



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

"DESCRIPCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ" DE 2016 A 2018"

**TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. ADRIANA CONDE LOZANO**

**ASESOR:
DRA. MÓNICA PATRICIA ESCOBEDO TORRES
MÉDICO ADSCRITO A LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

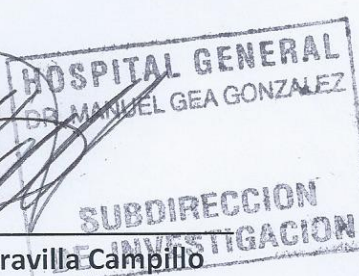

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

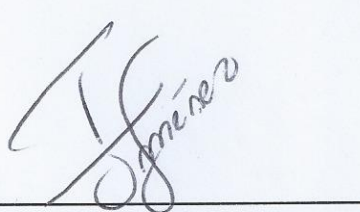
AUTORIZACIONES



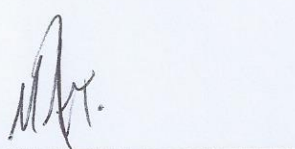
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

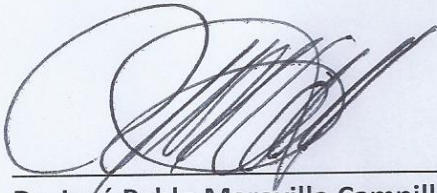


Dra. Irma Jiménez Escobar
Profesor Titular del Curso de Especialidad

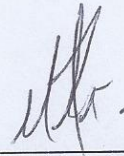


Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Asesor de Tesis
Médico adscrito a la División de Pediatría

Este trabajo de tesis con número de registro **21-48-2019** presentado por la ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **DRA. MONICA PATRICIA ESCOBEDO TORRES** con fecha 31 de julio, 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Investigador Principal

“Descripción de las manifestaciones clínicas de pacientes con infección por virus de Epstein-Barr en el servicio de Pediatría del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de 2016 a 2018.”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Pediatría bajo la dirección y con el apoyo de la Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Investigador Principal



Dra. Adriana Conde Lozano
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Hace 23 años soñé con poder convertirme en pediatra y no puedo creer que esté escribiendo estas palabras en la tesis con la que serlo, será una realidad.

Por eso quiero agradecer primero que nada a Dios por las oportunidades que nos da cada día de poder llegar más lejos y de poder crecer, porque me ha permitido hacerlo rodeada del amor de mi familia y amigos conservándonos unidos y con salud.

A mi familia y en especial a mis padres Estela Lozano y Miguel Conde y a mi hermana Beatriz Paola, por todo su cariño y apoyo incondicional, porque siempre han sido mi motor, mi mayor sostén y ejemplo de superación; e igualmente a mi abuelita Teresa Marines, que siempre nos tiene palabras de aliento y nos encomienda a Dios. A David Jiménez, por ser mi soporte en los días buenos y en los que no lo fueron tanto, por ser el mejor amigo y compañero que pude haber encontrado en este camino. Gracias por que sin ustedes no lo hubiera logrado.

Agradezco al Hospital General “Dr. Manuel Gea González” que me permitió realizar esta especialidad, rodeada de grandes maestros de quienes he aprendido más sobre el gusto de ejercer la pediatría, entre ellos, a mi directora de tesis la Doctora Mónica Patricia Escobedo por haberme confiado este trabajo, por su paciencia, dirección y apoyo para llegar al feliz término del mismo.

A todos y a cada uno de los pequeños pacientes porque me han enseñado muchas cosas, en especial que los adultos aún tenemos mucho que aprenderles sobre la bondad, la alegría, la sencillez, la fe, la fortaleza y la magia.

A todos ustedes, mi mayor reconocimiento y gratitud.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	PÁGINA 6
RESUMEN	PÁGINA 7
INTRODUCCIÓN	PÁGINA 9
MATERIALES Y MÉTODOS	PÁGINA 19
RESULTADOS	PÁGINA 19
DISCUSIÓN	PÁGINA 20
CONCLUSIONES	PÁGINA 21
REFERENCIAS	PÁGINA 21
FIGURAS Y TABLAS	PÁGINA 24

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: Epstein-Barr; mononucleosis; hepatitis viral; infección viral

