

# Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003)

J. Reina<sup>a</sup>, F. Ferres<sup>b</sup>, O. Gutiérrez<sup>a</sup>, E. Ruiz de Gopegui<sup>a</sup> y M. González-Cárdenas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Virología. Servicio de Microbiología Clínica. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

## Introducción

Las infecciones por adenovirus son muy prevalentes en la edad infantil. Las infecciones respiratorias presentan unas manifestaciones clínicas inespecíficas que obligan al empleo de métodos virológicos para el establecimiento de su etiología. Se presenta un estudio retrospectivo sobre las características clínicas y virológicas de los pacientes con aislamiento de adenovirus en muestras respiratorias.

## Material y métodos

Durante el período 1997-2003 se estudiaron 5.746 muestras respiratorias pediátricas (< 15 años) de las cuales 2.122 (36,9%) fueron consideradas positivas. Los adenovirus se aislaron en cultivo celular utilizando la línea Hep-2 y cultivo tipo *shell vial*.

## Resultados

En 100 muestras se pudo aislar adenovirus (4,7% de las muestras positivas y 1,7% de todas las muestras) presentando los pacientes una edad media de 14 meses. El diagnóstico clínico de los pacientes fue de bronquiolitis (61%), neumonía (10%), tos pertusoides (16%) y crisis asmática (11%). Las infecciones por adenovirus se han presentado preferentemente entre los meses de diciembre y marzo. El 72% de los pacientes presentaban antecedentes previos de otras infecciones virales respiratorias o manifestaciones clínicas de asma bronquial. Ningún paciente presentó conjuntivitis y sólo en cinco se detectó diarrea causada por adenovirus. El 70% de los pacientes habían recibido lactancia artificial y el 30%, lactancia materna. El 90% de los pacientes precisaron ingreso hospitalario, y fueron tratados preferentemente con broncodilatadores y antibióticos.

## Conclusiones

Las infecciones respiratorias por adenovirus se presentan preferentemente en pacientes menores de 14 meses, durante el primer cuatrimestre del año, y presentan manifestaciones de bronquiolitis o neumonía sin conjuntivitis, difícilmente diferenciables de las ocasionadas por otros virus respiratorios.

## Palabras clave:

*Adenovirus. Infecciones respiratorias. Epidemiología.*

## STUDY OF THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY INFECTIONS CAUSED BY ADENOVIRUS IN A PEDIATRIC POPULATION (1997-2003)

## Introduction

Infections due to adenoviruses are highly prevalent in pediatric patients. Because the clinical manifestations of the respiratory infections caused by adenoviruses are indistinguishable from those caused by other respiratory viruses, virological methods are required to establish their etiology. We present a retrospective study of the clinical and virological characteristics of patients with isolation of adenovirus in respiratory samples.

## Material and methods

From 1997 to 2003 we analyzed 5,746 respiratory samples from pediatric patients (< 15 years old), of which 2,122 (36.9%) were considered positive. The adenoviruses were isolated in the Hep-2 cell line culture by the shell vial method.

**Correspondencia:** Dr. J. Reina.  
Unidad de Virología. Servicio de Microbiología Clínica.  
Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.  
Correo electrónico: jreina@hds.es

Recibido en febrero de 2004.  
Aceptado para su publicación en abril de 2004.

## Results

**Adenovirus was isolated in 100 clinical samples (4.7% of all positive samples and 1.7% of all samples studied) in a group of pediatric patients with a mean age of 14 months. The clinical diagnoses of patients were bronchiolitis (61%), pneumonia (10%), pertussis-like syndrome (16%) and asthmatic crisis (11%). Adenovirus infections mainly presented between December and March. Seventy-two percent of patients had a history of other viral respiratory tract infections and/or bronchial asthma. None of the patients had clinical conjunctivitis and only five patients had diarrhea due to adenoviruses. Seventy percent of the patients received artificial feeding and 30% were breast-fed. Ninety percent of the patients were hospitalized and treatment mainly consisted of bronchodilator agents and antibiotics.**

