la de la IF.

3. Diagnóstico molecular. El cultivo celular era la técnica de referencia para detección de ADV, pero su realización estaba limitada a pocos laboratorios. La mayor sensibilidad y especificidad de los diferentes sistemas moleculares (PCR, PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), polimorfismo largo de fragmento de restricción (RFLP), qPCR, secuenciación y otros), y su extensa implementación, permitieron avanzar en la detección y caracterización de los ADV circulantes y prevalentes. Se pudo estudiar mejor la infección respiratoria grave por ADV relacionada con serotipos y genotipos, confrontando los hallazgos virológicos con los clínicos (16-22). Actualmente hay sistemas comerciales individuales y múltiples que permiten la rápida detección automatizada de ADV en forma genérica, con sensibilidades que van de 10 a 200 copias de ADN por PCR o por ml, según las muestras sean de sangre, secreciones, tejidos, u otros. Si bien la tipificación es factible, su implementación no se ha viralizado, tal vez porque todavía no se ha demostrado que una especie sea más virulenta que otra, y no hay terapia antiviral efectiva. Se requieren estudios que correlacionen la gravedad asociada a tipos de ADV y estado inmunitario del paciente.

Es necesario reiterar que la presencia del ADV o su ADN en muestras clínicas no necesariamente implica relación causa efecto, especialmente cuando se ha usado PCR o PCR anidado (3).

Tabla 3. Comparación entre aislamiento viral e inmunofluorescencia indirecta para la detección de ADV y VRS en 256 lactantes hospitalizados por infección respiratoria aguda.

Virus	Muestras (+) Ambas técnicas (%)	Muestras (+) IF (%)	Muestras (+) Aislamiento viral (%)
VRS	103 (40,2)	86,4	47,5
ADV	56 (21,9)	30,4	87,5

ADV: adenovirus, VRS: virus sincicial respiratorio, IF: inmunofluorescencia, AV: aislamiento viral.

CUADRO CLÍNICO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

Los adenovirus se asocian generalmente a infecciones respiratorias agudas altas (oculares y faríngeos) en niños y adultos, habiendo cierta preferencia de algunas especies y serotipos por algunas localizaciones. La forma subclínica es posiblemente la presentación más frecuente y conforma un reservorio de virus para el contagio.

En niños prevalecen los ADV tipos 1, 2 y 5; se asocian a 3-5% de cuadros febriles; a conjuntivitis aguda folicular con o sin signos respiratorios; a queratoconjuntivitis epidémica (ADV tipo 8) y a síndrome coqueluchoídeo (23). También se asocian a infecciones respiratorias bajas y algunos a diarreas agudas (ADV tipos 40-41).

En adultos se describe la neumonía en recintos militares, por los tipos 4 y 7. También se han asociado a otras patologías como miocarditis, invaginación intestinal, cistitis hemorrágica y meningoencefalitis.

Las neumopatías por adenovirus en pediatría han sido tema de preocupación y estudio por la gravedad con que se han presentado en Chile y otros países, reflejada en muertes y secuelas.

En Chile a fines de la década de los 80 se observó un aumento de la incidencia de hospitalizaciones por neumopatías graves por ADV, lo que se incrementó por la generación de infecciones intrahospitalarias.

En numerosos trabajos colaborativos hemos tratado de relacionar el genotipo con la gravedad. Como el tratamiento ha sido sólo de soporte, nuestro objetivo debe ser prevenir la infección, especialmente a nivel intrahospitalario. Si bien el genotipo ADV B7h fue prevalente durante un tiempo, generando síntomas significativamente más severos que los tipos C1 y C2 que habían circulado antes, no pudimos demostrar una significativa mayor virulencia del ADV B7h, por lo que probablemente cualquier tipo de ADV puede considerarse de potencial gravedad (Tabla 4) (16). Por otro lado, la mayor frecuencia de casos graves se ha seguido observando mayoritariamente en infecciones intrahospitalarias, adquiridas en las unidades de cuidado intensivo y particularmente en pacientes con patología previa pulmonar o de otro tipo, que representan población posiblemente inmunodeprimida (18,24).

La proposición para casos hospitalizados es hacer diagnóstico precoz mediante la rutinaria IF y aislamiento individual de los casos sospechosos (neumopatía febril), hasta tener resultados de la IF. Debe repetirse la IF sucesivamente hasta contar con tres exámenes positivos para documentar un caso de potencial gravedad, o negativos para plantear el alta (Tabla 5) (16). Podría complementarse el estudio con PCR seriado y/o cuantitativo, para evaluar mejor el pronóstico evolutivo.

En casos ambulatorios raramente la infección adquiere gravedad. Incluso los casos de infecciones respiratorias dados de alta, que potencialmente serían excretores medidos por PCR, no generan nuevos enfermos (17).