INTRODUCCION: El virus de Epstein-Barr (VEB) o herpes virus tipo 4, pertenece a la familia Herpesviridae. El VEB es un herpes virus con tropismo por linfocitos B (linfotrópico), células del epitelio oral, células del epitelio parotídeo y células del epitelio cervical uterino. Los humanos son su único reservorio natural. El período de transmisión es indeterminado. La principal vía de contagio es la saliva. El período de incubación en el caso de niños y jóvenes suele ser de una a tres semanas (10 días en promedio), pero en jóvenes y adultos puede prolongarse hasta 30 a 50 días. El VEB está ampliamente distribuido por todo el mundo. La prevalencia de la infección por VEB a nivel mundial sobrepasa el 95%.⁵ Los niños pueden padecer la enfermedad tan pronto como desaparecen los anticuerpos protectores maternos (6 a 8 meses); de aquí, la baja seroconversión en menores de un año. En los países desarrollados, la infección se adquiere en la segunda a tercera décadas de la vida. Los niños con bajo nivel socioeconómico y de países en vías de desarrollo se infectarán en la lactancia y la primera infancia. No parece existir predominio anual ni estacional, como tampoco una predisposición diferente por el sexo. El VEB puede causar sintomatología diversa, se han reportado casos aislados de recién nacidos con malformaciones en quienes se ha encontrado el VEB y presentan atresia biliar, cardiopatías, hipotonía, micrognatia, cataratas y trombocitopenia, aunque aún no se ha demostrado a este virus como una causa significativa. El virus de Epstein-Barr puede afectar a cualquier órgano y se ha asociado a múltiples manifestaciones como neumonía, miocarditis, pancreatitis, adenitis mesentérica, miositis, glomerulonefritis y úlceras genitales. Se han asociado síndromes neurológicos que incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la parálisis del nervio facial, meningoencefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis periférica y neuritis óptica. E igualmente se han asociado otros a nivel hematológico como: anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y coagulación intravascular diseminada. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La asociación de fiebre, adenopatías y amigdalitis exudativa con hepatoesplenomegalia suele ser muy sugerente, pero la confirmación se realizará a través de las pruebas de laboratorio. La biometría hemática es muy sugerente, al mostrar elevación de leucocitos 2 a 4 semanas tras la infección, acompañada de linfocitosis mayor del 50% y con al menos 10% de linfocitos atípicos. Es frecuente el hallazgo de trombocitopenia y a veces neutropenia, sobre todo en el primer mes de la enfermedad. Las pruebas de función hepática están alteradas en el 90% de los niños, siendo típica la elevación de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa. Son raras la ictericia y la hiperbilirrubinemia. Se dispone de un amplio espectro de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones causadas por el VEB. El diagnóstico diferencial se realizará con virus como el de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, herpes virus humano 6, virus de la rubéola, hepatitis A, toxoplasma

gondii e infecciones bacterianas. La infección suele resolver de manera espontánea en un período de tiempo de 3 a 4 semanas. No se dispone de fármacos específicos para su tratamiento. El principal tratamiento es sintomático a través de medidas no farmacológicas. El empleo de fármacos puede aliviar las manifestaciones de la enfermedad. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, cursando habitualmente sin síntomas o con síntomas muy moderados.

OBJETIVOS: Describir las manifestaciones clínicas de la infección por virus de Epstein-Barr en la población pediátrica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el período comprendido del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de expedientes obtenidos de la base de datos del servicio de Pediatría del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo comprendido del primero de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018..

RESULTADOS: Se analizaron 20 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018, encontrando a 7 con diagnóstico confirmado de infección por virus de Epstein-Barr. De los cuales, 3 eran mujeres y 4 hombres, que corresponden al 42.8% y 57.1% respectivamente. El rango de edad fue desde el mes de vida hasta los 11 años de edad. En relación a las manifestaciones clínicas, la más frecuente es la faringitis (57.1%) seguida en frecuencia por esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías y fiebre (42.8% cada una). Se encontró a la plaquetopenia como la más común con un 42.8% (3 pacientes) seguida de plaquetosis y linfocitosis con un 28.5% cada una. En cuanto a las pruebas de función hepática la bilirrubina sérica fue la más alterada con un 57.10% que corresponde a 4 pacientes.

CONCLUSIÓN: Observamos que es común en la población de nuestro hospital, que la primoinfección por Virus de Epstein-Barr afecte a niños de menor edad, predominando en ellos las formas oligosintomáticas. Sin embargo, existen múltiples manifestaciones de la infección por VEB que requerirán manejo por los servicios de urgencias y de terapia intensiva. Es importante tener en cuenta las complicaciones que podrían estar relacionadas con esta entidad, así como con infecciones ocasionadas por otros virus, para así solicitar tempranamente las pruebas de laboratorio que se encuentren disponibles en cada unidad y poder determinar el agente causal, optimizar su abordaje, disminuir el uso de tratamientos innecesarios y favorecer un mejor desenlace.

