

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA  
DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN  
POR VIRUS EPSTEIN BARR**

**FRANCÍ BETZAIDA LEMUS DUARTE**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de**

**Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

**Abril 2016**





# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HACE CONSTAR QUE:**

La Doctora: Francí Betzaida Lemus Duarte

Carné Universitario No.: 100022882

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR"**

Que fue asesorado: Dr. Roger Arturo Gil Cordon

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2016.

Guatemala, 14 de marzo de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes, MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



Guatemala, 26 de septiembre de 2014

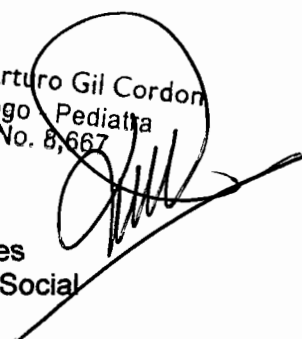
Doctora  
**Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez**  
Coordinadora Docente de la Maestría de  
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

**Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: "**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR**". Pertenece a la doctora Franci Betzaida Lemus Duarte; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

*Sin otro particular, de usted deferentemente.*

Dr. Roger Arturo Gil Cordon  
Infectólogo Pediatra  
Col. No. 8,667  
**Dr. Roger Arturo Gil Cordon**  
Asesor de Tesis  
Departamento de Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social





Guatemala, 26 de septiembre de 2014

Doctora  
**Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez**  
Coordinadora Docente de la Maestría de  
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

**Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR”**. Perteneciente a la doctora Francí Betzaida Lemus Duarte; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

  
**Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana**  
Revisor de Tesis  
Departamento de Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Dr. Oscar F. Castañeda O.**  
**MEDICO Y CIRUJANO**  
**Col. No. 6488**

MSL





## ÍNDICE

Índice de Tablas .....	i
Resumen.....	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	4
2.1. Epstein Barr Virus.....	4
2.1.1. Definición .....	4
2.1.2. Estructura del Epstein Bar.....	4
2.1.3. Epidemiología .....	5
2.1.4. Clínica .....	6
2.1.5. Cuadro clínico.....	6
2.1.6. Patogénesis .....	7
2.1.7. Replicación .....	8
2.1.8. Susceptibilidad .....	9
2.1.9. Infección primaria .....	9
2.1.10. Infección previa .....	9
2.1.11. Reactivación .....	9
2.1.12. Latencia.....	9
2.1.12.1. Forma de Latencia tipo I.....	10
2.1.12.2. Forma de Latencia tipo II.....	10
2.1.12.3. Forma de Latencia tipo III.....	10
2.1.13. Infección crónica por Virus Epstein Barr .....	10
2.1.14. Paraclínica .....	11
2.1.15. Diagnóstico de laboratorio .....	11
2.1.16. Tratamiento .....	14
2.1.17. Complicaciones .....	15
2.1.18. Patologías y síndromes asociados a infección por virus Epstein Barr.....	15
2.1.18.1. Colestasis.....	15
2.1.18.2. Púrpura trombocitopénica.....	16
2.1.18.3. Rotura espontanea de bazo.....	16
2.1.18.4. Síndrome Hemofagocítico.....	17
2.1.18.5. Síndrome de Fatiga Crónica.....	18

2.1.18.6. Miocarditis .....	20
2.1.18.7. Linfoma de Burkitt.....	21
2.1.18.8. Linfoma de Hodgkin .....	22
2.1.18.9. Hepatitis .....	23
2.1.18.10. Anemia Hemolítica .....	24
2.1.18.11. Síndrome de Gianotti Crosti .....	24
2.1.18.12. Síndrome de Guillain Barré .....	25
2.1.18.13. Mielitis transversa .....	26
2.1.18.14. Artritis reactiva.....	28
III. OBJETIVOS .....	29
3.1. General .....	29
3.2 Específicos .....	29
IV. MATERIAL Y METODOS .....	30
4.1. Tipo y diseño de investigación .....	30
4.2. Unidad de análisis.....	30
4.2.1. Unidad primaria de análisis .....	30
4.2.2. Unidad de Análisis .....	30
4.2.3. Unidad de investigación .....	30
4.3. Población y muestra .....	30
4.3.1. Población o universo .....	30
4.3.2. Marco muestral .....	30
4.3.3. Muestra .....	31
4.4. Selección de los sujetos a estudios .....	31
4.4.1. Criterios de inclusión .....	31
4.4.2. Criterios de exclusión .....	31
4.5. Definición y operacionalización de variables .....	32
4.5.1. Diagrama de variables .....	32
4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en recolección de datos .....	33
4.6.1. Técnica .....	33
4.6.2. Procedimientos.....	33
4.6.3. Instrumento.....	33
4.7. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	34

4.7.1. Plan de procesamiento.....	34
4.7.2. Plan de análisis.....	34
4.8. Alcances y Límites de la investigación.....	35
4.8.1. Alcances.....	35
4.8.2. Límites.....	35
4.9. Ética de investigación.....	35
V. RESULTADOS.....	36
VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	40
6.1. Conclusiones.....	44
6.2. Recomendaciones.....	45
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	46
VIII. ANEXOS.....	49



## ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla No. 1 .....	36
• Tabla No. 2 .....	36
• Tabla No. 3 .....	37
• Tabla No. 4 .....	38
• Tabla No. 5 .....	39
• Tabla No. 6 .....	39



## RESUMEN

**OBJETIVO:** Establecer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes menores de 12 años que presentan infección por Virus Epstein Barr atendidos en consulta externa de infectología pediátrica en el departamento de pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. **METODOLOGIA:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, corte transversal, durante periodo de enero 2013 a junio 2014, con un total 88 pacientes con infección por el virus Epstein Barr, del Departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades, de las cuales se recopilaron los datos mediante una hoja de recolección con datos del expediente clínico. **RESULTADOS:** De 88 pacientes con infección por el virus Epstein Barr, la mayoría lo representa el grupo entre 0 y 4 años de edad, siendo un 70.46 % (62 casos), le sigue el grupo de 5 a 9 años con un 27.27%. El mayor porcentaje lo representa el sexo masculino con 61.36% siendo así 54 casos. De las características clínicas y/o laboratorio, el 50% presentaron adenopatías cervicales. La presencia de fiebre mayor de 3 días, sigue como segunda característica con un 11.70% (11 casos), luego la presencia de faringitis con un 8.51% (8 casos). **CONCLUSIONES:** El virus Epstein Barr humano presenta un cuadro clínico clásico con adenopatías cervicales, fiebre y faringitis, parte de la triada de mononucleosis infecciosa. El grupo de mayor riesgo de infección son los niños menores de 5 años de edad siendo un 70.46 % (62 casos), le sigue el grupo de 5 a 9 años con un 27.27%. La prevalencia de infección por EBV fue de 11 por cada 1000 pacientes atendidos.





## I. INTRODUCCIÓN

El virus Epstein Barr (EBV) es un Herpes virus humano tipo 4, linfotrópico, en cuyas células establece su infección latente. Se ha demostrado que este virus es el principal responsable de la mononucleosis Infecciosa, enfermedad de la infancia y de la adolescencia. Además, puede producir ciertas formas de cáncer, como el Carcinoma de Nasofaringe Indiferenciado, el Linfoma de Burkitt Endémico, o linfomas de células B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas. El virus es transmitido mediante saliva infectada y alcanza las células epiteliales de la orofaringe en donde se replica con producción de viriones y lisis celular. Las células B son infectadas a su paso por la orofaringe o el epitelio del espacio postnasal.

Las infecciones por el virus Epstein Barr son una de las causas más importantes de morbilidad en pediatría, sobretodo en menores de 5 años, y se caracteriza por su capacidad para producir infecciones latentes, pues el genoma viral persiste e inmortaliza a linfocitos B. Más del 90% de la población mundial es portadora de VEB y, aunque etiológicamente se ha asociado con un vasto número de enfermedades, en la gran mayoría de las personas se establece una infección latente durante toda la vida. La primoinfección por estos virus ocurre en diferentes edades de la vida, dependiendo del grado de desarrollo de cada país, en las sociedades en vías de desarrollo o subdesarrolladas como lo es el nuestro, la infección ocurre en los primeros años de vida, mientras que las comunidades socioeconómicamente más elevadas, permanecen sin infectarse hasta la adolescencia. El virus Epstein Barr está asociado a un 90% con Mononucleosis infecciosa, que es lo clásico de este tipo de virus, pero este virus es capaz de afectar de formas atípicas, ya que se asocia a síndromes y a complicaciones que pueden conllevar al paciente pediátrico a la muerte.

El virus Epstein Barr fue descubierto originalmente durante estudios acerca del linfoma de Burkitt, en África, y solo más tarde se le asoció con la mononucleosis infecciosa. En la década de 1950 Burkitt, un cirujano inglés, trabajaba en África describió la existencia de linfomas en niños, con compromiso mandibular, y envió muestras de tejidos a Barr y a Epstein quienes, por microscopía electrónica, visualizaron un virus "herpes-like" en los tumores. Es un virus ADN, cuyo único hospedero conocido es el hombre. Miembro de la familia de los herpesviridae; se caracterizan por su capacidad de persistir en latencia e inducir inclusiones intranucleares en las células que infectan, como los linfocitos. (1) La

infección es de distribución mundial. Su prevalencia es elevada, observándose que 90-95% de adultos tienen anticuerpos frente a este virus. En EEUU 50% de los niños menores de 5 años tienen anticuerpos específicos. Las manifestaciones clínicas, según estadísticas extranjeras son: dolor de garganta 82%, cefalea 51%, mialgias 20%, adenomegalia 94%, faringitis 84%, fiebre 76%. (2) Éstas son las clásicas; pero el VEB está vinculado a síndromes que son complejos sintomáticos, con elevación de anticuerpos heterófilos y anticuerpos específicos EBV, entre los cuales: síndrome de Reyé, síndrome de Guillain Barré, síndrome de Fatiga crónica, enfermedad de Kawasaki, rash inducido por penicilinas, eritema nudoso, eritema multiforme, Vasculitis, nefritis intersticial. (3) Excepcionalmente la Mononucleosis infecciosa por VEB es fatal siendo las causas de muerte: rotura esplénica, complicaciones neurológicas, neumonitis, obstrucción de las vías respiratorias altas, falla hepática, miocarditis y otras, ocurriendo preferentemente en pacientes inmunodeprimidos. Un estudio de Human Pathology, de linfomas extraganglionares de cabeza y cuello por VEB; en el que figura Guatemala, describe que su frecuencia creciente sugiere una predisposición racial, sobretodo en los descendientes mayas. (4)

En cuanto al diagnóstico, se realiza en pacientes quienes presentan adenopatías, fiebre, odinofagia y faringitis, para ello es necesario comprobar niveles de anticuerpos IgM específicos (primoinfección) o bien un aumento en los títulos previos de IgG de Cápside viral que significa infección activa. Hoy en día, debido a la poca especificidad de la prueba de anticuerpos heterófilos, el diagnóstico de infección por el EBV se basa en técnicas serológicas. Cuando la infección es primaria aguda, la muestra sérica contiene tanto IgG como IgM contra el antígeno de la cápside viral (VCA). Pueden estar presentes también anticuerpos contra el denominado antígeno precoz del EBV, pero la mayoría no tienen anticuerpos detectables anti EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) o bien existen títulos apenas detectables. Si la sintomatología se relaciona con una infección persistente o una reactivación viral, el patrón serológico generalmente observado es IgG anti ACV en altos títulos, con IgM anti ACV negativa y anti EBNA positivo. Los anticuerpos IgG anti VCA y anti EBNA persisten de por vida e identifican a portadores crónicos. (5) El Virus Epstein Barr puede manifestarse de una forma diferente a lo que conocemos como mononucleosis infecciosa que se presenta con fiebre, adenopatías y faringitis principalmente como: síndrome de fatiga crónica, anemia hemolítica, encefalitis, púrpura trombocitopénica, Guillain Barré, y otras más que se describen en antecedentes, con ello ayudar de forma oportuna en su diagnóstico y tratamiento, tomando en cuenta que las complicaciones a la larga pueden

conllevar a la muerte, pues se describe mortalidad global en un 0,1 % , y la rotura espontánea del bazo, una de sus complicaciones más graves con una mortalidad del 30% de los casos, ocurriendo debido a la dificultad de su diagnóstico. (6) En el Departamento de Pediatría de Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, en la especialidad de infectología pediátrica, en consulta externa para el año 2010, se tuvo un total de 87 nuevos casos de infecciones por Epstein Barr, y un total de 281 de reconsultas, en pacientes menores de 5 años y para el 2011; 74 nuevos casos y 273 reconsultas. (7) Estos datos nos muestra la magnitud del problema que origina dicho agente patógeno en nuestra población pediátrica, aunque no hay datos de los que ingresan al hospital.