## Conclusions

**Respiratory tract infections caused by adenoviruses mainly affected patients aged less than 14 months, in the first four months of the year, and with clinical manifestations of bronchiolitis or pneumonia without conjunctivitis. Clinically, these infections are difficult to differentiate from other viral respiratory infections.**

## Key words:

*Adenovirus. Respiratory tract infections. Epidemiology.*

## INTRODUCCIÓN

Los adenovirus son un grupo viral ampliamente difundido que afecta a la población humana provocando una gran variedad de procesos clínicos<sup>1-4</sup>. De entre ellos, las infecciones respiratorias constituyen un trastorno frecuente en todos los grupos de edad, y de forma particular en la infancia (niños menores de 5 años). El hecho de que aproximadamente el 50% de estas infecciones sean asintomáticas y se transmitan preferentemente por vía respiratoria, aunque también por vía fecal-oral, favorece la difusión y la elevada prevalencia de esta infección en la comunidad<sup>1-4</sup>. Las infecciones respiratorias causadas por los adenovirus pueden ser de vías altas (faringitis, laringitis), vías bajas (broncopatías, bronquiolitis, neumonías) o conjuntivales (conjuntivitis epidémicas)<sup>3,4</sup>. Así mismo, la presentación epidemiológica de éstas puede ser como casos esporádicos o como brotes comunitarios que afectan a poblaciones o grupos cerrados (colegios, guarderías, cuarteles)<sup>3,4</sup>.

Las manifestaciones clínicas respiratorias y/o manifestaciones sistémicas de las infecciones causadas por adenovirus son prácticamente indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales, como las causadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) o los virus gripales, con los que, por otra parte, comparten una alta prevalencia y estacionalidad (cocirculación comunitaria). Además de ello, las infecciones respiratorias por adenovirus pueden mimetizar, en sus manifestaciones clínicas, a una infección bacteriana respiratoria, siendo causa frecuente de antibioterapia innecesaria e inefectiva<sup>1,4-7</sup>.

Con el objetivo de obtener un mejor conocimiento de las diferentes presentaciones y manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en la población pediátrica, se han revisado las principales características epidemiológicas observadas en la población que acudía al servicio de urgencias infantil y cuyo diagnóstico etiológico definitivo incluía a estos virus.

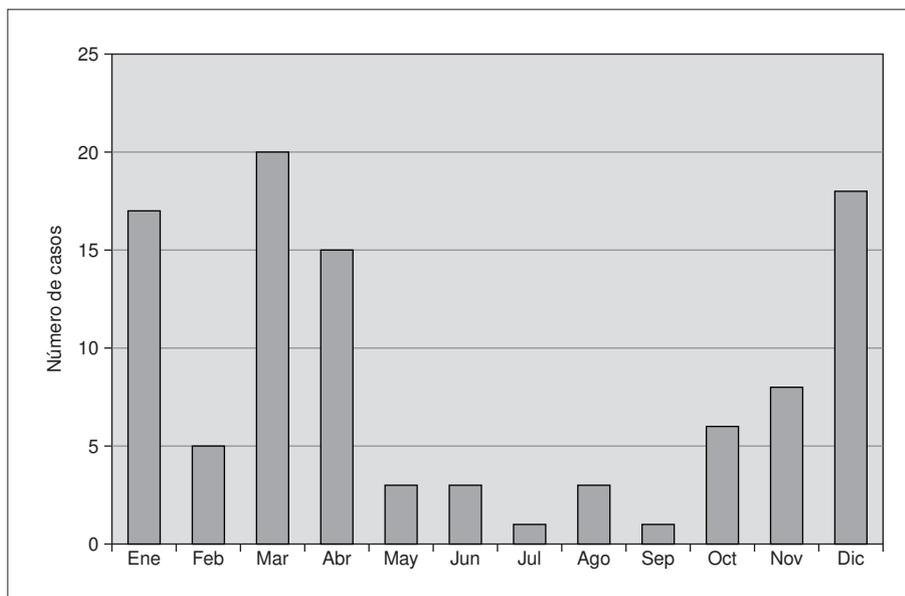
## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado retrospectivamente las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias causadas por adenovirus diagnosticadas en la población infantil (menores de 15 años) durante el período comprendido entre 1997 y 2003. Todos los pacientes fueron atendidos en nuestro hospital, que es un hospital general universitario de 950 camas que actúa como de referencia para toda la comunidad de las Islas Baleares y que cubre una población directa de 500.000 personas.