Tabla 4. Evolución clínica en 182 niños menores de 2 años hospitalizados por IRA baja, según genotipo de adenovirus. Santiago, Junio 1988 – Diciembre 1996. (15).

Genotipo (número de casos)	B7 (110)	C1 (20)	C2 (52)	
Necesidad de O2: n (%)	51 [46]	6 [30]	13 [25]	p < 0.02
T° > 38°C: n (%)	76 [69]	10 [50]	33 [64]	NS
T° > 39°C: n (%)	54 [49]	4 [20]	14 [27]	p < 0.01

p: significancia estadística, NS: no significativo

Tabla 5. Marcadores de gravedad de la infección por adenovirus, según la duración de la excreción viral medida por inmunofluorescencia, en 74 niños menores de 2 años hospitalizados por IRAB. (15).

Días de excreción viral	0 – 3	≥ 4	
Número de casos	35	39	total: 74
Necesidad de O2	11	30	41 p < 0.01
Uso de salbutamol	19	34	53 p < 0.01
Uso de esteroides	1	15	16 p < 0.01
Ventilación mecánica	1	3	4 NS

Valores expresados en números absolutos. P: significancia estadística, NS: no significativa

INFECCIONES EN INMUNOCOMPROMETIDOS

El aumento de población con compromiso inmunológico ha realizado la necesidad de avanzar en el manejo de las infecciones por ADV. Esta infección se ha mostrado particularmente grave en inmunocomprometidos, especialmente en transplantados de médula. El qPCR ha sido un avance importante para dirimir entre una portación y una infección activa.

En transplantados con infecciones por ADV se han encontrado niveles entre 1×10^3 y 1×10^7 copias por ml, aunque en otros estudios de controles no enfermos, las cifras han sido de 1.7×10^3 . Por eso, la diversidad de pacientes y de métodos para hacer qPCR hace muy necesario adquirir experiencia local en el problema. La genotipificación podría contribuir a un mejor conocimiento de la situación (25, 26, 27), aunque hoy cualquier adenovirus representa un riesgo de gravedad en este tipo de paciente. En efecto, en análisis bioinformáticos de genomas de ADV no se han encontrado diferencias que expliquen las variaciones en patogenicidad.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como el ADV es estable en el medio ambiente, puede contagiarse directamente de persona a persona o a través de secreciones o fómites; además, la excreción viral fecal puede contaminar aguas de piscinas. Por eso la prevención es muy difícil. A nivel hospitalario la prevención se basa en diagnóstico precoz y aislamiento individual.

Sólo se ha desarrollado una vacuna viva en la década de los 60 (Wyeth Lab.) para los serotipos 4 y 7, que se usó para evitar neumonías en comunidades militares, con buen resultado. Sin embargo se detuvo su producción en 1996 y la prevalencia de las neumonías retornó. Se licenció una nueva vacuna oral, viva, en el año 2011 para esos serotipos, para uso sólo en militares (3).

A nivel de hospitales pediátricos se recomienda un diagnóstico precoz ante niños con IRA baja febril, especialmente en unidades de cuidado intensivo y de inmunocomprometidos. Se requiere aislamiento individual, no en cohorte, y medidas de aislamiento de contacto y respiratorio, para limitar la diseminación del virus. Se estimula el alta precoz en aquellos casos en que ya están fuera de peligro, en lo posible con exámenes de inmunodiagnóstico negativos.

No hay tratamiento específico. Algunos pocos antivirales como el cidofovir han dado resultados alentadores in vitro, pero han fracasado en ensayos clínicos. Se indica en forma excepcional en casos muy graves, con monitoreo de la excreción viral mediante qPCR, pues el riesgo de toxicidad del antiviral es muy alto.

CONCLUSIONES

El ADV es una causa habitual de infecciones respiratorias altas en niños y adultos. Pueden originar infecciones respiratorias bajas de alta morbilidad en niños, la que está determinada por la condición del paciente. La detección por IF tiene baja sensibilidad y una PCR positiva no significa siempre enfermedad. Todos los tipos se eliminan por vía digestiva durante varios meses luego de la infección aguda respiratoria o

digestiva, pero la detección por IF en pacientes con infecciones respiratorias bajas, es más prolongada en los casos más severos. No hay un tratamiento específico, por lo que su prevención, sobre todo intrahospitalaria y en pacientes inmunosuprimidos es fundamental.