INTRODUCCION

El virus de Epstein-Barr (VEB) o herpes virus tipo 4, pertenece a la familia Herpesviridae. Se compone de un núcleo DNA bicatenario lineal, rodeado de una cápside icosaédrica (162 capsómeros), un tegumento de proteínas y una envoltura viral con glicoproteínas.¹ Existen dos tipos: A (más frecuente en occidente) y B (en África central), que difieren en los genes EBNA-3. Ambos tipos son indistinguibles por pruebas serológicas convencionales, siendo necesaria la electroforesis en gel de productos de digestión del genoma viral para diferenciarlos.²

1. TROPISMO.

El VEB es un herpes virus con tropismo por linfocitos B (linfotrópico), células del epitelio oral, células del epitelio parotídeo y células del epitelio cervical uterino.³ Para poder penetrar en estas células, el VEB requiere la actuación de las glicoproteínas de la envoltura viral, BMRF-2 y gH/gI en células epiteliales, y gp350 y gp42 en linfocitos B, con integrinas y receptores CD21 respectivamente, desencadenando la fusión de membranas y la entrada del virus a la célula. En el interior de la célula infectada, la cápside viral se disuelve y el genoma viral es transportado al núcleo.³

2. PATOGENIA.

Los humanos son el único reservorio natural para el VEB (fundamentalmente en las glándulas salivares).⁴ El virus se transmite de forma directa por las secreciones orales mediante los besos de la persona infectada o mediante el intercambio de saliva de niño a niño como sucede en las guarderías.⁵ Se ha encontrado el VEB en sangre, epitelio vaginal y semen, haciendo probable que se transmita por contacto sexual. En raras ocasiones, puede transmitirse a receptores susceptibles por transfusiones sanguíneas o trasplantes de médula ósea. Los contactos no íntimos y los fómites no contribuyen a su propagación.⁴

El virus no sobrevive mucho tiempo fuera de las secreciones.⁵ El período de transmisión es indeterminado. El riesgo de transmisión perinatal es muy bajo (no está indicado el cribado serológico prenatal), aunque se han descrito anomalías placentarias y miocarditis fetal en los productos de abortos de mujeres que cursaron con mononucleosis infecciosa (MI) durante el embarazo. El contagio intrafamiliar es del 10%.⁶⁻⁷ El grado de contagiosidad es escaso. La eliminación del VEB en saliva permanece durante meses tras padecer la enfermedad aguda y va disminuyendo gradualmente para reaparecer de forma intermitente durante toda la vida. La inmunosupresión puede facilitar la reactivación del VEB latente.⁵ La principal vía de contagio es la saliva. El período de incubación en el caso de niños y jóvenes suele ser de una a tres semanas (10 días en promedio), pero en jóvenes y adultos puede prolongarse hasta 30 a 50 días.⁴ El virus infecta células epiteliales de la orofaringe y glándulas salivares donde tiene lugar el proceso de replicación, con producción de viriones. Posteriormente, penetra en el torrente sanguíneo, donde ataca directamente a los linfocitos B, los cuales también pueden infectarse a través

del contacto con células epiteliales infectadas, o directamente al pasar el virus por las criptas amigdalares con la consiguiente diseminación por el sistema linforreticular.⁴

En la fase aguda de la enfermedad, la proliferación de las células B infectadas y las células T reactivas inducen el crecimiento del tejido linfático (ganglios, bazo). Las células B producen anticuerpos dirigidos a antígenos de otras especies (AH) y anticuerpos específicos frente al VEB (IgM e IgG VCA –Viral Capside Antigen–, anticuerpos anti EBNA –Epstein-Barr Nuclear Antigen–, anticuerpos anti EA –Early Antigen–).⁸ Contrariamente a la escasa proliferación de los linfocitos B, se observa un aumento importante de la inmunidad celular. En la fase inicial, el control corre a cargo de las células Natural Killer, células supresoras y algunos linfocitos T citotóxicos inespecíficos. En la fase posterior las células TCD8+ citotóxicas, específicas frente a proteínas de membrana del VEB, destruyen las células infectadas y originan la mayoría de los síntomas de la MI; dando lugar a una relación de linfocitos T4/T8 baja o invertida.⁹ Los linfocitos atípicos que se observan en los pacientes infectados son en gran parte linfocitos T que responden a la infección de los linfocitos B.¹⁰ La fase de latencia tiene lugar en las células B de memoria. Alrededor de 100 genes virales se expresan durante la replicación, pero sólo 11 lo hacen durante el período de latencia (seis antígenos EBNA, tres antígenos de membrana, y dos ARNs pequeños).⁵ Dependiendo de la expresión de estos genes en la célula huésped, se producen las diferentes formas de latencia. Esta expresión génica limitada impide que las células sean reconocidas por las células T citotóxicas, permaneciendo el virus en el huésped de por vida y reactivándose en determinadas situaciones de inmunodepresión.¹¹