A todos los pacientes con sospecha clínica de infección viral respiratoria se les realizó de forma sistemática una aspiración nasofaríngea y se remitieron las muestras al laboratorio de microbiología para su procesamiento. Todas las muestras respiratorias se diluyeron en 3 ml de suero fisiológico estéril y homogeneizadas hasta obtener una suspensión celular densa. A todas las muestras se les realizó en primer lugar el estudio de la detección antigénica frente al VRS mediante un método comercial de enzimo-inmunoanálisis (Directigen RSV, Becton & Dickinson, EE.UU.), siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante.

Las muestras se sembraron posteriormente (a razón de 200 µl/muestra) en dos viales de la línea celular Hep-2 (para el aislamiento del VRS y adenovirus), dos viales de la línea MDCK (para el virus *Influenza A* y B) y dos viales de la línea LLC-MK2 (para el virus *Parainfluenzae* 1, 2 y 3). El método de cultivo celular utilizado fue el de poscentrifugación en *shell-vial* (Vircell, Granada). Los viales se incubaron a 37 °C durante 3 días, período tras el cual las monocapas celulares se fijaron y revelaron mediante el empleo de anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los diferentes virus (Monofluokit, Pasteur-Diagnostics, Francia) con una inmunofluorescencia indirecta. Frente a los adenovirus se utilizaron los anticuerpos monoclonales H-60 y H-72 dirigidos contra la nucleoproteína viral (Monofluokit Adenovirus, Pasteur-Diagnostics, Francia). Las monocapas fueron leídas mediante microscopio de fluorescencia (x 400) para observar el patrón fluorescente celular característico de cada infección viral<sup>8,9</sup>.

En los casos con manifestaciones clínicas de gastroenteritis aguda se realizó estudio de infección por rotavirus y adenovirus en heces mediante una técnica de aglutinación con partículas de látex (Rotalex y Adenolex, Orion, Finland).



**Figura 1.** Distribución mensual acumulada de los pacientes menores de 15 años con aislamiento de adenovirus en muestras respiratorias (1997-2003).

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas y los datos epidemiológicos de todos los pacientes con un diagnóstico final de infección respiratoria por adenovirus.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando la prueba de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la determinación de la t de Student para los datos pareados. Todos los valores de p son con dos colas y se ha considerado como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A lo largo del estudio se han analizado 5.746 muestras respiratorias, de las cuales 2.122 (36,9%) se consideraron positivas (aislamiento y/o detección antigénica de algún virus respiratorio). Se aislaron adenovirus en 100 pacientes, lo cual representa el 18% de las muestras VRS-negativas, el 4,7% de todas las muestras positivas y el 1,7% del total de las muestras estudiadas.

En 89 casos (89%) el adenovirus fue aislado como único agente viral y en 11 casos (11%) en combinación con otros virus respiratorios (infecciones mixtas): 6 casos adenovirus y parainfluenza 3 (55%); 2 casos adenovirus y VRS; 2 casos adenovirus e influenza A, y 1 caso, adenovirus e influenza B.

El análisis de la distribución mensual de los casos ha mostrado cómo los adenovirus se presentan preferentemente entre los meses de octubre y marzo, con picos de máxima incidencia en los meses de diciembre y marzo (fig. 1). En el primer trimestre del año se aislaron el 36%, en el segundo el 22%, en el tercero el 7% y en el cuarto el 35%. El número de casos de infección respiratoria por adenovirus ha variado desde el inicio del estudio, observándose un incremento de casos en los últimos años: 6 en 1997, 2 en 1998, 14 en 1999, 13 en 2000, 23 en 2001, 20 en 2002 y 22 en 2003.