En Guatemala no hay estudios publicados sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos que cursan con infección por el virus Epstein Barr, por lo que se efectuó la caracterización tanto epidemiológica como clínica del paciente pediátrico menor de 12 años, atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del Departamento de Pediatría en el Hospital General de Enfermedades, con infección por virus Epstein Barr, determinando los riesgos relacionados al mismo, y así poder tomar acciones necesarias tanto del manejo del paciente como en la prevención de la adquisición de la enfermedad, el estudio se realizó de enero del 2013 a junio del año 2014, se utilizó una hoja de recolección de datos para obtener la información de los expedientes clínicos. Se obtuvo un total de 84 pacientes con infección por VEB, diagnosticados a través de la positividad de anticuerpos de tipo IgM e IgG contra cápside viral del virus Epstein Barr en el laboratorio del lugar de estudio, de los cuales un 70.24% son menores de 5 años y un 61.90% pertenecen al sexo masculino, de las características clínicas, las adenopatías cervicales son la mayormente presentadas con 47.78% del total. El mayor porcentaje proceden de la ciudad capital con un 58.33% (49 casos) y los anticuerpos contra cápside viral de tipo IgM e IgG, un 49.17% presentó IgM positivo, que en total son 59 casos, y positividad al anticuerpo IgG 50.83% (61 casos).

Este estudio fue particularmente diseñado para aportar información acerca del comportamiento clínico-epidemiológico del virus Epstein Barr en Guatemala, especialmente en la población que cubre el Seguro Social, en el Hospital General de Enfermedades, departamento de Pediatría, en niños menores de 12 años atendidos en consulta externa de infectología pediátrica, con diagnóstico de infección por virus Epstein Bar.



## II. ANTECEDENTES

### 2.1. Epstein Barr Virus

#### 2.1.1. Definición

El virus Epstein Barr (VEB) pertenece a la familia Herpesviridae siendo DNA. Comparte con los otros virus de esta familia las características de ser un virus persistente y de ocasionar infección latente. Tiene tropismo por los linfocitos B y las células del epitelio oral. Se replica en el sistema linforreticular y provoca una intensa respuesta inmune. La infección latente ocurre en los linfocitos B. Otro foco potencial de infección por VEB es el tracto genital. Puede reactivarse en períodos de inmunodepresión.

#### 2.1.2. Estructura del VEB

El genoma del VEB está constituido por una molécula de ADN bicatenario de una longitud aproximada de 172 kb que codifica aproximadamente unas 100 proteínas. La molécula de ADN está flanqueada en ambos extremos por un número variable de repeticiones terminales, cada una de ellas de una longitud aproximada de 500 pb. La recombinación entre estas repeticiones terminales origina la formación de una molécula extracromosómica cerrada covalentemente o episoma, que es la estructura que el virus adopta en el núcleo de las células infectadas de forma latente. El número de repeticiones que queda en cada episoma tras la unión de los extremos se utiliza como marcador de clonalidad. Fue el cuarto herpes virus descrito. Da lugar a la Mononucleosis Infecciosa ó enfermedad del beso, es uno de los virus más frecuentes y ha sido asociado a varios tipos de tumores incluyendo el Carcinoma de Nasofaringe Indiferenciado (CNI), el Linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y Linfomas de células B en pacientes con inmunodeficiencias. En los últimos años, se ha propuesto el virus de Epstein-Barr como el causante del Síndrome de Fatiga Crónica. Son 2 virus íntimamente relacionados (EBV-1 y -2) no pueden ser distinguidos serológicamente, altamente distribuidos, B-Linfotrópicos, su transmisión es más frecuente vía salival, los viriones infectan inicialmente las células epiteliales de la faringe y las parótidas y vía sanguínea los linfocitos T. El virus, consiste en una cadena helicoidal de DNA doble encapsulada rodeada de una cápside icosaédrica de 164 cápsomeros, envuelto por una cubierta glicoproteica.

El término de mononucleosis infecciosa (MI) fue introducido en 1920 cuando se describió un síndrome caracterizado por fiebre, linfadenomegalias, fatiga y linfocitosis en 6 pacientes. Pero recién en 1968 Henle demostró que el VEB era el agente etiológico de la

mononucleosis infecciosa asociado con la presencia de anticuerpos heterófilos. La Mononucleosis Infecciosa es un síndrome causado en el 90% de los casos por el Virus de Epstein Barr. Este virus también se asocia a ciertas neoplasias como linfoma de Burkitt africano, carcinoma de nasofaringe indiferenciado y enfermedades linfoproliferativas. Datos epidemiológicos y serológicos sugieren la asociación entre VEB y enfermedad de Hodgkin, aunque la exacta contribución del virus al desarrollo de este tumor no es conocida. Está en investigación el rol que pueda jugar el VEB como cofactor en la patogénesis del cáncer de cuello uterino.

### 2.1.3. Epidemiología

La infección por VEB es de distribución mundial. Su prevalencia es elevada, habiéndose observado que 95% de adultos tienen anticuerpos frente a este virus. La infección por VEB se adquiere en edades tempranas. En EEUU 50% de los niños menores de 5 años tienen anticuerpos específicos. Algo similar se observó en San Pablo donde alrededor de 80% de los menores de 12 años tienen anticuerpos contra el VEB. En general la infección es subclínica en la infancia temprana. La Mononucleosis Infecciosa clínicamente manifiesta se observa preferentemente de adolescentes y adultos jóvenes (edad promedio 15 a 25 años) por lo que el SMN por este virus se observa con mayor frecuencia en aquellas poblaciones con mejor estado socio-económico en quienes la exposición primaria al virus se demora hasta la segunda década de la vida. La escasa incidencia de Mononucleosis Infecciosa en los negros quizá se relacione con la infección primaria más precoz con el VEB.

El grado de contagiosidad es escaso. Se transmite en forma directa, de la persona infectada (sintomática o no) a la susceptible, por contacto íntimo, a través de la saliva, por lo que la enfermedad se conoce como "enfermedad del beso" o "enfermedad de los enamorados". Después de la infección aguda el virus puede persistir hasta 18 meses en la faringe y posteriormente reaparecer en forma intermitente, eliminándose por la saliva, constituyendo el reservorio primario para la transmisión. El virus fue recogido de la saliva de 20 a 33% de portadores sanos y de 90% de inmunocomprometidos. Lo antedicho permite comprender que solo 6% de los casos de Mononucleosis Infecciosa refieren haber tenido contacto previo con otro enfermo de Mononucleosis Infecciosa. También puede propagarse por sangre o trasplantes y al parecer por contacto sexual, al haberse encontrado el virus en la mucosa y las secreciones genitales. El VEB es candidato a integrar la lista de ETS. El riesgo de infección perinatal parece ser muy poco, aunque se han descrito anomalías placentarias y

miocarditis fetal en los productos de abortos de mujeres que cursaron una Mononucleosis Infecciosa durante el embarazo.

#### 2.1.4. Clínica

El período de incubación es de 30 a 45 días. Le sigue el período prodrómico que dura de 7 a 14 días y está caracterizado por astenia, mialgia y cefalea. Posteriormente se asiste al período de estado, que suele ser de comienzo insidioso, pero en algunos casos se inicia en forma brusca con fiebre alta, escalofríos, sudores, malestar general, cefalea, mialgias, edema periorbitario, anorexia, malestar abdominal y odinofagia, siendo este último el motivo de consulta más frecuente. La faringitis reviste las características descritas para MI. Las amígdalas están aumentadas de tamaño y pueden observarse petequias en la unión del paladar duro con el blando. Si bien la erupción cutánea propiamente viral se describe solo en 5% de los casos, es muy frecuente la erupción maculo papular pruriginosa (90%) en aquellos que recibieron aminopenicilinas.

El virus es transmitido mediante saliva infectada, a menudo a partir de adultos asintomáticos y suele ocurrir cuando se besan. Con contactos menos íntimos, el contagio es menor. En algún caso se ha producido la transmisión del virus por transfusiones y transplantes de médula. Los estudios epidemiológicos indican que más del 90% de individuos asintomáticos seropositivos son portadores del virus en sus secreciones orales. Una característica particular del VEB es su asociación con procesos neoplásicos. Los principales focos de infección son las mucosas de boca, ojos, vías respiratorias, genitales y ano. El contagio se produce sobre todo por contacto sexual, también se dan caso de transmisión materno-fetal, la transfusión sanguínea y contacto con semen. El periodo de incubación (sin síntomas) suele durar entre 7 y 14 días. (2)

#### 2.1.5. Cuadro Clínico

La tríada clásica:

- Fiebre (93%), que puede ser persistente: 10-14 días.
- Faringitis (82%), faringe eritematosa con exudado puntáceo, gris y muy dolorosa, es el síntoma más frecuente de consulta.
- Adenopatías (95%) cervicales posteriores, occipitales (más frecuentes), retroauriculares de características inflamatorias dolorosas a la presión y no adheridas.

Otros síntomas: Fatiga, pérdida del apetito, astenia, dolores musculares, y la hepatoesplenomegalia. De forma variable en cada persona aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal, exantema, color amarillo en la piel, dolor de cabeza, ojos llorosos, dificultad para respirar, edema periorbitario, enantema palatino, palpitaciones y, a veces, un exantema en la piel, generalmente en brazos y tórax, especialmente si el cuadro se trata con penicilina (aunque el exantema no está relacionado generalmente con alergia a penicilina). La rotura esplénica se sospechará frente a dolor en hipocondrio izquierdo, masa palpable en hipocondrio izquierdo, omalgia izquierda que aumenta en la inspiración (signo de Kher), elevación leve de las transaminasas. (3)

El virus se produce en todo el mundo, y la mayoría de de las personas se infectan con este virus en algún momento de sus vidas. En los Estados Unidos, hasta el 95% de los adultos entre 35 y 40 años de edad han sido infectados. Los niños se vuelven susceptibles a VEB tan pronto como la protección de anticuerpos maternos (presente al nacer) desaparece. Muchos niños se infectan con este virus y estas infecciones generalmente no causan síntomas o no se distinguen de las otras enfermedades leves y breves de la infancia. En los Estados Unidos y en otros países desarrollados, muchas personas no están infectadas con este virus en sus años de infancia. Cuando la infección con EBV ocurre durante la adolescencia o la edad adulta, causa mononucleosis infecciosa 35% a 50% del tiempo. (8)

#### 2.1.6. Patogénesis

Los virus infectan el epitelio de la orofaringe y de las glándulas salivares y se replican en estas células. Las células B son infectadas al contacto con estas células epiteliales, mientras que los linfocitos de las criptas tonsilares son infectados directamente. Seguidamente el virus se disemina a través del torrente circulatorio. El virus contiene en su envoltura una proteína, la gp350 que se une al receptor celular CD21. La mayoría de los anticuerpos producidos por las células B durante la infección van dirigidas contra esta proteína. En el momento de la fase aguda de la enfermedad los linfocitos T y las células NK proliferan en grandes cantidades observándose un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo. En este momento, una de cada 100 células B en la sangre periférica están infectadas por el virus mientras que la fase de convalecencia sólo lo está 1 por millón.

En el control de la mononucleosis infecciosa la inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral. Durante la fase inicial, las células T, las células asesinas naturales (NK) y algunas células T citotóxicas inespecíficas son importantes para controlar la proliferación de las células B infectadas. En este momento se observa un aumento del interferon. En una



segunda fase se generan células citotóxicas específicas que reconocen los antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr y otras proteínas de membrana y que son capaces de destruir las células infectadas. Si la inmunidad por células T está comprometida puede producirse la proliferación de células B con lo que la enfermedad puede pasar a ser un linfoma, si bien este no es más que un paso de los muchos que se requieren para alcanzar la malignidad. Son raras las ocasiones en que una infección por virus de Epstein-Barr alcanza el grado de linfoma de Burkitt o de carcinoma nasofaríngeo. (9)

#### 2.1.7. Replicación

El rango de huéspedes del virus es limitado. In vitro el cultivo del virus ha sido descrito principalmente en linfocitos B y células epiteliales nasofaríngeas humanas. El virus generalmente no produce un efecto citopático en las células infectadas. Luego de la infección por VEB los linfocitos que contienen el genoma del VEB son capaces de un crecimiento continuo in vitro: transformación o inmortalización. Se ha confirmado al VEB como un virus oncogénico, debido a la detección de antígenos virales por IF dentro del núcleo de células transformadas, o por hibridación del ADN celular con ADN del VEB purificado. Los receptores para el VEB se pueden demostrar en linfocitos B y en las células epiteliales nasofaríngeas humanas. Los receptores para el VEB están presentes también en una pequeña cantidad en los linfocitos no B no T. El receptor del linfocito B es el antígeno CD21 o CR21 que puede unirse al VEB y al componente C3d del complemento. La partícula viral se absorbe por su glicoproteína de envoltura gp350/300 a los mencionados receptores; fusionándose la envoltura viral y la membrana plasmática externa de la célula, penetrando la nucleocápside dentro del citoplasma. Luego de la decapsidación el complejo nucleoprotéico es transportado al núcleo donde va a comenzar la síntesis viral. La falta de expresión del receptor CD21 en las células epiteliales hace pensar que un receptor de alternativa es responsable de la infección de las mismas. (10)

#### 2.1.8. Susceptibilidad

Si los anticuerpos contra el antígeno cápside viral no se detectan, el paciente es susceptible a la infección por EBV.