3. EPIDEMIOLOGÍA.

El VEB está ampliamente distribuido por todo el mundo. La prevalencia de la infección por VEB a nivel mundial sobrepasa el 95%.⁵ Los niños pueden padecer la enfermedad tan pronto como desaparecen los anticuerpos protectores maternos (6 a 8 meses); de aquí, la baja seroconversión en menores de un año.¹ En los países desarrollados, la infección se adquiere en la segunda a tercera décadas de la vida. Los niños con bajo nivel socioeconómico y de países en vías de desarrollo se infectarán en la lactancia y la primera infancia.⁵ No parece existir predominio anual ni estacional, como tampoco una predisposición diferente por el sexo.¹³

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El VEB puede causar sintomatología diversa, las infecciones intrauterinas son raras ya que menos del 5% de las mujeres embarazadas son susceptibles al virus. Además, se ha visto que aún tratándose de mujeres seronegativas que han cursado con la infección durante el embarazo, sus hijos no han mostrado anomalías congénitas. Se han reportado casos aislados de recién nacidos con malformaciones en quienes se ha encontrado el VEB y presentan atresia biliar, cardiopatías, hipotonía, micrognatia, cataratas y trombocitopenia, aunque aún no se ha demostrado a este virus como una causa significativa.¹²

El virus de Epstein-Barr puede afectar a cualquier órgano y se ha asociado a múltiples manifestaciones como neumonía, miocarditis, pancreatitis, adenitis mesentérica, miositis, glomerulonefritis y úlceras genitales. Se han asociado síndromes neurológicos que incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la parálisis del nervio facial, meningoencefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis periférica y neuritis óptica. E igualmente se han asociado otros a nivel hematológico como: anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y coagulación intravascular diseminada.¹²

Una de las enfermedades más comúnmente producidas por el VEB es la mononucleosis infecciosa (MI), que puede afectar a cualquier individuo. La edad del paciente tiene una profunda influencia sobre la expresión clínica de la infección. En los niños pequeños, la primoinfección por el VEB suele pasar inadvertida o con síntomas inespecíficos de infección del tracto respiratorio superior, siendo los anticuerpos heterófilos frecuentemente negativos. Los adolescentes y adultos jóvenes presentan con mucha frecuencia la sintomatología clásica y su serología suele ser positiva.^{5,13} El período de incubación es de duración variable. El período prodrómico suele durar de 1 a 2 semanas (malestar general, mialgias, fatiga, cefalea, sudoración, sensación febril, dolor abdominal, etc.), seguida de una fase de estado que en su forma más típica, se caracteriza por la tríada de: fiebre, faringitis u odinofagia y linfadenopatías; triada a la que se añaden con frecuencia hepatoesplenomegalia y edema palpebral (Tabla 1).

Tabla 1. Sintomatología de mononucleosis infecciosa ¹¹

Síntoma	Características
Fiebre (85 a 98% de los casos)	Suele ser la primera manifestación de la enfermedad. Generalmente elevada (en torno a 39°C), con una duración media de 10 a 14 días, presenta carácter remitente o intermitente, puede prolongarse hasta 3 a 4 semanas o tener un curso bifásico.
Linfadenopatías (94 a 100% de los casos)	Casi siempre presente. Lo más habitual es la afectación de los ganglios linfáticos cervicales (tanto anteriores como posteriores, más frecuentemente en región occipital), de forma simétrica, con una consistencia duro-elástica, móviles, moderadamente dolorosos a la palpación. Pueden afectar de forma difusa también a otras cadenas ganglionares.
Faringitis u odinofagia (84% de los casos)	Desde amígdalas hiperémicas e hipertróficas, hasta amígdalas cubiertas por exudados blanquecinos o grisáceo-necróticos (niños mayores). La odinofagia (motivo principal de consulta) aumenta paulatinamente junto a la fiebre.
Hepatitis anictérica (80-90% de los casos)	La hepatomegalia sólo se presenta en un tercio de los pacientes (20 a 30%). Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan elevación transitoria y moderada de las enzimas hepáticas. La ictericia y la hepatomegalia son signos más comunes en adultos que en edades jóvenes.
Esplenomegalia (50% de los casos)	La mitad de los pacientes presentan un grado leve de esplenomegalia, cuya máxima intensidad se alcanza en la segunda a tercera semana. A veces, se necesita de un estudio ecográfico.
Exantema (5% de los casos)	Suele ser maculopapular, pero también puede presentarse como morbiliforme, petequiral, escarlatiniforme o urticarial. Ocurre en el 90% de los casos con la toma de ampicilina.
Enantema (30 a 50% de los casos)	En paladar, en forma de petequias en la unión del paladar duro y blando. Edema palpebral bilateral y conjuntivitis.