**TABLA 1. Principales características clínicas de 100 casos de infección respiratoria por adenovirus en población infantil (< 15 años)**

	Número de pacientes
Patologías predominantes	
Bronquiolitis	61
Crisis asmática	11
Neumonía	10
Faringitis	8
Broncopatía	5
Síndrome febril inespecífico	5
Manifestaciones clínicas	
Tos	65
Tos pertussoide	16
Dificultad respiratoria	43
Fiebre > 37,5 °C	42
Cianosis	40
Congestión timpánica	40
Roncus/sibilancias	36
Tiraje subcostal	26
Rinitis/rinorrea	23
Diarrea	5

Los aislamientos obtenidos correspondían a 57 niños y 43 niñas con una edad media de 14 meses (intervalo, 1-120 meses). La distribución por edades era: inferior a 6 meses, 35 casos; entre 6-11, meses 20 casos; entre 12-23 meses, 34 casos; entre 24-59 meses, 8 casos, y entre 5-15 años, 3 casos. Todos los casos descritos corresponden a pacientes que acudían a urgencias (infecciones comunitarias) y se consideraron casos esporádicos no relacionados o asociados a ningún brote comunitario ni nosocomial. Las enfermedades predominantes, la sintomatología inicial y los antecedentes patológicos personales y familiares se presentan en las tablas 1 y 2. El 72% de los pacientes

**TABLA 2. Antecedentes personales, familiares y enfermedades predisponentes de 100 casos de infección respiratoria por adenovirus en población infantil (< 15 años)**

Antecedentes	Número de pacientes
<b>Personales</b>	
Bronquiolitis	42
VRS-positivo	14
VRS-negativo	28
Bronquitis	10
Bronconeumonía	9
Crisis asmática	11
Lactancia artificial	70
Prematuridad	2
Hipoplasia pulmonar	1
Déficit de IgA	1
<b>Familiares</b>	
Asma	43
Broncopatías crónicas	13

VRS: virus respiratorio sincitial.

tenían antecedentes de otras enfermedades respiratorias, aunque sólo en 14 casos se pudo aislar el virus causante (VRS) (tabla 2). Sólo en 5 casos se detectó la presencia de adenovirus en heces, y existían antecedentes de diarrea en estos pacientes. Ningún paciente presentó conjuntivitis viral asociada al proceso respiratorio. Los estudios radiológicos de tórax fueron normales en el 40% de los pacientes, mientras que en el 17% de los casos se demostró una hiperinsuflación y en el 16% imágenes compatibles con una neumonía.

El 90% de los pacientes precisaron de ingreso hospitalario, presentando una estancia media de 6,8 días (intervalo, 2-18 días). El 60% de los pacientes fueron tratados con broncodilatadores, el 60% con antibióticos y el 40% con corticoides. En el grupo de pacientes con aislamiento de adenovirus no se produjo ningún fallecimiento relacionado con la infección respiratoria por estos virus ni por otras causas.

## DISCUSIÓN

Los adenovirus son responsables de la etiología de una gran variedad de cuadros clínicos en la infancia<sup>1,3,4</sup>. Desde el punto de vista de la incidencia las infecciones respiratorias y gastroentéricas son las principales patologías causadas por adenovirus y descritas en este tipo de población<sup>1,3,10-13</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado cómo los adenovirus son los causantes del 5-24% de las infecciones respiratorias en los niños de menos de 5 años, disminuyendo su incidencia a medida que aumenta la edad, excepto en comunidades cerradas<sup>1,3,6,10</sup>. En general, estos cuadros respiratorios son autolimitados y benignos y las principales manifestaciones clínicas son fiebre, congestión nasal, rinitis y tos<sup>1,3</sup>. Alrededor del 30% de los pacientes presentan manifestaciones clínicas sisté-

micas como malestar general, escalofríos, mialgias y cefalea<sup>1-6</sup>. El conjunto de estas manifestaciones clínicas inespecíficas hacen indistinguibles a estas infecciones respiratorias, cuando los pacientes se presentan de forma esporádica, de las ocasionadas por otros virus respiratorios<sup>2-4</sup>.