#### 2.1.9. Infección primaria

La primoinfección se indica si el anticuerpo IgM contra el antígeno de la cápside viral está presente y para el anti EBV antígeno nuclear, o EBNA, está ausente. Un nivel elevado o alto de anticuerpos IgG para el antígeno de la cápside viral y de anticuerpos EBNA negativo

después de al menos 4 semanas de la enfermedad también es muy sugestivo de infección primaria. Además, el 80% de los pacientes con infección activa por VEB puede producir anticuerpos contra el antígeno precoz.

#### 2.1.10. Infección previa

Si los anticuerpos tanto para el antígeno de la cápside viral y EBNA están presentes, entonces indica infección pasada (de 4 a 6 meses o años antes). Dado que el 95% de los adultos han sido infectados con este virus, la mayoría de los adultos se muestran anticuerpos a este virus a partir de años de infección anterior. Los niveles de anticuerpos altos o elevados pueden estar presente por años y no son diagnósticos de infección reciente.

#### 2.1.11. Reactivación

En la presencia de anticuerpos a EBNA, una elevación de anticuerpos contra el antígeno precoz sugiere reactivación. Sin embargo, cuando el anticuerpo EBV para la prueba de antígeno precoz está presente, éste no indica automáticamente que un paciente con la condición médica actual está causado por el VEB. Un número de personas sanas, sin síntomas tienen anticuerpos contra el antígeno VEB a principios de año después de su infección inicial por EBV. Muchas veces se produce la reactivación subclínica.

#### 2.1.12. Latencia

Para comprender el papel patogénico que puede tener el VEB en el desarrollo de algunas neoplasias es importante conocer que después de la infección primaria, el VEB nunca es erradicado completamente del organismo, permaneciendo presente en una pequeña población de linfocitos B en una situación de relativa inactividad conocida como infección latente. En el individuo normal existen clones de linfocitos T citotóxicos (CTL) que reconocen de forma específica a las células B infectadas de forma latente por el VEB siendo esta respuesta T fundamental para el mantenimiento de la vigilancia inmune frente al virus. Una de las características del VEB es su capacidad de transformar in vitro los linfocitos B estableciendo las llamadas líneas celulares linfoblastoides. De los muchos genes codificados por el virus sólo 11 se expresan en estas líneas celulares infectadas de forma latente. Se trata de seis antígenos nucleares denominados EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP, tres antígenos de membrana llamados LMP-1, -2A y -2B y dos ARNs de pequeño tamaño que se localizan en el núcleo en un elevado número (106- 107 copias por célula) y que se conocen como EBER 1 y EBER 2 (EBERs). Las diferencias existentes entre los genes que codifican

las proteínas nucleares EBNA-2 y EBNA-3A, -3B y -3C distinguen dos tipos diferentes del VEB denominados VEB-1 y VEB-2 que se diferencian en la mayor capacidad para transformar los linfocitos B in vitro del VEB tipo 1.

#### 2.1.12.1. Forma de latencia I

Se observa en el linfoma Burkitt (LB) y en los linfocitos B infectados que circulan en la sangre periférica. En esta forma de infección la expresión del genoma viral queda limitada a los EBERs y a la proteína EBNA-1 cuya función es indispensable para mantener el episoma pero que carece de capacidad inmunógena. Este patrón tan restringido de expresión génica permitiría a las células infectadas escapar a la vigilancia inmune por CTL, favoreciendo así la persistencia de la infección latente.

#### 2.1.12.2. Forma de latencia tipo II

Se asocia fundamentalmente a neoplasias. En esta forma se expresan las proteínas EBNA-1 y LMP-1, LMP-2A y 2B y los EBERs. Es la que caracteriza a la enfermedad de Hodgkin (EH) y al carcinoma nasofaríngeo (CNF).

Dependiendo de los genes expresados en la célula huésped, se han descrito tres formas diferentes de latencia del VEB, que se observan en las distintas líneas celulares y en las diversas patologías asociadas al VEB.

#### 2.1.12.3. Forma de latencia tipo III

Es la que caracteriza a las líneas linfoblastoides y se observa también en la mononucleosis infecciosa y en la gran mayoría de los trastornos linfoproliferativos B asociados a inmunodeficiencia. La inmunosupresión actuaría permitiendo que los linfocitos B infectados expresen todas las proteínas asociadas a la infección latente sin que sean reconocidos y eliminados por los CTL. (11)

#### 2.1.13. Infección crónica por VEB

Pruebas de laboratorio confiables para la infección por VEB activa y continua es muy rara en los pacientes que han estado enfermos por más de 4 meses. Cuando la enfermedad dura más de 6 meses, debe ser investigado para ver si otras causas de enfermedad crónica o síndrome de fatiga crónica están presentes.

#### 2.1.14. Paraclínica

La manifestación hematológica principal es el aumento del número de linfocitos circulantes, absoluto ( $> 4.500/\text{mm}^3$ ) y relativo ( $> 50\%$ ), lo que ocurre en 70% de casos. Los linfocitos alcanzan su nivel más elevado entre la 2ª y 3ª semana, por lo que un recuento precoz puede no manifestar la alteración. Los linfocitos atípicos son sugestivos de Mononucleosis Infecciosa (MNI), aunque no patognomónicos, ya que también se observan en los síndromes mononucleosidos de otras etiologías. Son de mayor tamaño que los linfocitos maduros de sangre periférica, con citoplasma vacuolado y basófilo; sus núcleos suelen ser segmentados y excéntricos. La cantidad de linfocitos atípicos es variable, en algunos enfermos es mínima o nula, mientras que en otros llega a 90%. En más de la mitad de los pacientes hay neutropenia relativa y absoluta con leve desviación a la izquierda. Ocasionalmente se ha documentado granulocitopenia con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas que desarrollan mononucleosis infecciosa aguda pueden tener respuestas serológicas atípicas: falta de anticuerpos anti-VCA y anti EA, pero lo más importante es el no desarrollo de anti-EBNA. La detección de DNA VEB en suero por PCR es el criterio diagnóstico de infección aguda por VEB en estos casos. Diagnóstico serológico de infección por VEB muy pronunciada. La trombocitopenia leve o moderada puede estar presente hasta en 50% de casos, aunque raramente es pronunciada. En la mayoría de los enfermos se observan alteraciones en el funcional y enzimograma hepático: signos de colestasis intrahepática y niveles aumentados de las enzimas hepatocelulares (GOT, GPT y LDH) en 2 o 3 veces lo normal, sin alcanzar los altos valores observados en las hepatitis virales ( $< 500\text{UI}$ ). Es frecuente detectar la existencia de crioglobulinas.

#### 2.1.15. Diagnóstico de Laboratorio

Puede hacerse por 2 técnicas: 1) indirecta: respuesta serológica y 2) directa: demostración del virus, sus antígenos o DNA viral. La detección de anticuerpos heterófilos es la prueba fundamental para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa. Los anticuerpos heterófilos reaccionan con antígenos de superficie de eritrocitos de carnero a los que aglutina, o de buey a los que lisa. La prueba clásica es la de Paul Bunnell, que consiste en enfrentar suero del enfermo con glóbulos rojos de carnero, resultando positiva en alrededor de 90% de los casos de MNI, en algún momento de la enfermedad. Esta prueba puede ser falsamente positiva en el caso de otras enfermedades como hepatitis viral, leucemia, linfoma, enfermedad del suero, por lo que es necesario complementarla con la absorción previa del suero con células de riñón de cobayo (Paul Bunnell-Davidsohn, PBD). Un título superior a

1:56 de esta prueba se considera diagnóstico de MNI. En 10% de enfermos no se detectan anticuerpos heterófilos. Las causas de la falsa negatividad son: edad (niños pequeños), extracción precoz de la muestra (repetirla), falta de sensibilidad de la técnica (la sensibilidad aumenta usando hematíes de caballo). Los anticuerpos heterófilos persisten en niveles decrecientes alrededor de 9 meses después de la fase aguda.

En la actualidad se han introducido en el mercado métodos sensibles y específicos para la demostración de anticuerpos heterófilos como el de aglutinación en porta (Monospot), considerándose positivos los títulos mayores de 1:2. La correlación entre los resultados obtenidos con ambas técnicas es relativamente buena, aunque la sensibilidad de los métodos comerciales es ligeramente superior a la del método clásico en tubo de ensayo. En ocasiones se han comunicado resultados falsos positivos con la prueba Monospot en paciente con linfoma o hepatitis, pero la frecuencia es muy baja. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas que desarrollan mononucleosis infecciosa aguda pueden tener respuestas serológicas atípicas: falta de anticuerpos anti-VCA y anti EA, pero lo más importante es el no desarrollo de anti-EBNA. La detección de DNA VEB en suero por PCR es el criterio diagnóstico de infección aguda por VEB en estos casos.

<b>Exámenes de laboratorio</b>	<b>Etap aguda</b>	<b>Convalecencia</b>
anticuerpos heterófilos	+	+
anticuerpos IgM anti-VCA	+	-
anticuerpos IgG anti-VCA	+	+
anticuerpos anti-EA	+	-
anticuerpos anti-EBNA	-	+
DNA VEB (PCR) en suero	+	-
antígeno VEB en células B y tejidos (inmunohistoquímica e inmunofluorescencia)	+	-

Existen varios anticuerpos que pueden ser útiles:

Anticuerpos heterófilos (anticuerpos, la mayoría de tipo IgM, contra antígenos de ovinos, bovinos, caprinos, camélidos y equinos): Son anticuerpos, por lo general, precoces, sensibles y específicos de la mononucleosis por VEB. Están presentes en el 90 % de los adultos con mononucleosis por VEB. Pero están ausentes en el 50 % de los niños con

mononucleosis por VEB. Pueden aparecer tardíamente en el curso de la infección por VEB. Ocasionalmente pueden aparecer falsos positivos en casos de hepatitis, infección primaria por HIV o linfomas. Su positividad no requiere confirmación con pruebas específicas. Aparecen en la infección aguda.

#### Anti-VCA (anticuerpo de fase lítica contra la Cápside Viral)

- IgM anti-VCA: Aparecen en más del 90-100 % de los pacientes con mononucleosis por VEB, de reciente inicio. Se observan valores de IgM por IF mayores a 5. Solo en un 10 % de los casos se observan valores mayores a 5 luego de 4 meses.
- Persiste por 3-4 meses (pero puede persistir, a veces, por años)
- Se observan valores de IgM por IF menores a 5, luego de 4 meses.
  - Puede no aparecer en la infección aguda
  - Puede ser positiva en casos de enfermos con infección por CMV.
- IgG anti-VCA: Aparece en casi todos los casos de mononucleosis por VEB. Persiste toda la vida.

Anti-EA (anticuerpo de fase lítica contra proteínas no estructurales de expresión temprana: early antigens):

#### IgG anti-EAd (nucleares y citoplasmáticos difusos):

- Se observa en el 70 % de los casos agudos de mononucleosis por VEB.
- Persiste por 3 meses, pero un 4-20 % puede durar más tiempo.
- Pueden ser positivos en los pacientes con Carcinoma Nasofaríngeo y negativos en la población general.

#### IgG anti-EAr (restringido al citoplasma):

- Aparecen en casos atípicos y luego del anterior, en la etapa de convalecencia.
- Aparece en pacientes con Linfoma de Burkitt, en altos niveles.

#### IgG Anti-EBNA (anticuerpo de fase latente contra proteínas del núcleo):

- Aparece en la etapa de convalecencia. Pero puede no aparecer nunca o volverse negativa en casos de inmunodepresión.

- Es característica su ausencia en la infección aguda.
- Por lo general, se usa solo una muestra de suero y no se repite en busca de seroconversión ya que es muy difícil detectarla. (12)

<b>Anticuerpos específicos para el VEB</b>				
<b>ANTICUERPO</b>	<b>APARICIÓN</b>	<b>PERSISTENCIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>UTILIDAD</b>
Anti-VCA IgM	Precozmente en fase aguda	6 meses	100%	Diagnostica primoinfección
Anti-VCA IgG	Precozmente en fase aguda (1 a 2 semanas)	Toda la vida	100%	Diagnostica infección aguda o pasada
Anti-EA	3 a 4 semanas	3 a 6 meses	70%	En enfermedad prolongada o grave
Anti-EBNA	6 a 12 semanas	Toda la vida	100%	(tardíos para diagnóstico precoz)

<b>Diagnóstico serológico según el perfil de anticuerpos específicos</b>				
	<b>VCA IgM</b>	<b>VCA IgG</b>	<b>EA IgG</b>	<b>EBNA IgG</b>
No infectado	-	-	-	-
Primoinfección	+	++	+	-
Infección latente	-	+	-	+
Reactivación	- ó +	+++	++	- ó +

La mononucleosis infecciosa cura espontáneamente en 3 a 4 semanas, dejando inmunidad. La convalecencia puede ser prolongada y caracterizada por astenia.