La infección crónica por virus de Epstein-Barr es una entidad rara caracterizada por sintomatología persistente similar a la de una mononucleosis, con viremia activa.

Las complicaciones pueden ser desde un rash morbiliforme que aparece tras la administración de ampicilina o penicilina; del cual no se ha dilucidado el mecanismo responsable, pero se cree podrían estar involucrados anticuerpos contra estos

fármacos. Existe igualmente la leucoplasia vellosa oral, que es una enfermedad poco usual del epitelio escamoso de la lengua que afecta generalmente sus porciones laterales. Se ha relacionado con la MI a la ruptura esplénica, complicación vista en 1 a 2 de cada 1000 casos de infección por VEB, que ocurre entre el cuarto al vigésimo primer día de iniciada la sintomatología y no se ha relacionado con la severidad del cuadro de MI ni con hallazgos en el laboratorio. Se ha visto también obstrucción de la vía aérea relacionada con la hiperplasia linfoide y el edema de la mucosa, aunque es poco común.¹²

La infección por VEB se ha asociado a enfermedades linfoproliferativas como la linfocitosis hemofagocítica, la granulomatosis linfomatoide, el síndrome linfoproliferativo ligado al X, el síndrome linfoproliferativo postrasplante y puede estar relacionado también al linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, al carcinoma nasofaríngeo, otros carcinomas de cabeza y cuello y al linfoma de células T.¹²

5. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La asociación de fiebre, adenopatías y amigdalitis exudativa con hepatoesplenomegalia suele ser muy sugerente, pero la confirmación se realizará a través de las pruebas de laboratorio.

5.1 HALLAZGOS DE LABORATORIO.

5.1.1 Biometría hemática

La biometría hemática es muy sugerente, al mostrar elevación de leucocitos 2 a 4 semanas tras la infección, acompañada de linfocitosis mayor del 50% y con al menos 10% de linfocitos atípicos (mayor tamaño, basofilia citoplasmática y núcleos grandes e irregulares). Es frecuente el hallazgo de trombocitopenia y a veces neutropenia, sobre todo en el primer mes de la enfermedad.^{6,14}

5.1.2 Bioquímica sanguínea

Las pruebas de función hepática están alteradas en el 90% de los niños, siendo típica la elevación de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa. Son raras la ictericia y la hiperbilirrubinemia.¹¹

En cuanto al estudio microbiológico, es posible el cultivo del VEB de las secreciones orofaríngeas o linfocitos circulantes en un 80 a 90% de los pacientes con MI aguda, pero su positividad no asegura infección aguda, pues el virus puede también cultivarse de la orofaringe de personas sanas, además de que el procedimiento es largo y costoso.⁵

5.1.3 Pruebas serológicas

Se dispone de un amplio espectro de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones causadas por el VEB:¹³

- **Pruebas inespecíficas para la detección de anticuerpos heterófilos (AH):** La Prueba de Paul-Bunnell (PB), es el test serológico más específico (100%) y sensible (85%) para diagnosticar la infección por el VEB.² Esta prueba detecta inmunoglobulinas de la clase IgM producidas por la infección del VEB, que reaccionan de forma cruzada con antígenos

presentes en la superficie de los eritrocitos de diferentes especies: caballo, oveja o bovinos y producen su aglutinación. El resultado es la máxima dilución que produce la aglutinación de los eritrocitos de carnero al ponerlos en contacto con el suero del niño enfermo.¹¹ En la actualidad, existen numerosos inmunoanálisis enzimáticos y de aglutinación específicos, baratos y rápidos, con una sensibilidad y especificidad del 85% y 97% respectivamente en niños mayores, para la detección de anticuerpos heterófilos, como la aglutinación en porta que utiliza partículas de látex.¹⁴ El porcentaje de positividad varía según la edad, es rara antes de los tres años, entre los 3 y 10 años son positivos en el 50%, y en los mayores, los anticuerpos son positivos en más del 90% de las infecciones por VEB. Los AH no aparecen en los Síndromes Mononucleósicos (SMN) producidos por otros virus.⁴ Se positivarán ya en la primera semana de la enfermedad (en el 40 a 60%) y alcanzarán su nivel máximo en el primer mes de la enfermedad (85%). Aproximadamente, hay un 15 a 20% de enfermos con VEB asociado a MI que son falsos negativos para AH, este porcentaje aumenta en niños menores de 5 años (casi el 50%) o si la extracción de la muestra ha sido precoz. Existen también falsos positivos (leucemia, linfoma, hepatitis viral, parotiditis, malaria, enfermedad del suero), pero con concentraciones mucho menores.¹¹