REFERENCIAS

1. WHO 2008. The global burden of disease. 2004 Update. ISBN 978 92 4 156371 0
2. Avendaño, LF, Ferrés M, Luchsinger V, Spencer E. Virología Clínica. Ed. Mediterráneo, 2ª Ed. Santiago, 2018
3. Wold WSM, Ison MG. Chapter 56. Adenoviridae. En: Knipe DM, Howley PM. Eds. Fields Virology. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2013 pp1732
4. Lagos R, Avendaño LF, Levine M. Vigilancia sistemática de virus influenza, respiratorio sincicial, parainfluenza y adenovirus en niños ambulatorios con infecciones agudas respiratorias. Rev Méd Chile 1999; 127:1063-72.
5. Avendaño L F, Palomino M A, Larrañaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). J Clin Microbiol 2003; 41: 4879-82
6. Girardi B, Astudillo P, Zúñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. Rev Chil Pediatr 2001; 72: 292-300
7. Larrañaga C, Kajon A, Villagra E, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). J Med Virol 2000; 60:342-346.
8. Cofré J. Guidelines for the management of epidemiological contacts in communicable diseases. Rev Chil Infect 2001; 18: 16-18
9. Topelberg S, Chevarría C. Control de transmisión intrahospitalaria de Adenovirus implementando ingresos en aislamiento individual. Y ¿por qué hacerlo? Rev Ped Elec [en línea] 2005; 2. ISSN 0718-0918
10. Flores C, Méndez M, Astudillo C, Cerda H, Espinoza T, Montes S et al. Infección por adenovirus en hospital de niños con enfermedades respiratorias crónicas. Rev Chil Pediatr 2013; 84 (5): 522-526
11. Rodríguez A, Campaña A, Bustos D, Cifuentes P, Clément P, Cofré F. et al. Infección por adenovirus en el Hospital de Niños Roberto del Río 2016 Rev. Ped. Elec. [en línea] 2017;14. ISSN 0718-0918
12. 12. Velozo L, Luchsinger V, Avendaño LF. Proyecto FONDECYT N° 1980892. 1997-2000. Comunicación personal.
13. Ganime AC, Carvalho - Costa FA, Santos M, Costa Filho R, Leite JP, Miagostovich MP. Viability of Human Adenovirus from Hospital Fomites. J Med Virol 2014; 86:2065-69.
14. Avendaño L F, Palomino M A, Larrañaga C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in infants hospitalized for acute lower respiratory infection in Chile (1989 to 2000). J Clin Microbiol 2003; 41: 4879-82
15. Larrañaga C, Avendaño LF, Gaggero A, Suárez M, Montaldo G, Palomino MA y Díaz A. Diagnóstico de infección por adenovirus y virus respiratorio sincicial en lactantes: comparación entre aislamiento e inmunofluorescencia indirecta. Rev Chile Infect 1990; 7 (3): 167-171.

16. Larrañaga DC, Kajón A, Villagra E, Avendaño LF. Adenovirus surveillance on Children Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol* 2000; 60: 342-346
17. Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-Adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 337-41.
18. Palomino MA, Larrañaga C, Avendaño LF. Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 527-531.
19. Larrañaga C, Martínez J, Palomino MA, Peña M, Carrión F, Avendaño LF. Molecular characterization of hospital-acquired adenovirus infantile respiratory infection in Chile using species-specific PCR assays. *J Clin Virol* 2007; 39: 175-181.
20. Kajon A, Vicente M, Avendaño LF, Hortal M, Wadell G. Genotype analysis of South American adenoviruses of subgenus C collected over a 7-year period. *Arch Virol* 1993; 132: 29-35.
21. Kajon A, Larrañaga C, Suárez M, Wadell G, Avendaño LF. Genome Type Analysis of Chilean Adenovirus Strains isolated in a Children's Hospital between 1988 and 1990. *J Med Virol* 1994;42: 16-21.
22. Kajon A, Mistchenko A, Videla C, Hortal M, Wadell G, Avendaño LF. Molecular Epidemiology of Adenovirus Acute Lower Respiratory Infections of Children in the South Cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 1996; 48: 151-156.
23. Wu E, Avendaño LF, Grado C. Síndrome coqueluchoídeo y adenovirus. *Rev Chil Pediatr* 1975; 46: 34-40.
24. Rodríguez A, Campaña A, Bustos D, Cifuentes P, Clement P, Cofré F, Acuña M. Infección por adenovirus en el hospital de niños Roberto del Río, 2016. *Rev Ped Elec* 2017; 14: ISSN 0718-0918
25. Ismail AH, Cui T, Dommaraju K, Singh G, Dehgahn S, Seto J et al. Genomic analysis of a large set of currently – and historically – important human adenovirus pathogens. *Emerging Microbes & Infection* 2018; 7: 10 DOI 10.1038/s41426-017-0004-y
26. Kajón GL, Lipiec A, Bartha D, Allard A, Arnberg N. A multiple typing system for human adenoviruses reveals a new genotype in a collection of Swedish clinical isolates. *PLoS ONE* 2018; 13(12): e0209038.
27. Abarca K, Le Corre N, Perret C, Wietstruck A, Oddó, Barriga F. Infección diseminada por adenovirus de curso fatal en un niño inmunocomprometido. *Rev Chil Infect* 2008; 25: 127-132