

Infeción grave diseminada por adenovirus en receptores de trasplante hepático

Severe adenovirus infections in hepatic transplant recipients

Infecção grave por adenovírus disseminado em receptores de transplante de fígado

Jimena Prieto¹, Martin López², Alejandro Noda³, Julio Medina⁴

Resumen

Los adenovirus humanos continúan siendo un desafío en la práctica clínica, se trata de virus de tipo ADN, con amplia distribución en la población, causa frecuente de enfermedad autolimitada en niños. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, principalmente trasplantados de células hematopoyéticas y de órganos sólidos, puede llegar a ser causa de enfermedad diseminada severa, con elevada morbimortalidad. Compartimos el primer reporte nacional de enfermedad por adenovirus diseminado, en el que se presentan dos casos clínicos de pacientes trasplantados hepáticos, que desarrollan enfermedad diseminada grave por adenovirus. Se realiza una revisión de la literatura sobre el tema.

Palabras clave: Adenoviridae
Trasplante de hígado
Pacientes inmunosuprimidos

Key words: Adenoviridae
Liver transplantation
Immunosuppressed patients

Introducción

Los adenovirus humanos son causa frecuente de enfermedad febril en niños, habitualmente con compromiso respiratorio y con menor frecuencia ocasionan síntomas gastrointestinales u oculares, en su enorme mayoría autolimitados. Sin embargo, estos virus son capaces de provocar cuadros severos con compromiso de diversos órganos, y son de los virus con mayor riesgo de dejar secuelas postneumonía en menores de cinco años. En los niños, las presentaciones diseminadas pueden verse tanto en inmunocompetentes como en inmunocomprometidos, correspondiendo en algunas series al 2,5% de todas las presentaciones con una mortalidad de hasta 73%. En adultos las presentaciones diseminadas se observan en pacientes inmunocomprometidos, considerándose una enfermedad oportunista principalmente asociada a receptores de trasplante de células hematopoyéticas y trasplantados de órganos sólidos. La patogenia de la enfermedad en los trasplantados puede deberse a reactivación de la infección latente del injerto hepático trasplantado, del propio receptor o bien deberse a una nueva infección. A pesar de existir reportes desde hace varias décadas acerca de su rol como causa de enfermedad grave en esta población, su baja frecuencia hace que no se piense en este patógeno de forma habitual en la práctica clínica, por lo que su diagnóstico y tratamiento continúan siendo un desafío.

Caso clínico 1

Hombre de 58 años. Hipertenso, diabetes mellitus tipo 2 insulino requiriente, enfermedad renal crónica (ERC).

1. Docente auxiliar honorario de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdeLaR.

2. Especialista en Enfermedades Infecciosas en la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático.

3. Posgrado de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdeLaR.

4. Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdeLaR.

Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdeLaR.

Se cuenta con el consentimiento informado del paciente.

Los autores no presentan conflictos de interés.

Correspondencia: Dra. Jimena Prieto. Correo electrónico: jimeprieto78@gmail.com

Recibido: 7/9/2022

Aprobado: 7/2/2022

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Trasplante hepático (TH) por cirrosis alcohólica y hepatocarcinoma; estatus citomegalovirus (CMV) +/+, virus de Epstein-Barr (VEB) donante +, receptor sin datos. Inmunosupresión (IS) actual en base a everolimus 1,5/1,5 mg, micofenolato 360/360 mg y prednisona 5 mg, inmunosupresión estable. Consultó en su centro de asistencia terciario por cuadro subagudo de 15 días de evolución dado por dolor abdominal, que en la evolución agregó fiebre de hasta 38,6°C axilar, artromialgias intensas, declinación funcional, astenia, malestar general, adinamia; 48 horas antes del ingreso diarrea líquida sin elementos anormales, además dolor hipogástrico leve mantenido. Se planteó como primera opción diagnóstica sepsis nefro-urológica. De la paraclínica (PCL) al ingreso se destaca: leucopenia, creatinina 3,56 mg/dl (basal de 1,8), TGO 2.064 U/L, TGP 735 U/L, LDH 3.951 U/L, TP 55%, PCR 175 mg/L, hemocultivo (HC) sin desarrollo, urocultivo que desarrolla *Klebsiella pneumoniae* multisensible. El paciente se mantuvo febril, por lo que se decide traslado a centro de trasplante hepático.