#### 2.1.16. Tratamiento

Es sintomático, aconsejándose reposo. No están indicados los corticoides salvo en casos de obstrucción de la vía aérea, trombocitopenia grave o anemia hemolítica.

Los antivíricos no han mostrado ser eficaces para mejorar el cuadro clínico, aunque in vitro el aciclovir inhibe la replicación viral. Tampoco están indicados los antibióticos. Debe evitarse el uso de aspirina pues se han reportado raros casos de síndrome de Reye. Por 3 o 4 semanas

y hasta que la esplenomegalia se resuelva, deben evitarse los ejercicios o traumatismos por el riesgo de la rotura del bazo.

#### 2.1.17. Complicaciones

Las complicaciones son poco habituales, entre las que están:

2.1.17.1. Hematológicas: anemia hemolítica con test de Coombs positivo, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica, crioglobulinemia

2.1.17.2 Neurológicas: síndrome de Guillan Barré, neuropatías periféricas, encefalitis, síndrome cerebeloso, mielitis transversa, parálisis facial, meningitis linfocitaria

2.1.17.3. Respiratorias: obstrucción de vía aérea alta, pleuritis, neumonía

2.1.17.4. Cardíacas: miocarditis, pericarditis

2.1.17.5. Oculares: uveítis, queratitis, coroiditis, retinopatía

2.1.17.6. Otras: rotura de bazo, monoartritis, síndrome urémico hemolítico. También la Mononucleosis Infecciosa crónica es posible pero rara. Puede ocurrir en una persona anteriormente sana y se define por la presencia de 3 hechos:

Enfermedad severa de más de 6 meses que se inicia como una infección primaria por VEB o que está asociada con un título elevado de anticuerpos de VEB

Evidencia histológica de enfermedad orgánica, tal como hipoplasia de médula ósea, neumonía, hepatitis, uveítis

Demostración de antígenos del VEB o DNA-VEB en los tejidos. (13)

#### 2.1.18. Patologías y síndromes asociados a infección por el virus Epstein Barr

Son numerosas las formas de presentación de este virus, entre las cuales se pueden mencionar:

##### 2.1.18.1. Colestasis

La colestasis como forma atípica de presentación de infección por virus Epstein Barr se define como, un proceso en el que existe una disminución del flujo biliar, debido a la alteración de la formación del mismo por el hepatocito o a la obstrucción de la vía excretora. Se produce una alteración de la función hepática y un aumento de la bilirrubina directa (> 2 mg/ dl o > 15-20 % de la bilirrubina total), junto con la sintomatología clásica de ictericia, acolia o hipocolia y coluria. Aunque es bien conocido que la afectación hepática en forma de leve, aumento de las transaminasas, es muy frecuente en la infección por VEB, síntomas sugerentes de colestasis como ictericia o prurito son raros y más característicos de la



población adulta. Hasta el momento se desconoce el mecanismo por el que el VEB produce colestasis, aunque se sabe que otros herpesvirus como el citomegalovirus infectan el epitelio del tracto biliar y los hepatocitos. No obstante, hay que considerar que la ictericia se puede deber con más frecuencia a anemia hemolítica secundaria a la producción de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios que a colestasis hepática, y en este sentido habrá que realizar un correcto diagnóstico diferencial. (14)

#### 2.1.18.2. Púrpura trombocitopénica

En la mayoría de los casos de púrpura trombocitopénica de mecanismo inmunológico, no puede ponerse en evidencia un factor etiológico; son las denominadas púrpuras trombocitopénicas idiopáticas. Pero en un número mayormente más reducido de enfermos, estas púrpuras pueden relacionarse con un trastorno inmunológico más amplio que son las enfermedades autoinmunes conocidas, o factores desencadenantes externos como las drogas, transfusiones sanguíneas o enfermedades infecciosas, considerándose en estos casos como púrpuras trombocitopénicas secundarias. Los pacientes portadores de Mononucleosis Infecciosa que como se ha descrito el virus Epstein Barr es el mayor representante de esta afección, han presentado manifestaciones clínicas y biológicas, así como sus complicaciones bien documentadas y en la que púrpura trombocitopénica sólo aparece en el 0.2 – 0.6% de los pacientes con este virus. (15)

#### 2.1.18.3. Rotura espontánea de bazo

Una complicación poco frecuente en la mononucleosis infecciosa. La rotura espontánea del bazo en la Mononucleosis Infecciosa es poco frecuente, pero de elevada gravedad si se retrasa el diagnóstico. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad habitualmente benigna, producida por el virus Epstein-Barr, y frecuente en jóvenes adultos, pero que puede presentar severas complicaciones como la rotura espontánea del bazo. Aunque la esplenomegalia se observa en la mitad de los casos de Mononucleosis Infecciosa, la rotura espontánea del bazo en el curso de la enfermedad aguda sólo representa el 0.1-0.5%, pero es la causa más frecuente de muerte (30%). El diagnóstico de rotura espontánea de bazo se ha de tener en consideración siempre que se haya confirmado el diagnóstico de mononucleosis infecciosa por serología, o se sospeche su diagnóstico, por la clínica y la presencia de linfocitos activados en sangre periférica y se asocie con un dolor abdominal de aparición brusca con o sin traumatismo previo. (16)

#### 2.1.18.4. Síndrome hemofagocítico

El Síndrome hemofagocítico (SH) o también llamado Síndrome de activación macrofágica o linfocitosis hemofagocítica, es una alteración reactiva del sistema fagocítico mononuclear, caracterizada por la proliferación generalizada y benigna de los histiocitos, con marcada hemofagocitosis en médula ósea, bazo y/o ganglios, que se clasifica dentro de las Histiocitosis tipo II. La fisiopatología está relacionada con una alteración de regulación del linfocito T, con excesiva producción de citoquinas. Los principales hechos clínicos son fiebre, hepatoesplenomegalia, exantema cutáneo, fenómenos neurológicos, citopenias, hipertrigliceridemia, ferritina elevada y coagulopatía. El diagnóstico se basa en el examen citológico de la médula ósea, ganglio o hígado, el que muestra histiocitos benignos fagocitando en forma activa las células hematopoyéticas. La forma adquirida o secundaria se asocia con enfermedades subyacentes tales como inmunodeficiencias, neoplasias hematológicas, infecciones y enfermedades autoinmunes. El manejo debe incluir una sospecha precoz de esta condición clínica y el tratamiento adecuado de la causa subyacente, ya que de esto dependerá la evolución. La mortalidad varía de 20 a 40%, cuando se asocia a infección y aumenta a casi un 100% cuando se asocia a otras causas, especialmente patologías malignas. (17)

#### Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico

- Fiebre > 38,5 °C >7 días
- Esplenomegalia ≥ 3 cm
- 2 de los siguientes trastornos hematológicos:

Anemia < 9 g/dl

Trombocitopenia < 100.000/ $\mu$ l.

Neutropenia < 1000/ $\mu$ l

- Hipertrigliceridemia > 2,0 mmol/L o > 3 DS sobre el nivel normal para la edad
- Hipofibrinogenemia < 1,5 g/L o < 3 DS bajo el nivel normal para la edad.
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o nódulos linfáticos

No evidencia de médula ósea hipoplásica o neoplasia maligna (este requisito no se aplica al SHF secundario).

Los trastornos hematológicos por VEB se describen como una complicación rara de la infección aguda, puede existir trombocitopenia 3,5%, anemia hemolítica en el 0,5-3% y neutropenia en el 7,5% de los casos, por lo que la pancitopenia es un signo de "alarma" que

nos obliga a descartar una inmunodeficiencia, un síndrome hemofagocítico o un proceso linfoproliferativo. El síndrome hemofagocítico es un trastorno de la inmunorregulación en el que de forma primaria o secundaria se desencadena una activación y proliferación no maligna, pero incontrolada de linfocitos T y macrófagos, que presentan una intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas, asociado a un estado de hipercitoquinemia responsable de la mayoría de los síntomas. El diagnóstico exige el cumplimiento de una serie de criterios ya descritos. Su fisiopatología sigue siendo un enigma, aunque se sospecha la existencia de un trastorno inmunológico, los hallazgos no son uniformes ni constantes, resultando aún más difícil su interpretación. Se ha encontrado supresión de la actividad "natural killer", respuesta alterada a mitógenos, hipogammaglobulinemia, con recuentos de linfocitos T, B, NK y monocitos normales. Lo más constante es la elevación sérica de citocinas y marcadores de activación linfocitaria.

El hallazgo del VEB en la mayoría de las lesiones ha motivado estudios orientados a demostrar su importancia en la patogénesis de las mismas. El VEB coloniza inicialmente el epitelio orofaríngeo, donde se replica y se disemina vehiculizado por los linfocitos B hasta que se produce una respuesta T citotóxica y de NK que, frena la proliferación de los linfocitos B infectados. En ellos, ocurre la infección latente, mecanismo adaptativo del VEB para burlar el sistema defensivo. En esta fase, el DNA está en forma episomal y sólo se transcriben 9 proteínas, 6 nucleares (EBNA) y 3 latentes de membrana (PLM) estando disminuida o ausente la expresión en la membrana del linfocito B aberrante de las HLA I y moléculas de adhesión LFA-1, ICAM-1, LFA-3, necesarias para el reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T citotóxicos. Además, estas proteínas de latencia, en especial la LMP1 poseen un gran poder oncogénico, ya que actúan favoreciendo la expresión de factores de transcripción como el NF-KB y oncogenes como el bcl-2 implicado en la expansión clonal y transformación maligna celular. (18)

#### 2.1.18.5. Síndrome de Fatiga Crónica

Para que un/a niño/a o adolescente sea diagnosticado con Encefalomiелitis Miálgica/Síndrome de fatiga Crónica (EM/SFC) con estos nuevos criterios, tiene que haber presencia de las siguientes condiciones:

Fatiga inexplicada, persistente o en brotes que dura al menos tres meses. La fatiga no es resultado de esfuerzo continuado, ni se alivia con descanso. La fatiga tiene que resultar en

una reducción sustancial de las actividades previas. La concurrente persistencia o recurrencia de síntomas de cada uno de los siguientes 5 grupos, durante al menos tres meses:

- Malestar post-esfuerzo, fatiga o empeoramiento de otros síntomas, con pérdida de vigor mental y/o físico, y una recuperación que se retrasa más de 24 horas.
- Sueño no-reparador, deterioro de la cantidad o del ritmo del sueño, hipersomnio diurno, insomnio nocturno y/o cambio de sueño entre día/noche.
- Dolor generalizado o migratorio, que puede localizarse en los músculos, las articulaciones (sin signos de inflamación), el abdomen, el pecho, los ojos (o sensibilidad a la luz) o un incremento de la severidad del dolor de cabeza, o náuseas o vómitos.
- Dos o más manifestaciones neurocognitivas, incluyendo deterioro de la memoria a corto plazo, dificultades para concentrarse o enfocar, dificultades para encontrar palabras o cifras, ausencia de la mente, lentitud de pensamientos, dificultades para comprender información y expresar pensamientos, dificultades educativas.
- Al menos un síntoma de dos de las siguientes tres subcategorías:
  - Manifestaciones autonómicas, incluyendo hipotensión mediada neuralmente, hipotensión postural, taquicardia ortostática postural, palpitaciones, mareos, falta de aire, deterioro de equilibrio.
  - Manifestaciones neuroendocrinas, incluyendo sensación de fiebre, extremidades frías, baja temperatura corporal, sudoraciones, intolerancia a frío o calor, cambio del apetito o peso. Los síntomas empeoran con el estrés.
  - Manifestaciones inmunes, incluyendo recurrentes síntomas estilo gripe, dolor de garganta, fiebres y sudoraciones, nódulos linfáticos sensibles, nuevas sensibilidades a alimentos, medicinas, olores o químicos. (19)