La mayoría de infecciones humanas por adenovirus se presentan en los meses de otoño e invierno, pero preferentemente en el primer cuatrimestre del año<sup>5,13</sup>. Está bien demostrada la tendencia epidemiológica de los adenovirus para ocasionar brotes de conjuntivitis y faringoconjuntivitis durante la época primaveral, probablemente por reactivación de éstos a partir de los reservorios adenovirales humanos y posterior transmisión a personas susceptibles<sup>6,10,14,15</sup>.

En nuestro estudio, que abarca un período consecutivo de 7 años, se ha observado cómo los adenovirus representaban el 4,7% de los agentes virales causantes de infecciones respiratorias agudas en la edad infantil. Este porcentaje es un poco inferior al descrito en otras series<sup>13,14</sup>; sin embargo, nuestro criterio de infección por adenovirus ha sido muy estricto y sólo se ha aceptado el aislamiento del virus a partir de la muestra respiratoria como técnica definitiva. En bastantes estudios etiológicos el diagnóstico se ha realizado con la simple detección antigénica y sin cultivo confirmativo, lo cual incrementa el porcentaje final de identificación etiológica<sup>4,5,13,14</sup>. Los adenovirus constituyen en nuestra población los terceros agentes etiológicos causantes de infecciones respiratorias virales pediátricas después del VRS y la gripe<sup>16</sup>.

El principal cuadro clínico observado en este estudio ha sido la bronquiolitis, que se ha presentado en el 61% de todos los pacientes ( $p < 0,05$ ), probablemente en relación con la baja edad media de los pacientes infectados por los adenovirus. Según algunos estudios epidemiológicos, los adenovirus serían responsables del 5% de los casos de bronquiolitis con diagnóstico etiológico definitivo<sup>2,17,18</sup>. Las manifestaciones clínicas de la bronquiolitis causada por estos virus no pueden distinguirse de las originadas por el VRS, salvo que en la mayoría de los casos la detección antigénica de este virus en las muestras respiratorias acostumbra a ser negativo. La mayoría de bronquiolitis se presentaron en la población lactante (< 2 años) mientras que las neumonías y broncopatías se observaron preferentemente en pacientes con edad superior a los 2 años.

Un aspecto interesante que cabe destacar es que el 72% de los niños con infección respiratoria por adenovirus presentaron antecedentes previos de otras enfermedades respiratorias (bronquiolitis por VRS en 14 casos) o manifestaciones clínicas de asma bronquial. En sólo 6 (42,8%) de estos pacientes se produjo el ingreso hospitalario por este antecedente y debido básicamente a la corta edad de los mismos. Parece pues que la infección por adenovirus, más allá de los primeros 6 meses de vida,

viene favorecida por alteraciones previas del tracto respiratorio inferior<sup>3,7,18</sup>. También se ha observado cierta predisposición familiar en la existencia de broncopatías crónicas; así, el 56% de los niños infectados por adenovirus tenían familiares con este tipo de enfermedades respiratorias. Parece ser que este tipo de procesos pulmonares crónicos podrían ser un factor predisponente o favorecedor de las infecciones respiratorias por los adenovirus al existir un tracto respiratorio previamente afectado y con menor respuesta celular<sup>1,3</sup>.

El papel de los adenovirus en las neumonías virales no parece del todo establecido y aceptado. La posible reactivación viral y su excreción en el tracto respiratorio podría dar falsos diagnósticos etiológicos. Sin embargo, algunos estudios amplios han demostrado que los adenovirus son responsables del 10 al 20% de las neumonías que se presentan en la infancia<sup>4,5,19-21</sup>. La neumonía se presenta preferentemente como una complicación de las infecciones leves del tracto respiratorio superior y en particular entre los 3 y 18 meses de edad<sup>19,20,22</sup>, presentando una mortalidad que puede llegar al 30% en algunos serotipos especiales<sup>23</sup>. En nuestro estudio, el 10% de los pacientes presentaron este cuadro clínico al ingreso, aunque más que una neumonía lobular, las manifestaciones clínicas y radiológicas correspondían a una bronconeumonía. Una de las características radiológicas que sugieren neumonía por adenovirus es la hiperinsuflación pulmonar<sup>24</sup>, que se detectó en el 60% de los casos con esta enfermedad observados por nosotros, aunque también en otras patologías respiratorias.