Ingresó a sala lúcido, eupneico, con dolor abdominal y diarrea sin elementos anormales; qSOFA 0. Al examen físico se destacaba hipoventilación en cara axilar izquierda y discretos crepitantes a este nivel, SatO₂ 95%-96% ventilación espontánea al aire (VEA); bien perfundido, sin taquicardia. De la PCL se destaca leucopenia ligera, LDH 3.474 U/L, creatinina (CK) 448 U/L, duplicación de creatinina y mantiene alteraciones hepáticas, ingresa a unidad de cuidados intensivos (UCI).

Se mantuvo el planteo de sepsis de origen nefrourológico, con toque de función renal y hepática; sin descartar otros posibles focos causantes del cuadro actual, como neumonía comunitaria, leptospirosis, o enfermedad por CMV, más alejado eventual proceso linfoproliferativo crónico (PTLD) relacionado a VEB. Se decide iniciar tratamiento con meropenem intravenoso (IV) 1,5 g diarios asociado a doxiciclina vía oral (VO) 200 mg diarios para el tratamiento de los focos bacterianos planteados.

De la paraclínica al ingreso: se solicitó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax que informó opacidades nodulares de distribución parcheada y vidrio deslustrado bilateral con ocupación del espacio aéreo, pequeña lámina de derrame pleural bilateral. Carga viral CMV y test serológico para leptospira negativos. Hemocultivo (HC) por 4, sin desarrollo. Lavado bronquioloalveolar (LBA), con muestras para micológico, bacteriológico y micobacterias cuyo resultado fue negativo. FilmArray™ de hisopado nasofaríngeo positivo para adenovirus. Se recibe además carga viral (CV) de VEB 3.180 UI/ml. por lo que se decide disminuir inmunosupresión suspendiendo micofenolato.

Ante la identificación de adenovirus a nivel del panel respiratorio, junto al empeoramiento del estado clí-

nico del paciente (aumento franco del dolor abdominal, desaturación a 92% en VEA, derrame pericárdico con elementos incipientes de taponamiento, aumento del derrame pleural y persistencia de consolidaciones pulmonares) se planteó probable enfermedad diseminada por adenovirus con compromiso respiratorio, digestivo y de serosas, iniciándose ganciclovir IV 5 mg/kg cada 12 h. Dado el aumento de dolor abdominal se realiza laparotomía exploradora, que no evidencia hallazgos patológicos.

En la evolución el paciente agregó inestabilidad hemodinámica y respiratoria, requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Persistió con shock distributivo-hipovolémico, a pesar del apoyo vasopresor, falleciendo a los 7 días del ingreso.

Se recibió postmortem carga viral en sangre de adenovirus de 62.924 copias/ml.

Caso clínico 2

Paciente que ingresó 12 meses luego del caso clínico 1. Hombre, 66 años. TH por cirrosis hepática y hepatocarcinoma, con múltiples reintervenciones posteriores por trombosis de arteria hepática que requiere finalmente un segundo TH al mes del primero. Estatus CMV +/+ y VEB +/+. IS en base a FK 3,0/3,0 mg y prednisona 10 mg. Como complicación postrasplante presentó reactivación asintomática de CMV, posteriormente mantiene IS estable.

Consultó en hospital regional por cuadro de 10 días de astenia, mareos, fatigabilidad, que en la evolución añadió diarrea y fiebre. Se realiza TAC de tórax que informó: a nivel de la periferia del segmento anterior de lóbulo inferior izquierdo con consolidación rodeada de área de vidrio deslustrado y engrosamiento del intersticio interlobulillar. Con planteo de neumonía de adquisición comunitaria es enviado a centro de TH.

Al ingreso presentó un único registro febril. Del examen físico se destacaba paciente bien perfundido, sin estertores, SatO₂ 98% VEA, qSOFA 0. De la paraclínica inicial leucopenia, sin alteraciones de la hepatograma, PCR en ascenso de 55.8 mg/dL y PCT menor a 0,05 ng/mL, coprocultivo y coproparasitarios sin desarrollo, GDH y toxinas A y B negativas. Se inició tratamiento empírico con meropenem y voriconazol, teniendo como planteos primarios infección respiratoria baja inespecífica/aspergilosis pulmonar.