Desde 1999, un equipo dirigido por Andrew Lloyd, Profesor en la Universidad de Nueva Gales del Sur (UNSW), ha rastreado a largo plazo el estado de salud de individuos infectados con el virus de Epstein-Barr (EBV) y otros virus. Su meta es descubrir si el síndrome de fatiga post-infección que puede afectar a 100.000 personas en el caso de Australia, es causado por la persistencia del EBV, un sistema inmunológico debilitado, vulnerabilidad psicológica, o alguna combinación de estos factores. La mononucleosis se produce por el virus de Epstein-Barr (EBV), transmitido por medio de la saliva. Sus síntomas

agudos incluyen fiebre, dolor de garganta, cansancio, e inflamación de las glándulas linfáticas. La mayoría de los pacientes se recupera en el transcurso de varias semanas, pero una de cada diez personas jóvenes sufrirá síntomas prolongados marcados por la fatiga. Cuando estos síntomas persisten en grado incapacitante durante seis meses o más, la enfermedad puede diagnosticarse como el Síndrome de Fatiga Crónica (CFS). Los investigadores siguieron el curso de la enfermedad en 39 personas diagnosticadas con la mononucleosis aguda. Ocho pacientes desarrollaron el "síndrome de fatiga post-infección" con duración de seis meses o más, mientras que las 31 personas restantes se recuperaron sin dificultad. Los estudios detallados de la actividad del virus de Epstein-Barr en la sangre, y la respuesta inmunológica contra el virus, se llevaron a cabo con las muestras de sangre tomadas de cada individuo durante 12 meses. El equipo de la investigación, que comprende a científicos de la Universidad de Nueva Gales del Sur, la Universidad de Sydney y el Instituto de Investigaciones Médicas de Queensland, planea probar su hipótesis sobre la lesión cerebral haciendo pruebas neurológicas en los participantes del estudio. (20)

#### 2.1.18.6. Miocarditis

Se considera miocarditis al proceso inflamatorio del corazón que afecta a parte o totalidad de elementos que lo componen (miocitos, intersticio, elementos vasculares o pericardio). Se han descubierto causas infecciosas como virus, bacterias, rickettsias, protozoos y metazoos y causas no infecciosas que pueden ocasionar daño al miocardio. Es muy infrecuente la afección del miocardio en el curso de una infección por virus de Epstein Barr, pero cuando se produce lo más característico es su electrocardiograma, con la aparición de anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T. Para el diagnóstico de miocarditis es necesaria la realización de biopsia endomiocárdica que demuestre la existencia de necrosis miocítica con infiltrado inflamatorio, pero dicha técnica es invasiva y no exenta de riesgos. Los anticuerpos antimiosina administrados por vía intravenosa se ubican selectivamente en miocitos necróticos que han perdido la integridad de su sarcolema y vierten la miosina al medio extracelular. Si previamente los anticuerpos antimiosina se marcan con Indio-111, se pueden descubrir zonas necróticas en el miocardio de forma no invasiva. La gammagrafía cardiaca con anticuerpos antimiosina es casi siempre positiva cuando la biopsia endomiocárdica es positiva y cuando la gammagrafía es negativa casi nunca aparecen lesiones necróticas en la biopsia endomiocárdica. En procesos experimentales a partir del tercer día de inoculación del virus, se aprecia captación de anticuerpos antimiosina en el

miocardio y es a partir del día catorce cuando la captación es mayor, produciéndose posteriormente descenso progresivo en su detección. (21)

#### 2.1.18.7. Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt o leucemia de células de Burkitt es una rara forma de cáncer del sistema linfático—asociado principalmente a linfocitos B—que afecta predominantemente a gente joven, descrita más frecuentemente en África central, aunque también lo ha sido en otras áreas del mundo. La forma vista en África parece estar asociada con la infección del virus de Epstein Barr, aunque el mecanismo patogénico es desconocido. El epónimo proviene del cirujano Denis Parsons Burkitt quien, trabajando en el África ecuatorial, describió la enfermedad en 1956. El linfoma de Burkitt resulta de una característica translocación cromosómica que afecta al gen Myc. Una translocación cromosómica significa que el cromosoma se ha roto, lo que permite su unión con otras partes cromosómicas. En el linfoma de Burkitt afecta al cromosoma 8 (locus del gen Myc), lo que cambia el patrón de expresión del gen Myc alterando su función natural de control en el crecimiento y proliferación celular. La variante más frecuente produce una traslocación del cromosoma 8 al 14- t(8;14) (q24;q32) mientras que otras variantes incluyen traslocaciones a otros cromosomas t(2;8)(p12;q24) and t(8;22) (q24;q11). Se ha identificado también una traslocación mucho menos frecuente entre tres cromosomas, t (8; 14; 18). El linfoma de Burkitt se clasifica en tres variantes clínicas, la endémica, la esporádica y la asociada a la inmunodeficiencia.

- La variante endémica ocurre en el África ecuatorial, es la malignidad más frecuente entre niños de esa región del mundo. Los pequeños afectados con la enfermedad por lo general también tienen una infección crónica de malaria que se cree es la razón por la que se ha reducido la resistencia al virus del Epstein-Barr. La enfermedad tiende a afectar a la mandíbula y otros huesos faciales, el íleon distal, el ciego, los ovarios, el riñón y la mama femenina.
- La variante esporádica del linfoma de Burkitt o la no africana se localiza fuera de África. Las células tumorales tienen una apariencia similar a la del linfoma de Burkitt clásica o endémica e igualmente se cree que la inmunidad deficiente provee un punto de entrada para una infección con el virus de Epstein-Barr. Los linfomas no-Hodgkin, que incluyen al linfoma de Burkitt, constituyen entre el 30-50% de los linfomas de la

niñez. En comparación con la variante endémica, la quijada no se ve afectada, sino que es más común ver la región ileo-cecal más involucrada.

- Asociada a inmunodeficiencia, en especial por el VIH o por un trasplante o un paciente que esté recibiendo medicamentos inmunosupresores son los afectados. De hecho, el linfoma de Burkitt tiende a ser la primera manifestación del sida y es frecuente en países occidentales.

Morfológicamente es virtualmente imposible distinguir estas tres variantes clínicas. El linfoma de Burkitt asociado a la inmunodeficiencia puede verse con una apariencia más plasmática o con más pleomorfismo, aunque estas no son características específicas. El linfoma de Burkitt bajo el microscopio consiste en población monótona de capas celulares de tamaño medio con una gran actividad proliferativa y apoptótica. La apariencia se asemeja a una noche de estrellas, por razón de las inclusiones esparcidas de los macrófagos que han digerido las partes celulares muertas. Las células del tumor tienen un tamaño muy similar al de los histiocitos o células endoteliales, de modo que no son células muy grandes, sino de mediano tamaño. Las células tumorales tienen una pequeña cantidad de citoplasma que se tiñe basofílica. Los contornos celulares tienen la apariencia de ser cuadriláteras.

Las células B normales poseen genes para la cadena pesada y la cadena ligera de las inmunoglobulinas. Cada célula B tiene su configuración única de cadenas pesadas y livianas y que son únicas en cada célula individual. Sin embargo, como las células de Burkitt provienen de procesos proliferativos, cada célula tumoral de un paciente tiende a poseer genes idénticos de la cadena pesada. Por ello, cuando se analiza una electroforesis con sangre de un paciente con linfoma de Burkitt, aparece una banda clonal constituida por genes de la cadena pesada de la Ig que han migrado a una misma posición. Otras enfermedades infecciosas como la mononucleosis infecciosa carecen de esta banda clonal electroforética. (22)

#### 2.1.18.8. Linfoma de Hodgkin

Se caracteriza por la presencia de las células neoplásicas de Reed Stenberg y sus variantes, acompañadas de una gran población reactiva de células infiltrantes que constituyen más del 98% de la masa tumoral. El virus de Epstein Barr se ha considerado como posible factor etiológico en el desarrollo de esta neoplasia debido a que se detecta tanto ADN como ARN virales en las células tumorales de Reed Stenberg en el 40% al 100% de los casos. Se ha sugerido que este virus podría estar implicado en los mecanismos de transformación celular.

El papel del VEB en transformación maligna es soportado por el hecho que la proteína latente de membrana tipo 1 (LMP-1), codificada en el genoma viral, es expresada en las células Reed Stenberg y su expresión resulta en activación del factor de transcripción NFκB, expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, de marcadores de activación y moléculas de adhesión y secreción de citocinas, eventos que en conjunto promueven la persistencia del virus Epstein Barr mediante evasión de la apoptosis y de la respuesta de linfocitos T citotóxicos por parte de la célula tumoral infectada. La frecuencia de casos de linfoma de Hodgkin con células Reed Stenberg positivas para el VEB muestra una considerable variabilidad geográfica: 47% en casos norteamericanos, 50 y 45% en casos europeos, 54% en Argentina, 70% en México, 60% en Corea, 72% en Argelia, 96% en Perú, 40% en Costa Rica, 64.1% en Brasil y 100% en casos pediátricos de Honduras. Basados en la alta prevalencia de VEB en el linfoma de Hodgkin se puede subclassificar como virus Epstein Barr positivo o negativa dependiendo del subtipo histológico, de la edad en el momento del diagnóstico, del sexo y de la localización geográfica. Sin embargo, los estudios con relación a la importancia de la presencia del virus de Epstein Barr y el pronóstico en el linfoma de Hodgkin han sido controversiales ya que en algunos reportes se describe al VEB como un factor pronostico positivo, mientras que en otros no se encuentran asociación con una mejor respuesta de los pacientes al tratamiento. (23)

#### 2.1.18.9. Hepatitis

El mecanismo por el cual el virus Epstein-Barr produce hepatitis se mantiene incierto. Se cree que el virus infecta a células T (CD 8), las cuales perpetúan la activación de más células T y se acumulan en el hígado provocando inflamación en el parénquima hepático con el consiguiente aumento en las transaminasas. Cabe señalar que en la mononucleosis infecciosa es relativamente frecuente que se produzca elevación de las transaminasas en el curso de la enfermedad, aproximadamente en el 80% de los casos, mientras que la ictericia sólo se presenta en 5-6.6%. En pacientes sin ictericia las transaminasas disminuyen sus títulos a lo normal en alrededor de un mes, mientras que en los pacientes con hepatitis severa permanecen elevadas por más de un mes. La bilirrubina total se encuentra marcadamente elevada en los pacientes con hepatitis severa con picos promedio de (8.7-19.8 mg/dL) a los 17-29 días de inicio de la sintomatología. La ictericia tiende a desaparecer después de dos meses. En los pacientes con mononucleosis infecciosa sin ictericia el número de copias de DNA-VEB se mantiene indetectable después de un mes, en contraste con los que desarrollan hepatitis grave, donde persisten las copias detectables hasta después de dos meses. Se ha reportado en diversos estudios que una carga detectable de



DNA VEB, y una infección de los linfocitos T se encuentran en relación con la producción de hepatitis. No hay evidencia de que el VEB produzca hepatopatía crónica o cirrosis hepática, aunque sí puede presentarse hepatitis granulomatosa. Si se presenta hepatitis por VEB, cursa con ictericia intensa y excepcionalmente con hepatitis fulminante que puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es fundamentalmente sintomático. En cuanto a la hepatitis por Epstein-Barr, los glucocorticoides tienen la propiedad de disminuir la bilirrubinemia y las transaminasas séricas, favorecen la desaparición de la astenia pero no influyen sobre la regeneración hepatocitaria. La combinación de aciclovir con metilprednisolona no ha influido sobre la duración de los síntomas, ni en el pronóstico de la enfermedad. No hay tratamiento específico para la hepatitis por virus Epstein-Barr. (24)

#### 2.1.18.10. Anemia hemolítica

La anemia hemolítica autoinmune se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que se unen a antígenos de la membrana eritrocitaria provocando la destrucción de los glóbulos rojos y anemia. El diagnóstico se establece con la prueba de la antiglobulina directa o test de Coombs que revela la presencia de Ig G y/o complemento sobre la superficie eritrocitaria. De acuerdo a la etiología se clasifican en intracorpúsculares y extracorpúsculares, describiéndose al virus Epstein Barr como una de las causas de anemia hemolítica extracorpúscular. La asociación de anemia hemolítica secundario a infección por virus de Epstein Barr es rara, siendo el causante del 0.5% al 3% de las anemias hemolíticas, manifestación clínica durante la segunda o tercera semana de evolución de la enfermedad, desapareciendo entre los 30 y 60 días, con buena respuesta al tratamiento corticoideo. (25)