- **Detección de anticuerpos específicos:** se deben realizar en enfermos con clínica sugerente de MI con AH negativos o para confirmar una infección previa. La serología específica de anticuerpos virales IgG, IgM y ocasionalmente, IgA, frente a los complejos antigénicos VCA, EA y EBNA del VEB, es la prueba de elección para determinar la infección aguda en un huésped inmunocompetente, y monitorizar la progresión de la enfermedad a través del tiempo.¹⁹ Los antígenos del VEB son de tres tipos, para la detección de antígenos específicos frente a VEB se utilizan, habitualmente, técnicas de inmunofluorescencia y ELISA, que presentan una sensibilidad y especificidad elevada (80 a 100%). Según el momento de aparición, la elevación, la persistencia y su desaparición, estaremos ante un momento u otro de la enfermedad.

Los anticuerpos que podemos observar son:

1. Anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral (VCA), son de tipo IgG e IgM, estos últimos son la prueba más útil y específica de infección aguda por VEB. Los IgG-VCA alcanzan su pico máximo a los 2 a 3 meses, disminuyendo gradualmente y persistiendo durante toda la vida.¹⁵

2. Anticuerpos contra el antígeno precoz (Anti-EA), aparecen tempranamente en la infección, alcanzan su máximo hacia las 3 a 4 semanas del inicio de los síntomas, persisten durante 8 a 12 semanas y pueden reaparecer en cualquier momento como respuesta espontánea, no específica, a diversos estímulos.^{1,15} Según la forma de tinción se diferencian en:

- **Patrón difuso (D):** tinción del citoplasma y la membrana. Asociado a infecciones en adolescentes y adultos. Positivo en la enfermedad y en reactivaciones.¹⁶

- **Patrón restringido (R):** tinción del citoplasma perinuclear asociado a infecciones en niños y en los enfermos con linfoma de Burkitt.¹⁶

3. Anticuerpos frente al EBNA: usualmente no aparecen hasta 2 a 4 semanas después del inicio de los síntomas y persisten durante la vida. Los anticuerpos IgG anti-EBNA-1 se detectan hacia los 2 a 4 meses del inicio de la infección y suelen persistir toda la vida; en cambio, los anticuerpos anti-EBNA-2 pueden estar presentes en el suero durante la fase aguda de la enfermedad. La falta de desarrollo de antiEBNA tras dos meses del inicio de los síntomas es un signo que advierte de una evolución severa y prolongada de la MI.¹⁷

El diagnóstico según los resultados serológicos se realizará como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico de estado clínico según resultados serológicos¹⁷

Estado clínico	VCA IgM	VCA IgG	Anti- EBNA	Anti-EA
Susceptible	-	-	-	-
Infección primaria	+	+ / -	-	+ / -
Infección crónica	-	+	-	+
Infección previa	-	+	+	-
Reactivaciones	+ / -	+	+	+

5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

5.2.1 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH): en la etapa de primoinfección puede ocasionar una enfermedad similar a la MI con linfocitos atípicos. Entre los síntomas, hay que destacar: fiebre prolongada, odinofagia, cefalea, mialgias, exantema, adenomegalias cervicales, esplenomegalia, etc.⁵ El antecedente epidemiológico de prácticas de riesgo, la negatividad de la reacción de PB y de anticuerpos específicos contra el VEB, y la positividad serológica frente al VIH son rasgos diferenciales.¹³

5.2.2 Citomegalovirus (CMV): es la causa más frecuente de SMN con anticuerpos heterófilos negativos. En el adulto inmunocompetente, en general, la infección es inaparente o leve. El síntoma más común es la fiebre, que puede ser prolongada. Las pruebas hepáticas están alteradas y la esplenomegalia es leve. Muchas veces no se encuentran adenomegalias ni faringitis. En sangre periférica, aparecen linfocitosis con linfocitos atípicos (más del 10%). Los anticuerpos heterófilos y los específicos del VEB son negativos. Sospecharlo ante un SMN con anticuerpos heterófilos negativos, enzimas hepáticas aumentadas y escasas adenomegalias.^{4,11,13}