Se pidieron HC y UC, PCR SARS CoV-2 que fue negativa, se solicitó FBC-LBA (solicitando directo y cultivos bacteriológico, micológico y para micobacterias), y FilmArray™ respiratorio como parte del protocolo de infiltrado pulmonar en paciente trasplantado. Junto a esto se solicitó CV CMV y CV VEB. De los resultados obtenidos, HC sin desarrollo, del LBA culti-

Tabla 1. Características generales, analítica y evolución de pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Masculino	Masculino
EDAD (años)	58	66
Status CMV	+/+	+/+
Status VEB	+/+	+/+
IS al ingreso.	Micofenolato 360/360 mg Prednisona: 5 mg Everolimus: 1.5/1.5 mg	Prednisona: 10 mg Tacrolimus: 3.0/3.0 mg
Descenso de IS	Parcial (suspensión únicamente de micofenolato) D5	SI (qudando únicamente con PDN 5 mg)
PCR Ingreso/Máxima	135 mg/dL / 135 mg/dL	55.8 mg/dL / 183.4 mg/dL
PCT Ingreso/Máxima	0.73 ng/ml / 0.73 ng/ml	0.07 ng/mL / 1.99 ng/mL
Coinfección bact.	SI <i>K. pneumoniae</i> UC	NO
Ganciclovir	SI (al día 6 del ingreso)	SI (al día 5 del ingreso)
Sospecha dg de adenovirus.	D6	D3
CV Adenovirus	62.924 copias/ml	>2.000.000 copias/ml
CV VEB	3180 Ui/L	988 UI/L
CV CMV	Indetectable	492 UI/L
Evolución:	Peoría, fallece D8	Mejoría, alta D 21

CMV: Citomegalovirus, VEB: Virus Epstein Barr; TH: Trasplante hepático; IS: inmunosupresión; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; CV: carga viral.

vo SD, inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii* negativa y galactomanano de 0,49, GeneXpert y Ziehl-Neelsen negativos; CV CMV 492 UI/ml. CV VEB 988 UI/ml. Descartada la infección por *Aspergillus*, se suspendió voriconazol.

De los resultados se destaca FilmArray™ respiratorio positivo para adenovirus. Se planteó como posible diagnóstico infección diseminada por adenovirus con compromiso respiratorio y digestivo, para confirmarlo se solicitó CV para adenovirus en sangre. Se interpretó la replicación de CMV y de VEB como subrogantes de inmunosupresión. Como estrategia terapéutica se redujo al máximo posible la IS (prednisona 5 mg) y se inició tratamiento con ganciclovir IV.

Completó tratamiento para infección inespecífica, suspendiéndose la antibioticoterapia, no se aislándose en ninguna muestra clínica crecimiento bacteriano.

Se recibe en la evolución CV de adenovirus en plasma con resultado mayor a 2 millones de copias/ml, apoyando el planteo realizado. Dado que el paciente evolucionó favorablemente en vistas de evitar eventos adversos por el GCV luego de 7 días se suspendió dicho tratamiento, otorgándose el alta al día 21 del ingreso, negativizando posteriormente viremias de VEB y CMV (tabla 1).

Discusión

Se trata del primer reporte de casos de adenovirus diseminado en pacientes trasplantados en nuestro país,

no existiendo tampoco reportes de esta presentación en población pediátrica.

En el año 1953, Rowe y colaboradores aislaron un nuevo agente citopático de muestras de adenoides humanas, debido a este primer aislamiento se le da su nombre actual al adenovirus⁽¹⁻³⁾. Se trata de virus causantes de enfermedad febril, fundamentalmente en niños. Comúnmente se asocia a síndromes respiratorios altos, pudiendo causar también neumonía. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, aunque en ocasiones puede ser fatal, principalmente en inmunodeprimidos, y en mucha menor frecuencia en niños y adultos sanos^(1,3-5).