#### 2.1.18.11. Síndrome de Gianotti Crosti

Afecta a niños entre los 3 meses y los 15 años, si bien, la edad predominante se sitúa entre 1 y 6 años. Considerada como una enfermedad cutánea reactiva a una infección viral. Los virus más frecuentemente implicados en los países occidentales son el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr (75%). La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) a la que tanta importancia se le dio en épocas pasadas como causa principal de este síndrome cutáneo (denominado como "enfermedad" de Gianotti-Crosti si esta era la causa) ha quedado relegada como probable etiología en los países con alta incidencia por este virus. La erupción cutánea es muy típica y consiste, en presencia de un estado general normal, en la aparición de pápulas y, menos frecuentemente, pápulo-vesículas de color rosa pardo, rojas o, en algún caso, hemorrágicas, de localización simétrica en ambas mejillas y partes acras

de los miembros (fundamentalmente parte extensora). Pueden afectarse los glúteos, las palmas y plantas de pies y manos, y el tronco en casos generalizados. El prurito es posible, aunque no la norma. La presencia de hepatomegalia, adenopatías o, más rara vez, esplenomegalia está ligada a la infección por los virus más habituales. (26) La asociación de infección primaria por EBV y el síndrome de Gianotti Crosti ha sido diagnosticado únicamente por serología. Desde el punto de vista histológico, mediante la ayuda de hibridación in situ e inmunohistoquímica no se ha podido todavía detectar el virus. (27)

#### 2.1.18.12. Síndrome de Guillain Barré

El síndrome de Guillain-Barré o poliradiculoneuritis aguda es una enfermedad autoinmune desencadenada por una infección viral o bacteriana. Se caracteriza por una debilidad simétrica, rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance proximal, a veces llegando a afectar la musculatura bulbar respiratoria, y que cursa con pérdida de reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes. El LCR muestra una disociación albúmino-citológica, con aumento de proteínas y normalidad celular. Es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular aguda, con incidencia de 1,3 a 2 por 100.000, y su mortalidad alcanza el 5-15%. Infecciones precedentes: 2/3 de los casos han padecido una infección del tracto respiratorio o gastrointestinal 1-3 semanas antes. Los gérmenes causantes más frecuentes, que hay que investigar, son: *Campylobacter Jejuni* (26-41% de los casos), asociado especialmente a formas axonales y al síndrome de Miller-Fisher. Citomegalovirus (10-22 %), particularmente frecuente en niñas, y por supuesto el Virus de Epstein-Barr (10%). (28) Jacobs estudió el espectro de antecedentes infecciosos en este síndrome y encontró una mayor frecuencia de infección por *Campylobacter Jejuni*, Citomegalovirus, el virus de Epstein Barr y otros virus. Los síntomas iniciales consisten en sensación de “adormecimiento” y “alfilerazos” en los dedos de los pies y en las manos, y en ocasiones por dolor en la región lumbar baja o en las piernas, seguido de debilidad muscular que suele iniciarse en los miembros inferiores para después afectar otros territorios. Esta debilidad es a veces progresiva y puede afectar sucesivamente piernas, brazos, músculos respiratorios y pares craneales, todo lo cual configura el cuadro clínico de parálisis ascendente de Landry. Las pruebas de laboratorio son de poca ayuda al inicio del proceso. Después de la primera semana de aparición de los síntomas, el estudio del líquido ceforraquídeo (LCR) detecta típicamente elevación de las proteínas (mayor de 50 mL/dL), máxima entre la segunda y la cuarta semanas, con escasas células (menor de 10 células mononucleares/dL), lo que constituye la llamada “disociación albuminocitológica”. (29) Los

resultados son consistentes con la hipótesis de que el virus de Epstein-Barr podría ser un agente etiológico del síndrome de Guillain-Barré, pues está relacionado en un 10%.

#### 2.1.18.13. Mielitis transversa

La mielitis transversa (MT) es un trastorno neurológico causado por inflamación en un segmento de la médula espinal. El término mielitis se refiere a la inflamación de la médula; transversa simplemente describe la posición de la inflamación, a lo ancho de la médula espinal. Los ataques de inflamación pueden dañar o destruir la mielina, la sustancia grasa que cubre las fibras de las células nerviosas. Este daño produce cicatrices en el sistema nervioso que interrumpen las comunicaciones entre los nervios de la médula y el resto del cuerpo. La mielitis transversa se desarrolla a menudo después de infecciones virales entre ellas por Epstein-Barr. En casos de MT posteriores a infecciones, se cree que el sistema inmunológico, que normalmente protege al cuerpo contra organismos extraños, ataca por error al tejido propio del cuerpo, causando inflamación y, en algunos casos, daños a la mielina dentro de la médula espinal. Los síntomas de la MT incluyen una pérdida de la función de la médula durante varias horas a varias semanas. Lo que habitualmente comienza como el inicio repentino de dolor en la parte baja de la espalda, debilidad muscular o sensaciones anormales en los dedos de los pies y en los pies, puede progresar rápidamente hasta síntomas más graves, como parálisis, retención de orina y pérdida de control del intestino. Algunas personas se recuperan de la MT con problemas residuales menores o sin ellos; otras sufren alteraciones permanentes que afectan su capacidad de realizar tareas comunes de la vida diaria.

Usualmente se produce desmielinización en el nivel torácico, causando problemas con el movimiento de las piernas, el control del intestino y de la vejiga, que requieren señales de los segmentos inferiores de la médula espinal. La mielitis transversa sucede a cualquier edad, en ambos géneros y en todas las razas. No hay una predisposición familiar evidente. Se desconocen las causas exactas de la mielitis transversa. La inflamación que daña la médula espinal puede ser producida por infecciones virales, reacciones inmunológicas anormales o flujo sanguíneo insuficiente a través de los vasos sanguíneos de la médula espinal.

La mielitis transversa puede ser aguda (cuando se desarrolla durante horas a varios días) o subaguda (cuando se desarrolla durante 1 a 2 semanas). Surgen cuatro características clásicas de la mielitis transversa: 1. Debilidad de brazos y piernas, 2. Dolor 3. Alteración sensorial y 4. Disfunción de intestino y vejiga. La mayoría de los pacientes sufren debilidad

de diversos grados en las piernas; algunos también la sufren en los brazos. El avance de la enfermedad durante varias semanas a menudo lleva a la parálisis total de las piernas, requiriendo el uso de una silla de ruedas. El dolor es el síntoma primario de la mielitis transversa en casi la mitad de los pacientes. Puede localizarse en la parte baja de la espalda o puede consistir de sensaciones agudas y punzantes que se dispersan por las piernas o brazos, o alrededor del torso. Hasta un 80 por ciento de las personas con mielitis transversa informan zonas de aumento de la sensibilidad al tacto, de modo que la ropa o un leve contacto con un dedo causa una incomodidad o un dolor considerable (esta afección se llama alodinia). Muchos pacientes también sufren aumento de la sensibilidad a los cambios de temperatura, o al calor o fríos extremos. Se diagnostica haciendo una historia clínica y realizando un examen neurológico cuidadoso. Y por supuesto se debe descartar infección por virus Epstein Barr como agente etiológico.

El tratamiento como con muchos trastornos de la médula espinal, actualmente no existe una cura eficaz para las personas con mielitis transversa. Los tratamientos están destinados a manejar y a aliviar los síntomas, y dependen en gran medida de la gravedad del compromiso neurológico. La terapia generalmente comienza cuando el paciente sufre los primeros síntomas. Con frecuencia se indica terapia con corticosteroides durante las primeras semanas de la enfermedad para reducir la inflamación. Después de la terapia inicial, la parte más crítica del tratamiento de la MT consiste en mantener el cuerpo del paciente en funcionamiento mientras se espera la recuperación espontánea completa o parcial del sistema nervioso. Esto a veces puede requerir colocar al paciente en un respirador. Los pacientes con síntomas agudos, como parálisis, la mayoría de las veces reciben tratamiento en un hospital o centro de rehabilitación donde un equipo médico especializado puede prevenir o tratar problemas que afectan a los pacientes paralizados. Luego, si los pacientes comienzan a recuperar el control de las extremidades, se inicia la fisioterapia para ayudar a mejorar la fuerza muscular, la coordinación y el rango de movimiento.

La recuperación de la mielitis transversa comienza habitualmente dentro de las 2 a 12 semanas siguientes al inicio de los síntomas y puede continuar hasta por 2 años. Sin embargo, si no hay mejora dentro de los primeros 3 a 6 meses, es improbable que haya una recuperación importante. Aproximadamente un tercio de las personas afectadas por mielitis transversa experimentan una recuperación buena o completa de los síntomas. Otro tercio muestra una recuperación media y queda con deficiencias como marcha espástica, disfunción sensorial y urgencia urinaria prominente o incontinencia. El tercio restante no

muestra ninguna recuperación, usa silla de ruedas, quizás con una marcada dependencia de otras personas para las funciones básicas de la vida diaria. El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) apoya la investigación para aclarar el papel del sistema inmunológico en la MT y otras enfermedades o trastornos autoinmunes. (30)

#### 2.1.18.14. Artritis Reactiva

La artritis reactiva es una respuesta inflamatoria a una infección distante al sitio de inflamación, el virus Epstein-Barr evade la respuesta inmune por medio de su persistencia en células no linfoides en células epiteliales y aunque no se presente en las articulaciones inflamadas, se puede detectar antígeno de éste en las células sinoviales por medio de las técnicas de inmunofluorescencia o microscopía electrónica. (31)



### III. OBJETIVOS

#### 3.1. General:

3.1.1. Establecer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes menores de 12 años que presentan infección por Virus Epstein Barr atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del departamento de pediatría del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 01 de enero de 2013 al 30 de junio del 2014.

#### 3.2. Específicos:

3.2.1. Determinar la prevalencia del Virus Epstein Barr en pacientes menores de 12 años atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del departamento de pediatría.

3.2.2. Establecer edad, sexo y lugar de procedencia de la población a estudio.

3.2.3. Describir los hallazgos encontrados en estudios de gabinete.





## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Tipo y diseño de la investigación

Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal.

### 4.2. Unidad de análisis:

#### 4.2.1. Unidad primaria de muestreo:

Pacientes menores de 12 años atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de la zona 9 de esta capital.

#### 4.2.2. Unidad de análisis:

Datos clínicos, informes de laboratorio necesarios, valores obtenidos de anticuerpos IgM e IgG contra Cápside Viral cuantitativa, que serán registrados en el instrumento de recolección de datos.

#### 4.2.3. Unidad de información:

Total de casos de niños menores de 12 años diagnosticados con infección por Virus Epstein Barr en el Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que cumplan con los criterios de inclusión.

### 4.3. Población y muestra

#### 4.3.1. Población o universo:

Todos los pacientes menores de 12 años atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del departamento de pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en la zona 9 de esta capital; en el departamento de pediatría, en el período comprendido entre 01 de enero 2013 al 30 de junio de 2,014.

#### 4.3.2. Marco muestral

Constituido únicamente por niños y niñas menores de 12 años que asistieron a consulta externa de infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto

Guatemalteco de Seguridad Social en la zona 9 de esta capital; en el departamento de pediatría, en el período comprendido entre 01 de enero 2013 al 30 de junio de 2,014.

#### **4.3.3. Muestra**

No se realizó muestra, debido a que se trabajó con el total de pacientes menores de 12 años que presentaron positividad a IgM e IgG contra cápside viral cuantitativa contra virus Epstein Barr vistos ambulatoriamente, en el período comprendido entre 01 de enero 2013 al 30 de junio de 2,014, debido a la población esperada.

#### **4.4. Selección de los sujetos a estudio:**

##### **4.4.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos menores de 12 años
- Pacientes atendidos en consulta externa de infectología pediátrica con positividad a anticuerpos IgM e IgG contra cápside viral cuantitativa del Epstein Barr durante el tiempo comprendido del estudio

##### **4.4.2. Criterios de Exclusión:**

- Se excluyó del estudio todo paciente con diagnóstico de infección por Virus Epstein Barr que cuente con expediente médico incompleto, ausente o que por su estado de deterioro no proporcione la información requerida para la boleta de recolección de datos.

## 4.5. Definición y operacionalización de Variables

### 4.5.1 Diagrama de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Características clínicas por infección por Virus Epstein Barr	Es el conjunto de signos, síntomas que se presentan en los niños con infección por Virus Epstein Barr, incluyendo complicaciones.	Se incluyen en este grupo: signos y síntomas: adenopatías, fiebre, faringitis, anemia hemolítica, pancitopenia, trombocitopenia, ruptura espontanea de bazo, purpura trombocitopénica, Colestasis, sx Gianotti Crosti, sx Guillain Barre, hepatitis, miocarditis, encefalitis	Cualitativa Independiente	Nominal	Boleta de recolección de datos
Características epidemiológicas del paciente pediátrico con infección por Virus Epstein Barr	Es el conjunto de características epidemiológicas de los niños que presentan infección por Virus Epstein Barr	En este apartado se investigaron los siguientes datos: Edad, sexo, servicio de ingreso	Cualitativa Dependiente	Razón	Boleta de recolección de datos
Anticuerpos IgM e IgG contra cápside viral cuantitativa del virus Epstein Barr	Proteína producida por los linfocitos de la sangre como respuesta a la presencia de un antígeno en el organismo, en este estudio contra virus Epstein Barr	Resultado obtenido de muestra de sangre de paciente procesado por el laboratorio del hospital a estudio, registrado en el expediente médico del paciente, del virus Epstein Barr. IgM IgG	Cuantitativa Independiente	Razón	Boleta de recolección de datos
Exámenes de gabinete	Es el conjunto de estudios de apoyo (laboratorios, radiografías, etc.) que se realizan en pacientes con infección por VEB	Se incluyen en este apartado los hallazgos en: Radiografía, hematología, frote periférico, perfil hepático.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Prevalencia	Es el número de casos de una enfermedad o evento en una población y en un momento dado.	$P = \frac{\text{No. de casos con la enfermedad en momento dado}}{\text{Total de población en ese momento}}$	Cualitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.