El síndrome pertussoide o la tos pertussoide fue uno de los diagnósticos clínicos que se pudo establecer en los niños de este estudio infectados por los adenovirus (16% de los casos). La asociación de estos virus con este síndrome se reconoció inicialmente a principios de 1970 por Connor<sup>25</sup> y Sturdy et al<sup>26</sup>, y fue confirmada posteriormente en un estudio más amplio por Nelson et al<sup>27</sup>, aunque sigue existiendo la posibilidad de que la infección por *Bordetella pertussis* reactive a los adenovirus que persisten latentemente en los tejidos adenoideos del tracto respiratorio superior<sup>25-27</sup>. En nuestro estudio no se pudo aislar *B. pertussis* en ninguno de los 16 niños con síndrome pertussoide, por lo cual podría aceptarse la implicación etiológica de los adenovirus en este cuadro clínico.

El resto de enfermedades respiratorias en las que se aislaron adenovirus corresponden a los grandes síndromes respiratorios de vías altas (faringitis, laringitis, traqueítis) en donde se ha demostrado una mayor participación etiológica, que los sitúa entre el 30-55% de los procesos virales<sup>1-6</sup>. Llama la atención en nuestra serie la ausencia de conjuntivitis en ninguno de los niños con infección respiratoria por adenovirus. La conjuntivitis aguda folicular es la más frecuente de las infecciones benignas oculares, generalmente relacionada con la introducción del virus

por vía manual tras contacto con las secreciones respiratorias infectadas<sup>1-3</sup>. En general es un proceso benigno y autolimitado que se resuelve sin secuelas en un plazo de 10-20 días<sup>1-3,28</sup>.

En 5 pacientes se pudo establecer el diagnóstico de gastroenteritis aguda por adenovirus coincidiendo con la enfermedad respiratoria. Los procesos diarreicos causados por los adenovirus, preferentemente los serotipos entéricos 40 y 41, se presentan durante los meses de invierno y generalmente asociados a infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía y cuadros de faringoconjuntivitis<sup>11,12</sup>.

Las diferentes enfermedades respiratorias causadas por los adenovirus determinaron que el 90% de los pacientes precisaran ingreso hospitalario, tanto por la gravedad del proceso infeccioso como por la escasa edad del paciente. Además de ello, la estancia media de los pacientes ingresados fue de casi 1 semana, lo cual demuestra la importancia clínica de este tipo de infecciones, semejante a las causadas por los virus gripales en nuestra comunidad<sup>29,30</sup> y a las descritas en otros estudios<sup>31</sup>; lo cual parece depender de la edad del paciente y de la gravedad del proceso respiratorio.

Debido a la falta de un tratamiento antiviral específico, la actitud frente a las infecciones respiratorias por adenovirus es la misma que se aplica para otras infecciones virales. Así, en términos generales se recomienda el empleo de broncodilatadores y corticoides para mejorar la ventilación del paciente y la humidificación del tracto respiratorio. Aunque los antibióticos no estarían recomendados, la demora en establecer el diagnóstico viral definitivo (unos 3 días de media) y la posibilidad de complicaciones bacterianas hacen que en más de la mitad de casos los pacientes reciban este tipo de tratamiento<sup>1-3</sup>. En nuestro estudio el 40% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico de amplio espectro que no fue retirado en la mayoría de casos tras el aislamiento viral.

En resumen, de acuerdo con los datos obtenidos en este estudio retrospectivo, las infecciones respiratorias por adenovirus se presentan preferentemente en niños menores de 14 meses con un cuadro de bronquiolitis o neumonía sin conjuntivitis y, por lo tanto, difícilmente diferenciables de otra etiología viral. Debido a ello debería recomendarse la realización rutinaria de diagnósticos etiológicos definitivos mediante el cultivo y aislamiento de los principales virus respiratorios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cherry JD. Adenoviruses. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 1666-84.
2. Horwitz MS. Adenoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 2301-26.