En el contexto actual de pandemia por Sars-Cov-2, la coinfección de este virus con otros virus respiratorios es baja (3,2%-22,4%), y lo es aún más para el caso puntual de adenovirus, del que solo existen algunos reportes de casos de asociación⁽⁶⁻⁸⁾

Los adenovirus son capaces de establecer infección latente en los linfocitos de varios órganos, en los cuales se pueden hallar pequeñas cantidades de ADN en ausencia de síntomas⁽⁹⁻¹¹⁾. Los reservorios y los mecanismos de infección persistente por adenovirus aún no están bien definidos^(12,13). El principal mecanismo de defensa del organismo es la inmunidad mediada por células, por lo que la infección fatal es más común en aquellos con defectos en la misma^(1,11).

En el paciente trasplantado de órganos sólidos la infección por adenovirus puede ser adquirida de novo, o

por reactivación de infección latente propia o del órgano trasplantado. Dentro de los pacientes trasplantados de órganos sólidos, los receptores de trasplante hepático son los de mayor incidencia de infección por este microorganismo. La infección es más frecuente en los primeros meses postrasplante y si se presenta una infección temprana en el paciente trasplantado hace pensar en reactivación de la infección o transmisión donante-receptor⁽¹⁶⁾. En el paciente TH, la incidencia de infección por este virus es del 3,5%-38%, ocurriendo viremias autolimitadas durante el primer año de trasplante en hasta 7,2%⁽¹¹⁾. En el primer caso se presenta alejado (5 años), en el segundo a los 4 meses de su TH, encontrándose con inmunosupresión estable ambos pacientes, por lo que el planteo en primer lugar es que haya sido una infección *de novo* por este microorganismo.

Las manifestaciones clínicas en la infección por adenovirus en pacientes trasplantados de órganos sólidos tienen un amplio rango clínico, desde infección asintomática a infección diseminada severa con gran impacto en la morbilidad, mortalidad y sobrevida del trasplante⁽¹⁷⁾. Las manifestaciones clínicas dependen del sitio de infección y del tipo de órgano trasplantado, en el trasplante hepático adenovirus suele afectar aparato gastrointestinal, respiratorio y urinario, la hepatitis es una de las principales manifestaciones^(4,18). En ambos pacientes se presentó con un compromiso agresivo, multisistémico diseminado que abarcó el sistema digestivo y respiratorio principalmente, junto a esto en el primer caso además asoció a compromiso de otras serosas que planteamos secundario a la misma causa.

Los métodos diagnósticos para detectar la infección por adenovirus son el cultivo viral, detección directa de antígenos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la histopatología (siendo ésta el *gold standard* para el diagnóstico)⁽¹⁹⁻²¹⁾. La amplificación mediante PCR ha suplantado en gran medida al cultivo viral y los otros métodos diagnósticos, pudiendo realizar el estudio sobre muestras de sangre, secreciones respiratorias, tejidos, materia fecal y líquido cefalorraquídeo^(18,22-24). Esto se aplica particularmente en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles y factores predisponentes para presentar esta enfermedad, características ambas que nuestros pacientes presentaban.

En los casos reportados no fue posible la obtención de una muestra anatomopatológica, ni biología molecular de materia fecal. Sin embargo, se obtuvo un resultado de PCR positivo de muestra respiratoria, así como una alta CV en sangre, en pacientes además con sintomatología digestiva y susceptibles de estas presentaciones. Se destaca el rol de la PCR en sangre para el diagnóstico de enfermedad diseminada en contextos donde no se cuenta con la histopatología como pilar diagnóstico⁽²¹⁾.

En cuanto al tratamiento, la principal y primera medida a tomar son los cuidados de soporte y, principalmente, el descenso de la inmunosupresión. Pensamos que esto último fue lo que cambió la evolución en el segundo paciente, ya que se hizo de manera muy precoz, estando bien documentado que la mejora del estado inmunológico, principalmente el celular, es la vía de resolución de la viremia⁽¹⁸⁾. Las drogas antivirales aprobadas para el tratamiento de la enfermedad por adenovirus son el cidofovir y el brincidofovir^(19,25-28). Si bien no está aprobado el ganciclovir para el tratamiento de adenovirus, dado que existe poca evidencia clínica de su utilidad, se cuenta con reportes de actividad *in vitro* para este microorganismo. Por este motivo y ante la ausencia en Uruguay de las drogas de elección, en ambos pacientes se optó por indicar el ganciclovir asociado al descenso de la inmunosupresión.