5.2.3 Infección por herpes virus humano 6 (HHV-6): el 90% de los niños de 4 años presentan anticuerpos frente a este virus. Produce cuadros indistinguibles de la MI por VEB. Es el agente de la roséola o exantema súbito del niño, aunque habitualmente la infección cursa en forma asintomática, en el adulto puede dar un SMN. El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico y métodos serológicos.¹³

5.2.4 Toxoplasma gondii: la infección adquirida del adulto inmunocompetente suele ser generalmente asintomática. Cuando da síntomas, puede causar: adenomegalias (generalmente cervicales), mialgias, erupción transitoria, son frecuentes la hepatomegalia, astenia con o sin fiebre y la linfomonocitosis con linfocitos atípicos (no suelen superar el 10%). No afecta a la faringe ni a las pruebas de funcionamiento hepático. El diagnóstico requiere el hallazgo de trofozoítos y de la demostración indirecta de su presencia por métodos serológicos.^{13,18}

5.2.5 Virus de la rubéola: produce fiebre, faringitis, exantema típico, y adenomegalias, en las regiones retroauricular y cervical posterior, así como linfocitosis.¹⁸

5.2.6 Hepatitis virales: la hepatitis A puede acompañarse de linfocitosis atípica (poco intensa) y elevación de transaminasas (mucho mayor que en la infección por VEB).¹³

5.2.7 Linfomonocitosis infecciosa aguda: es una enfermedad benigna del niño, que transcurre con datos clínicos compatibles con una infección de vías respiratorias superiores con leucocitosis y aumento importante de linfocitos inmaduros, que puede persistir de uno a varios meses.¹³

5.2.8 Otros gérmenes: Brucella spp, leptospirosis y sífilis.¹³

5.2.9 Otras amigdalitis: el 50 al 80% de las faringoamigdalitis son de etiología viral, incluyendo: influenza, herpes virus y también adenovirus (más frecuente en niños pequeños, donde el exudado es puntiforme y no membranoso y no existe hepatoesplenomegalia). Un porcentaje variable está producido por Streptococcus pyogenes (SBHGA), aunque las adenopatías en este caso son submandibulares y no existe esplenomegalia. En el hemograma, vemos leucocitosis con neutrofilia y hasta un 30% de las MI pueden tener cultivo positivo para el Streptococcus pyogenes, por ello se recomienda reevaluar a los pacientes en tratamiento por amigdalitis SBHGA que no mejoran a las 72 horas para descartar complicaciones locales o valorar posible MI.¹⁴

5.2.10 Causas no infecciosas: se mencionan diversas reacciones toxoalérgicas medicamentosas, sobre todo las ocasionadas por difenil-hidantoína, que pueden dar lugar a un aumento de células linfomonocitarias, adenomegalias y exantema. La penicilina, la isoniazida y la fenilbutazona pueden producir un cuadro similar. La leucemia y los síndromes linfoproliferativos siempre deben incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier linfadenopatía que no responda al tratamiento antibiótico, con elevada leucocitosis y con síntomas de enfermedad sistémica.¹³

6. TRATAMIENTO.

La infección suele resolver de manera espontánea en un período de tiempo de 3 a 4 semanas. No se dispone de fármacos específicos para su tratamiento. El principal tratamiento es sintomático a través de medidas no farmacológicas. El empleo de fármacos puede aliviar las manifestaciones de la enfermedad.¹⁴

6.1 Medidas no farmacológicas

Adecuada hidratación. Reposo relativo en cama en la fase aguda de la enfermedad. Evitar deportes de contacto y actividad física excesiva durante al menos 3 semanas por el riesgo de rotura traumática del bazo. Advertir a los pacientes y familiares que, ante la presencia de signos de alarma (dificultad respiratoria, dolor abdominal) deberán acudir al servicio de urgencias de la unidad hospitalaria más cercana.¹⁴

6.2 Medidas farmacológicas

- **Analgésicos y antiinflamatorios:** el paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos de elección para el tratamiento de sostén. Alivian la fiebre, la odinofagia y la fatiga, entre otros. No se debe emplear el ácido acetilsalicílico por el riesgo de síndrome de Reye.¹⁸

- **Fórmulas de uso tópico:** son fórmulas compuestas por un antiséptico, antiinflamatorios y analgésicos para aliviar los síntomas orofaríngeos.¹⁸