## **4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos**

### **4.6.1. Técnica**

Se efectuó una revisión sistemática de pacientes con diagnóstico confirmado de Epstein Barr, a través de redacción de preguntas directas sobre manifestaciones clínicas y epidemiológicas por infección del Virus Epstein Barr y traslado de información de un documento a otro sobre resultados de laboratorio de confirmación de diagnóstico.

### **4.6.2. Procedimientos**

Evaluación y autorización del protocolo de investigación por comité de Investigación y Docencia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Hospital de Enfermedades del Departamento de pediatría.

Aval: Validación del tema de investigación por la coordinadora de investigación.

Aprobación del protocolo: Aprobación del protocolo realizado a través del primer año de residencia por coordinadora de la unidad de investigación del posgrado.

Validación del instrumento: aprobación de la mejor boleta de recolección de datos, para la obtención de datos.

Recolección de datos: luego de aprobado el instrumento para la recolección de datos, se clasificó al paciente menor de 12 años atendido en la consulta externa de Infectología Pediátrica y al ingresado a Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, departamento de Pediatría, mediante criterios de inclusión como candidato apto para el estudio.

Se obtuvo resultados de medición de anticuerpos IgM e IgG contra cápside viral cuantitativa del virus Epstein Barr del expediente clínico.

Se evaluó expediente clínico del paciente apto para el estudio en búsqueda de manifestaciones atípicas por virus Epstein Barr, para realizar evaluación clínica.

Se anotó en el instrumento de recolección los datos requeridos obtenidos en el expediente médico, los datos obtenidos del laboratorio clínico, y datos de laboratorio necesarios por manifestaciones atípicas del virus Epstein Barr.

Se llenó el instrumento de recolección de datos por el médico investigador de 8:00 a 12:00 horas.

#### **4.6.3. Instrumentos**

Instrumento de recolección de datos

- La boleta de recolección (ver Anexo) contiene los datos personales del paciente menor de 12 años, como nombre, edad y número de afiliación.
- Fecha de atención en consulta externa de infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades
- Tipo de Anticuerpo contra cápside viral del Virus Epstein Barr presente: IgM o IgG
- Valor cuantitativo de anticuerpo IgM y/o IgG contra cápside viral del virus Epstein Barr.

#### **4.7. Plan de procesamiento y análisis de datos**

##### **4.7.1. Plan de procesamiento**

Se efectuó una base de datos en Microsoft Excel 2010 sobre información del instrumento de recolección de datos, correspondiente a cada paciente menor de 12 años.

##### **4.7.2. Plan de Análisis**

Las variables establecidas fueron analizadas de forma descriptiva univariada, de la siguiente forma:

Reducción de datos: se simplificó la información de los resultados obtenidos, codificándolas con números en orden ascendente, de acuerdo a las fechas en que se capturaron los pacientes.

Disposición de datos: se ordenó la información de manera que se pueda destacar sus características específicas para ser presentadas en cuadros.

Síntesis y agrupamiento: se hizo en base a las categorías incluidas en el instrumento de recolección de información y a las nuevas categorías que se obtendrán del análisis inicial. Aplicación de estadística para estudios descriptivos con análisis por medio de porcentajes. El análisis de datos cuantitativos se efectuó mediante medidas de frecuencia, y de prevalencia de periodo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

#### **4.8. Alcances y límites de la investigación**

##### **4.8.1. Alcances**

Se contribuyó en el aporte de datos estadísticos a la institución.

##### **4.8.2. Límites**

Los resultados obtenidos corresponden únicamente al grupo de niños y niñas menores de 12 años con infección por virus Epstein Barr que fueron atendidos en consulta externa de Infectología Pediátrica del mismo hospital, sin embargo podrán servir de referencia para realización de proyectos similares en otras áreas de salud de Guatemala.

#### **4.9. Ética de investigación**

Según la clasificación es de categoría I (ningún riesgo), ya que comprende el registro de datos, no se efectuó ninguna intervención en el paciente estudiado, debido a que es un estudio de tipo descriptivo. Comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio, por ejemplo, encuestas, cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros documentos, que no invadan la intimidad de la persona.

## V. RESULTADOS

Tabla No. 1

Edad en años de pacientes con infección por Epstein Barr Virus

EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA	%
0 a 4	62	70.46
5 a 9	24	27.27
10 a <12	2	2.38
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No. 2

Distribución de pacientes por sexo con infección por virus Epstein Barr

SEXO	FRECUENCIA	%
Femenino	34	38.10
Masculino	54	61.90
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 3**

**Características clínicas/laboratorio del paciente con infección por Epstein Barr Virus**

<b>CARACTERÍSTICA CLÍNICA Y/O LABORATORIO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
Adenopatías	47	50.00
Fiebre > 3 días	11	11.70
Faringitis	8	8.51
Leucopenia	6	6.38
Cefaleas	6	6.38
Linfocitosis	5	5.32
Trombocitopenia	4	4.26
Anemia Hemolítica	2	2.13
Hepatomegalia	2	2.22
Esplenomegalia	2	2.22
Pancitopenia	1	1.06
<b>TOTAL</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos.



**Tabla No. 4**  
**Procedencia de pacientes con infección por EBV**

<b>LUGAR DE PROCEDENCIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
Ciudad capital	52	59.09
Escuintla	12	13.63
Villanueva	4	4.55
Villacanales	5	5.68
Chimaltenango	4	4.55
Amatitlán	3	3.40
San Miguel Petapa	1	1.14
Santa Rosa	2	2.27
Chiquimula	2	2.27
Cobán	1	1.14
El Progreso	1	1.14
Suchitepéquez	1	1.14
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**Tabla No. 5**

**Positividad de anticuerpos contra Virus Epstein Barr tipo IgM e IgG**

<b>TIPO DE ANTICUERPO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
IgM	63	49.22
IgG	65	50.78
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**Tabla No. 6**

**Prevalencia de infección por Epstein Barr Virus**

Total de pacientes con infección por Epstein Barr Virus	<b>88</b>
	<b>_____ X 1000 = 11</b>
Total de pacientes atendidos en periodo de estudio	<b>7830</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

## **VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

Se presenta cuadros estadísticos respecto a las características clínicas y epidemiológicas del paciente con infección por virus Epstein Barr, durante los meses de enero 2013 a junio 2014, de un total de 88 pacientes atendidos en consulta externa de infectología pediátrica del departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades.

En la tabla número uno se muestra el grupo etareo, evidenciando que la mayoría de pacientes con infección por virus Epstein Barr lo representa el grupo entre 0 y 4 años de edad, siendo un 70.46 % (62 casos), le sigue el grupo de 5 a 9 años con un 27.27% (24 casos), infiriendo así, que debido a su estado de inmunidad, y como está descrito, la infección por VEB ocurre en los primeros años de vida, sobre todo en menores de cinco años, considerando que la transmisión, probablemente sea desde la madre, y a ello se debe a que suceda en los primeros años de vida del niño, o por medio de fómites infectados, permitiendo que el virus ingrese al organismo donde se multiplica inicialmente en células de la mucosa nasofaríngea y glándulas salivales, que es donde se encuentra el Virus Epstein Barr de forma latente en orofaringe. Debido al rango que se tomó respecto a edad es grande, se realiza medidas de tendencia central, obteniendo la media, la cual fue de 32 meses, la mediana de 36 meses y la moda de 24 meses.

En la tabla número dos se representa la distribución por sexo de pacientes con infección por Epstein Barr que el mayor porcentaje lo representa el sexo masculino con 61.36% siendo así 54 casos, y el sexo femenino con 38.64% siendo 34 casos, se describe para caracterización epidemiológica, ya que la infección por EBV no tiene predominio de sexo, y en el periodo de estudio se mantuvo la misma tendencia donde el género masculino predomina, teniendo una relación hombre mujer de 1.6:1.

La tabla número tres en la cual se muestra las características clínicas y/o laboratorio de los pacientes en estudio, que evidencia que, de los 88 casos, 47 presentan adenopatías, las cuales son cervicales, representando 50 % del total de características presentadas, que como se describe en el marco teórico, el Virus Epstein Barr se replica en los linfocitos B, y permanece latente en estas células, y se manifiesta en el paciente principalmente como adenopatía cervical, que suele ser bilateral. Le sigue como segunda característica clínica la presencia de fiebre en el paciente, con duración mayor de 3 días, con un 11.70% (11 casos), luego se presenta por orden de frecuencia, la presencia de faringitis con un 8.51%

8.51% (8 casos). Como se puede observar las primeras 3 características más frecuentemente encontradas en el trabajo de campo, son parte de la triada clásica de la infección por Epstein Barr, que suele denominarse como mononucleosis infecciosa, en la que el virus se elimina espontáneamente y los síntomas desaparecen generalmente en el plazo de cuatro semanas. Luego le sigue la presencia de alteraciones en hemograma como leucopenia con 6 casos (6.38%), e igualmente 6 casos para la presencia de cefalea, síntoma que se incrementó durante los últimos 4 meses de estudio. Alteraciones hematológicas como linfocitosis y trombocitopenia siguen con 5 y 4 casos respectivamente, características importantes a considerar, ya que la trombocitopenia ha dado lugar a la presencia de púrpura, que han requerido incluso transfusión plaquetaria. Una característica clínica importante en el estudio es la presencia de esplenomegalia, con 2 casos (2.13%), aunque no es significativo el número, pero considero de importancia mencionar, ya que, si llegase a complicar el cuadro, se menciona la rotura esplénica como principal complicación la cual es grave. Esta descrito que, de las alteraciones de hemograma, la presencia de linfocitos atípicos predomina, pero para ello se necesita de frote periférico, estudio de laboratorio que no se solicita con frecuencia en el lugar de estudio, pero se observó un paciente con frote periférico con linfocitos atípicos.

En la tabla número cuatro se representa la procedencia de los pacientes a estudio, que el mayor porcentaje proceden de la ciudad capital con un 59.09% (52 casos) y le sigue el departamento de Escuintla con 13.63% (12 casos), probablemente por la cercanía al lugar de estudio, los pacientes de la Ciudad Capital son los que mayormente consultan. El resto son del interior del país.

En la tabla número cinco se muestra la positividad de los anticuerpos del Virus Epstein Barr de tipo IgM e IgG. Las diferentes etapas de una infección por EBV (aguda, reactivada, pasada) están caracterizadas por la aparición de diferentes anticuerpos (IgG e IgM en este estudio) frente a diferentes antígenos virales que en el presente estudio se utilizó contra la cápside viral del VEB. Se evidenció que, de los 88 casos, presentaron positividad a los anticuerpos IgM 49.22% (63 casos), y positividad al anticuerpo IgG 50.78% (65 casos, hubo desigualdad al momento de positividad, algunos presentaron positividad para IgM más no para IgG y viceversa. Se debe considerar que el IgM es positivo cuando tiene valor mayor a 10 OD e IgG mayor a 5 OD, con la técnica de ELISA que es la que se realizó en este estudio, contra la cápside viral. Las dimensionales OD,

significa Densidad Óptica, midiendo los anticuerpos tanto de forma cuantitativa como cualitativa, en este estudio se tomó de forma cuantitativa. La mayoría de pacientes, tal como se describe en cuanto a datos epidemiológicos por infección por EBV, que en países en desarrollo, como el nuestro, la primoinfección ocurre en edades tempranas, dada su vía de transmisión la cual es a través de la saliva, y que el 90% de población adulta es la portadora, pudiendo identificar la presencia de anticuerpos IgM como se está realizando en este estudio, que significa infección reciente o aguda, que al momento el 49.17% de los casos ha presentado positividad al mismo, aunque también puede significar reactivación aguda del virus, sobretodo con anticuerpo IgG positiva, y que se puede presentar aún en el portador del virus con estado inmunocompetente. Generalmente la infección cursa asintomática, y cuando se manifiesta clínicamente como infección aguda, se presenta principalmente como mononucleosis infecciosa, que se caracteriza por la triada de fiebre, adenopatías y faringitis, que son los síntomas predominantes presentados en los pacientes en el presente estudio, que se describe previamente en la tabla número tres. Tomando en cuenta que la duración de estas manifestaciones suele ser autolimitada, durante 2 a 4 semanas, aún sin tratamiento, ya que las recomendaciones de manejo son el reposo, abundantes líquidos durante la fiebre, tratamiento sintomático y en ocasiones antagonistas de la polimerasa viral como el Aciclovir, que se describe que no es efectivo para eliminación del virus, ya que permanece latente de por vida como infección crónica en los linfocitos B.