La duración del tratamiento antiviral en pacientes que tienen buena evolución debe ser indicada hasta la resolución de los síntomas y tener documentadas tres CV negativas de muestras obtenidas en la localización original de donde se aisló primariamente^(24,27,28). Siendo difícil en muchas ocasiones atribuir la resolución de la enfermedad solo a la adición del antiviral versus la reducción de la inmunosupresión o la combinación de ambas medidas^(19,25).

Finalmente, y para concluir destacamos la importancia primero, de contar con un protocolo estandarizado de estudio para esta población. Que incluye sistemáticamente, la realización de LBA precoz para aquellos pacientes que se presenten con infiltrado pulmonar en los estudios de imagen. Con envío de muestras para estudio bacteriológico, micológico con galactomanano e IFD para *P. jirovecii*, micobacterias (directo, cultivo y biología molecular), y estudio mediante PCR múltiple de panel respiratorio.

El otro elemento de importancia a destacar es el de pensar en la enfermedad por adenovirus diseminado en pacientes trasplantados que asocian compromiso respiratorio y digestivo, asociado o no a compromiso de otros parénquimas. Para el segundo paciente la experiencia anterior, sumada al protocolo de estudio estandarizado nos permitió una sospecha precoz y adecuación de nuestras estrategias terapéuticas, con el descenso de la inmunosupresión como piedra fundamental en países donde no contamos con antivirales que actúen plenamente sobre este virus.

Abstract

Human adenoviruses still constitute a challenge in the clinical practice. These are DNA viruses that are widely disseminated among the population and often cause self-limiting diseases in children. However, it may result in a severe disseminated disease with high mor-

bi-mortality rates in immunocompromised patients, in particular transplant recipients of hematopoietic cells and solid organs. The study shares the first national report for disseminated adenovirus disease, presenting two clinical cases of hepatic transplant recipients who developed severe disseminated adenovirus disease. And conducting a literature review on the topic.

Resumo

Os adenovírus humanos continuam sendo um desafio na prática clínica; são vírus do tipo DNA, com ampla distribuição na população, causa frequente de doença autolimitada em crianças. Entretanto, em pacientes imunossuprimidos, principalmente receptores de transplante de células hematopoiéticas e órgãos sólidos, pode se tornar causa de doença disseminada grave, com alta morbimortalidade. Este é o primeiro relato nacional de doença de adenovírus disseminado, no qual são apresentados dois casos clínicos de pacientes transplantados de fígado que desenvolvem doença de adenovírus disseminada grave. Realizou-se também revisão da literatura sobre o assunto.