3. Ruuskanen O, Meurman O, Akusjarvi G. Adenoviruses. En: Richman D, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone, 1997; p. 525-47.
4. Schmitz H, Wigand R, Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1983;117:455-61.
5. Chanock RM, Parrott RH. Acute respiratory disease in infancy and childhood: Present understanding and prospects for prevention. *Pediatrics* 1965;36:21-39.
6. Parrott RH. Viral respiratory tract illnesses in children. *Bull WHO* 1963;39:629-48.
7. Cherry JD. Acute bronchitis. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 242-4.
8. Mahafzah AM, Landry ML. Evaluation of immunofluorescent reagents, centrifugation, and conventional cultures for the diagnosis of adenovirus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:407-11.
9. Doing KM, Jerkofsky MA, Dow EG, Jellison JA. Use of fluorescent-antibody staining of cytocentrifuge-prepared smears in combination with cell culture for direct detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1998;36:2112-4.
10. Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ, Jeffries BC, Arrobio JO, Rindge B, et al. Infections in 18.000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol* 1969;90:484-500.
11. Christensen ML. Human viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:51-89.
12. Reina Prieto J, Figuerola Mulet J, Pericas Puigserver CN, Morales Osses C, Blanco González I, Alomar Cardell P. Gastroenteritis por Adenovirus entéricos serotipos 40 y 41. Estudio preliminar. *An Esp Pediatr* 1989;31:54-6.
13. Brandt CD, Kim HW, Jeffries BC, Pyles G, Christmas EE, Reid JL, et al. Infections in 18.000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. II. Variation in adenovirus infections by year and season. *Am J Epidemiol* 1972;95:218-27.
14. Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, Hall CE, Spigland I, Kogon A, et al. The virus watch program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: Virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infection and relation to illness. *Am J Epidemiol* 1969;89:25-50.
15. Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen J. Adenoviral diseases in children: A study of 105 hospital cases. *Pediatrics* 1985;76:79-83.
16. Reina J, Ferres F, Ballesteros F, Figuerola J, Mesquida X, Galmes M, et al. Establecimiento de la probabilidad etiológica de las infecciones respiratorias en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:321-9.
17. Wohl ME, Chernick V. Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-81.
18. Wenman WM, Pagtakham RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus bronchiolitis in Manitoba: Epidemiologic, clinical and radiologic features. *Chest* 1982;81:605-9.
19. Zahradnik JM. Adenovirus pneumonia. *Sem Respir Infect* 1987;2:104-21.
20. Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T. Pneumonia in childhood: Etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:217-21.
21. Boyer KM. Nonbacterial pneumonia. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 260-72.
22. Carlsen KH, Orstavik I, Halvorsen K. Viral infections of the respiratory tract in hospitalized children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:53-6.
23. Murtagh P, Cerquero C, Halac A. Adenovirus type 7h respiratory infections: A report of 29 cases of acute lower respiratory disease. *Acta Paediatr* 1993;82:557-63.
24. Wildin SR, Chonmaitree T, Swischuck LE. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am J Dis Child* 1988;142:43-6.
25. Connor JD. Evidence for an etiologic role of adenoviral infection in pertussis syndrome. *N Engl J Med* 1970;283:390-4.
26. Sturdy PM, Court SDM, Gardner PS. Viruses and whooping cough. *Lancet* 1971;2:978-9.
27. Nelson KE, Gavitt F, Batt MD, Kallick CA, Reddi KT, Levin S. The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. *J Pediatr* 1975;86:335-41.
28. Ford E, Nelson KE, Warren D. Epidemiology of epidemic keratoconjunctivitis. *Epidemiol Rev* 1987;9:244-61.
29. Reina Prieto J, Ros Aranda MJ, Del Valle Millán M. Características clínicas y virológicas de las infecciones respiratorias causadas por el virus Influenza A. *Rev Esp Pediatr* 1996;52:315-9.
30. Reina J, García C, Ferres F, Alberto C, Del Valle JM, Munar M. Características clínicas de las infecciones respiratorias causadas por el virus Influenza tipo B. *Rev Esp Pediatr* 1998;54:308-12.
31. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle virus watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1977;105:362-96.