En la tabla número seis se muestra la prevalencia por infección por el virus Epstein Barr, encontrándose durante el periodo de estudio en la consulta externa de infectología pediátrica, un total de 7,830 pacientes atendidos, de los cuales se encontró a 88 pacientes con infección por Epstein Barr, teniendo así una prevalencia de 11 por cada 1000 pacientes, dato significativo, ya que no hay datos previos en hospital a estudio, y es a partir de este estudio que se podrá comparar y observar la evolución y comportamiento de este tipo de infección en pediatría, pues se conoce bien que en países desarrollados como EEUU la prevalencia en niños menores de 5 años es de 50%, pero como se describe en estudio, normalmente este tipo de infección es subclínica, y los que llegan a consultar es la minoría, y por lo tanto se logra captar a pocos como en el presente estudio.

En la consulta externa de infectología se les da seguimiento con cuantificación de anticuerpos tanto IgM e IgG, hasta su mejoría clínica y descenso de los niveles antes de dar caso concluido, y la importancia se debe a que pueden presentarse reactivaciones del virus a lo largo de la vida del paciente, sobretodo en la edad pediátrica, por su estado inmunológico inmaduro, llevándolo a complicaciones que pueden ser graves como la rotura esplénica, e incluso se asocia con la aparición de enfermedades oncogénicas como linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo.

Considero importante mencionar que, de los 88 pacientes encontrados con infección por el virus Epstein Barr, se les dio tratamiento con antagonista de la polimerasa viral, que fue Aciclovir, a 46 pacientes, con una pauta de 10 días a dosis de 80 mg por kilogramo de peso por vía oral, con las condicionantes de anticuerpo contra la cápside viral IgM positivo y con características clínicas de infección por Epstein Barr.

## 6.1. CONCLUSIONES

6.1.1. El virus Epstein Barr humano presenta un cuadro clínico clásico con adenopatías cervicales, presentándose en el 50% de los casos (47 casos), fiebre con 11.7% y faringitis con un 8.5% que forman parte de la triada de mononucleosis infecciosa.

6.1.2. El grupo con mayor frecuencia con infección por el Virus Epstein Barr, fueron los pacientes menores de 5 años de edad con un 70.46 % (62 casos), le sigue el grupo de 5 a 9 años con un 27.27% (24 casos).

6.1.3. El sexo masculino es el más afectado con un 61.36% que corresponde a 54 casos y el sexo femenino con 38.64%, (34 casos), con una relación hombre/mujer 1.6:1.

6.1.4. La procedencia de los pacientes a estudio en su mayoría procede de la ciudad capital con un 59.09% (52 casos) y le sigue el departamento de Escuintla con 13.63% (12 casos), probablemente por la cercanía al lugar de estudio.

6.1.5. Los pacientes con infección por el virus Epstein Barr presentaron positividad a los anticuerpos IgM 49.22% (63 casos), significando infección aguda y positividad al anticuerpo IgG 50.78% (65 casos), indicando infección latente o crónica.

6.1.6. La prevalencia para infección por virus Epstein Barr en la clínica de infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades fue de 11 por cada 1000 pacientes atendidos.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

6.1.1. Continuar con los programas de vigilancia epidemiológica permanentes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad social que permitan conocer el comportamiento de agentes infecciosos, y que puedan servir para toma de decisiones para la prevención de las mismas.

6.1.2. Fomentar programas de prevención para disminuir la transmisión del Epstein Barr, dada su transmisión por saliva, en contra de compartir vasos y utensilios entre los familiares y amigos.

6.1.3. Informar a la población guatemalteca sobre las características clínicas y epidemiológicas del virus Epstein Barr.

6.1.4. Promover y apoyar investigaciones sobre infección por el virus Epstein Barr en la edad pediátrica de la sociedad guatemalteca, para mejorar base de datos a partir de este trabajo.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. San Juan, N. Resumen de la clase teórica sobre virus epstein-barr, citomegalovirus y hhv-6, 7 y 8. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. [en línea]. Argentina. 2009. [accesado 2 feb 2012]. Disponible en: [www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/ifov55.pdf](http://www.fmed.uba.ar/depto/microbiologia/ifov55.pdf)
2. López T. Síndrome mononucleósido, mononucleosis infecciosa y diagnósticos diferenciales. [en línea]. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. 2008. [accesado 14 mar 2012]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/espanol/revisiontemas/tema6/mononucleosis.html>
3. Llorente D, Cedeño S, Guzmán J, Fuentes P. Actualidad en infecciones de transmisión sexual de etiología viral. [en línea]. Imedpub.com. Archivos de medicina 2009. 5;1:3.
4. Van de Rijn M, Barghara V, Molina-Kirsch H, et al. Extranodal head and neck lymphomas in Guatemala: High frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas. [en línea]. Hum Pathol 1997;28:834-9.
5. Pérez C, Alfaro W, Yock I. Estudio de anticuerpos contra el Virus Epstein-Barr en pacientes del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". 1995-2002. Costa Rica. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños.
6. Lara Vega, P. Mononucleosis infecciosa. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica lxxvi. Costa Rica. 2009: (587) 73-77.
7. Libro de apuntes de infectología pediátrica, del departamento de Pediatría, del Hospital General de Enfermedades para consulta externa y consultas intrahospitalarias. Año 2010 a 2014.
8. National Center for Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Virus Epstein Barr. CDC. [en línea]. Estados Unidos de América. 2006. [accesado 12 mar 2012]. Disponible en: [www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm)
9. Iqb.com. Enfermedades infecciosas: mononucleosis infecciosa. [en línea]. España. 2007. [accesado 28 feb 2012]. Disponible en: <http://www.iqb.es/monografia/patologias/infeccion/mononucleosis.htm>
10. Mattera A, Barrios P. Herpesvirus. [en línea]. Higiene.edu.uy. Uruguay. 2008. [accesado 11 mar 2012]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/herpesvirus.pdf>

11. Bellas C, Santón A, Plaza G. Virus Epstein-Barr y neoplasia. [en línea]. España. 2004. [accesado 17 feb 2012]. Disponible en: <http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap2/biblio.htm>
12. Infectologiahoy.com. Diagnóstico de la infección por virus de Epstein-Barr. [en línea]. Argentina. 2012. [accesado 2 mar 2012]. Disponible en: <http://www.infectologiahoy.com.ar/ihoy/?p=670>
13. Infecto.edu.uy. Adolescente con astenia, fiebre, odinofagia, erupción y adenomegalias. [en línea]. Uruguay. 2006. [accesado 4 mar 2012]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/casos/caso30/c30.html>
14. Fernández Fernández, S; Centeno M; Cilleruelo P. Colestasis como forma atípica de presentación de infección por virus de Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64:03.
15. Pila Pérez R, Pila R; Sosa J. Púrpura trombocitopénica secundaria a mononucleosis infecciosa: reporte de un caso. *Archivo Médico de Camagüey* 2008; 12.
16. Sierra J, Mias C, Fermiñán A, Fuente M, Pelayo A, Pérez L. Rotura espontánea de bazo: una complicación poco frecuente en la mononucleosis infecciosa. [en línea]. *Portalesmedicos.com*. España. 2008. [accesado 26 feb 2012]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/891/1/Caso-clinico-Rotura-espontanea-de-bazo-Una-complicacion-poco-frecuente-en-la-mononucleosis-infecciosa.html>
17. Verdugo P, Rodríguez N, Tordecilla J, Soto V. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría: Experiencia clínica en ocho casos. *Rev. chil. pediatr.* v.76 n.4. Santiago. 2005.
18. Ramírez S, García F, Herrero A, González M, Martínez V. Virus de Epstein-Barr, síndrome hemofagocítico y linfoma angiocéntrico: Una rara y fatal asociación. [en línea]. *An Esp Pediatr* 1998;49:401-404.
19. Underhill R, Friedman K. La nueva definición del caso pediátrico ayuda a los pediatras a diagnosticar el Síndrome de Fatiga Crónica. [en línea]. *fibromialgia.com*. España. 2008. [accesado 13 mar 2012]. Disponible en: <http://www.fibromialgia.nom.es/nueva-definicion-sindrome-de-fatiga-cronica-pediatico-febrero-2008.html>
20. solociencia.com. La posible causa del síndrome de fatiga crónica. [en línea] España. 2010. [accesado 17 mar 2012]. Disponible en: <http://www.solociencia.com/medicina/06041004.htm>
21. López J, López L, Puppo A, Castillo F, González J, Sosa R. Miocarditis por virus de Epstein-Barr emergencias. [en línea]. *semes.org*. España. 1999;11:379-381.

22. Wikipedia.org. Linfoma de Burkitt. [en línea]. Estados Unidos de América: es.wikipedia.org. [actualizado 1 Mar 2012; accesado 12 Mar 2012]. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma\\_de\\_Burkitt](http://es.wikipedia.org/wiki/Linfoma_de_Burkitt)
  
23. Saavedra Q, Bravo F. Presencia del virus de Epstein Barr en casos colombianos de forma Linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento. [en línea]. Biomédica. 2008, 24; 163-173. Colombia.
  
24. Hernández S, Aguilar C, Lizardi J. Hepatitis por virus Epstein-Barr: Reporte de un caso 2005. [en línea]. Medigraphic.com. México. 2005. [accesado 4 mar 2012]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2005/ms053e.pdf>
  
25. Vega M; Ramírez C, Ledesma R; Ocelllo M; Zanin R.; Pérez E; Bazán J; Tomasella F. Anemia hemolítica secundario a infección por virus de Epstein Barr. XVII Congreso Nacional de Medicina. Argentina. 2009.
  
26. Guerrero-Fernández J. Síndrome de Giannotti Crosti. Webpediatria.com. [en línea]. Madrid. 2007. [accesado 29 mar 2012]. Disponible en: <http://www.webpediatria.com/casosped/PDF/Gianotti-Crosti.pdf>
  
27. Sagüenza M. Virus de Epstein-Barr y piel. Dermatol. Argent., 2011, 17(3): 184-192).
  
28. Pascual S. Síndrome de Guillain-Barré. Asociación Española de Pediatría. 2008. [en línea]. [accesado 30 mar 2012]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12-guillain.pdf>
  
29. Puga M, Sánchez A, Bravo R. Síndrome de Guillain barre. Rev Cubana Med Milit 2003;32(2). [en línea]. [accesado 30 mar 2012]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32\\_2\\_03/mil09203.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32_2_03/mil09203.htm)
  
30. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS. Mielitis Transversa. [en línea]. Estados Unidos de América. 2012. [accesado 28 mar 2012]. Disponible en: [http://www.christopherreeve.org/site/c.lqLPiXOAKnF/b.4636871/k.F6/Mielitis\\_transversa.htm](http://www.christopherreeve.org/site/c.lqLPiXOAKnF/b.4636871/k.F6/Mielitis_transversa.htm)
  
31. Rivera-Tapia J, Cedillo-Ramírez L. Artritis reactiva y microorganismos. Revista mexicana de patología clínica. México: 2005; 52:2.



## VIII. ANEXOS

### 8.1 ANEXO NO. 1: Boleta de recolección de datos

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Afiliación: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_

Epstein Barr Virus:                    IgM \_\_\_\_\_                    IgG \_\_\_\_\_

#### Marcar Manifestaciones clínicas que presenta paciente

Adenopatías	<input type="checkbox"/>
Faringitis	<input type="checkbox"/>
Fiebre	<input type="checkbox"/>
Ataque al estado general	<input type="checkbox"/>
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/>
Exantema	<input type="checkbox"/>
Ictericia	<input type="checkbox"/>
Mialgias	<input type="checkbox"/>
Hiperbilirrubinemia	<input type="checkbox"/>
Cefalea	<input type="checkbox"/>

#### Complicaciones que presenta paciente

Colestasis	<input type="checkbox"/>
Obstrucción de vía aérea	<input type="checkbox"/>
Rotura de bazo espontanea	<input type="checkbox"/>
Síndrome hemofagocítico	<input type="checkbox"/>
Artritis Reactiva	<input type="checkbox"/>
Purpura trombocitopénica	<input type="checkbox"/>
Síndrome de fatiga crónica	<input type="checkbox"/>
Miocarditis	<input type="checkbox"/>
Hepatitis	<input type="checkbox"/>

Encefalitis

Síndrome de Guillain barre

Anemia hemolítica

Mielitis transversa

Enfermedad de Kawasaki

**De laboratorio:**

Linfocitosis atípica

Trombocitopenia

Neutropenia

Leucopenia

Pancitopenia

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.