Referencias bibliográficas

- Stephenson K, Rhee E, Barouch D. Adenoviruses. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier, 2020:1908-15.e3
- Robinson C, Singh G, Lee J, Dehghan S, Rajaiya J, Liu E, et al. Molecular evolution of human adenoviruses. *Sci Rep* 2013; 3:1812. doi: 10.1038/srep01812.
- Huang G, Xu W. Recent advance in new types of human adenovirus. *Bing Du Xue Bao* 2013; 29(3):342-8.
- Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3):441-62. doi: 10.1128/CMR.00116-13.
- Nanmoku K, Ishikawa N, Kurosawa A, Shimizu T, Kimura T, Miki A, et al. Clinical characteristics and outcomes of adenovirus infection of the urinary tract after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016; 18(2):234-9. doi: 10.1111/tid.12519.
- Li Z, Chen Z, Chen L, Zhan Y, Li S, Cheng J, et al. Coinfection with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens in patients with COVID-19 in Guangzhou, China. *J Med Virol* 2020; 92(11):2381-3. doi: 10.1002/jmv.26073.
- Motta J, Gómez C. Adenovirus and novel coronavirus (SARS-Cov2) coinfection: a case report. *IDCases* 2020; 22:e00936. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00936.
- Nowak M, Sordillo E, Gitman M, Paniz Mondolfi A. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol* 2020; 92(10):1699-700. doi: 10.1002/jmv.25953.
- Munoz F, Piedra P, Demmler G. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5):1194-200. doi: 10.1086/514978.
- Berk A. Adenoviridae: the viruses and their replication. En: Fields B, Knipe D, Howley P, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1704-31.
- Hoffman J. Adenovirus infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14(6):625-33. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283324e1b.
- Nanmoku K, Ishikawa N, Kurosawa A, Shimizu T, Kimura T, Miki A, et al. Clinical characteristics and outcomes of adenovirus infection of the urinary tract after renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016 Apr;18(2):234-9. doi: 10.1111/tid.12519.
- Kosulin K, Geiger E, Vécsei A, Huber W, Rauch M, Brenner E, et al Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(4):381.e1-e8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.013.
- Michaels M, Green M, Wald E, Starzl T. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165(1):170-4. doi: 10.1093/infdis/165.1.170.
- de Mezerville M, Tellier R, Richardson S, Hébert D, Doyle J, Allen U. Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: a hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9):815-8. doi: 10.1097/01.inf.0000233542.48267.fd.
- Pinchoff R, Kaufman S, Magid M, Erdman D, Gondolesi G, Mendelson M, et al. Adenovirus infection in pediatric small bowel transplantation recipients. *Transplantation* 2003; 76(1):183-9. doi: 10.1097/01.TP.0000072808.93060.0F.
- Gu J, Su Q, Zuo T, Chen Y. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. *Infection* 2021; 49(1):1-13. doi: 10.1007/s15010-020-01484-7.
- Florescu D, Schaeferman J. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9):e13527. doi: 10.1111/ctr.13527.
- Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett* 2019; 593(24):3571-82. doi: 10.1002/1873-3468.13576.
- Bonot S, Ogorzaly L, El Moulaj B, Zorzi W, Cauchie H. Detection of small amounts of human adenoviruses in stools: comparison of a new immuno real-time PCR assay with classical tools. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(12):O1010-6. doi: 10.1111/1469-0691.12768.
- Song E, Wang H, Salamon D, Jaggi P, Leber A. Performance characteristics of FilmArray Respiratory Panel v1.7 for detection of adenovirus in a large cohort of pediatric nasopharyngeal samples: one test may not fit all. *J Clin Microbiol* 2016; 54(6):1479-86. doi: 10.1128/JCM.00143-16.
- Watcharananan S, Avery R, Ingsathit A, Malatham K, Chantrata W, Mavichak V, et al. Adenovirus disease after kidney transplantation: course of infection and outcome in relation to blood viral load and immune recovery. *Am J Transplant* 2011; 11(6):1308-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03479.x.
- Gniadek T, Forman M, Martin I, Arav-Boger R, Valsamakis A. The effect of a genetic variant on quantitative real-time PCR in a case of disseminated adenovirus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 89(1):40-3. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2017.05.013.

24. Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F, Buzyn A, Abachin E, Blanche S, et al. Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(1):45-52. doi: 10.1086/380450.
25. Guerra Sánchez C, Lorica C, Arheart K, Perez M, Tekin A, Gonzalez I. Virologic response with 2 different cidofovir dosing regimens for preemptive treatment of adenovirus DNAemia in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2018:e13231. doi: 10.1111/ptr.13231.
26. Lankester A, Heemskerk B, Claas E, Schilham M, Beersma M, Bredius R, et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38(11):1521-5. doi: 10.1086/420817.
27. López S, Michaels M, Green M. Adenovirus infection in pediatric transplant recipients: are effective antiviral agents coming our way? *Curr Opin Organ Transplant* 2018; 23(4):395-9. doi: 10.1097/MOT.0000000000000542.
28. Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(8):583-8. doi: 10.1007/s10096-004-1165-x.

Contribución de autores

Jimena Prieto, ORCID 0000-0002-8103-1989. Participó en la concepción, ejecución, discusión y redacción del artículo científico.
Martin López, ORCID 0000-0002-9609-8887. Participó en la la ejecución, la discusión y redacción del artículo científico.
Alejandro Noda, ORCID 0000-0003-1058-0208. Participó en la la ejecución, la discusión y redacción del artículo científico.
Julio Medina, ORCID 0000-0001-9761-6829. Participó en la discusión y redacción del artículo.