- **Antibióticos:** se utilizarán únicamente en casos de sobreinfección bacteriana. En la faringoamigdalitis exudativa sobreinfectada, está implicado en un 30% de los casos el SBHGA, siendo preferible el tratamiento con penicilina V, penicilina benzatínica o macrólido, por el riesgo de exantema si utilizamos amoxicilina o ampicilina.¹⁸

- **Corticoesteroides:** son de uso controvertido. No se recomiendan en los casos de MI leve. Alivian la odinofagia y acortan la duración de la fiebre. Sin embargo, existe mayor riesgo de complicaciones (inmunosupresión y riesgo de sobreinfección). En los últimos estudios, durante el tratamiento con aciclovir y prednisolona la tasa de transmisión orofaríngea del VEB se reduce, pero prácticamente no tiene efectos en la duración de los síntomas. Se reserva su uso en ciclos cortos (2 semanas) en casos de complicaciones graves de MI, como son: afectación miocárdica o neurológica, obstrucción de vías aéreas, anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia grave prolongada.¹⁸

- **Aciclovir:** bloquea la fase lítica de la replicación del virus en orofaringe, pero no la latente. Disminuye la excreción VEB en la orofaringe, pero ésta se reanuda una vez finalizado el tratamiento. No se ha demostrado efecto sobre la latencia del virus en sangre periférica. Aunque la evidencia clínica es pobre, podría utilizarse en combinación con corticoides para el tratamiento de algunas complicaciones graves. Podría estar indicado su empleo en pacientes con tratamiento inmunosupresor.¹⁸

- **Otros tratamientos:** inmunoglobulina intravenosa en la trombocitopenia aislada severa. Plasmaféresis e inmunoglobulina en el síndrome de Guillain-Barré. Anticuerpos monoclonales del tipo anti células B en asociación con leucocitos de donante irradiados, en los procesos linfoproliferativos graves inducidos por el VEB. No existe un claro beneficio del uso de interleucina-2 e Interferón alfa en la MI.¹⁸

7. PRONOSTICO.

El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, cursando habitualmente sin síntomas o con síntomas muy moderados. Los síntomas suelen tener una presentación monofásica, no siendo rara la presentación bifásica (agravamiento de los síntomas después de una franca mejoría).¹³ La fiebre y la astenia son los síntomas que más pueden alargarse en el tiempo. La esplenomegalia puede palparse durante varios meses.¹⁷ Como medidas preventivas se recomiendan medidas de aislamiento como evitar el contacto con la saliva del enfermo. Evitar especialmente el contacto con pacientes con inmunodeficiencias, trasplantados, etc., al igual que con mujeres embarazadas. Los pacientes con sospecha o con diagnóstico serológico, no deben donar sangre si cursan con infección reciente, ni acudir al colegio durante la fase aguda de la enfermedad (1 a 2 semanas). A pesar de ensayos clínicos, todavía no se ha conseguido desarrollar una vacuna eficaz y segura frente al VEB. No es aconsejable la utilización de virus vivos.⁵ La proteína gp350 adyuvada con aluminio parece tener buen poder inmunógeno y sería útil en la producción de una vacuna. Esta vacuna debería ser eficaz, no sólo para prevenir la MI, sino también para disminuir la incidencia del linfoma de Burkitt y otras neoplasias.⁴ El interferón alfa previene o disminuye el riesgo de infección por el VEB en el trasplante renal.⁵

La primoinfección por el virus de Epstein-Barr suele producir un síndrome mononucleósico completo: fiebre, astenia, adenopatías, faringoamigdalitis exudativa, hepatoesplenomegalia y exantema tras la administración de penicilina. Pero en ocasiones puede cursar de forma oligosintomática o con síntomas atípicos, siendo en estos casos más difícil su diagnóstico. En los pacientes de menor edad la primoinfección suele ser asintomática u oligosintomática y es en los adolescentes donde la primoinfección cursa con un síndrome mononucleósico completo. En el estudio retrospectivo realizado por García-Peris y colaboradores en España (Valencia) en 2014, donde se incluyeron a 103 niños de 3 a 12.5 años de edad, se observaron dos picos de incidencia de primoinfección por VEB antes de la adolescencia: entre los 2 a 4 años y a los 7 años. Tradicionalmente se describe un mayor número de casos en la adolescencia, sin embargo, en dicho estudio, el 64% de su muestra fueron pacientes menores de 10 años, diagnosticados serológicamente con primoinfección por VEB, los autores justifican estos resultados con que, en niños mayores, al tratarse de un cuadro más florido no fue necesario solicitar confirmación por laboratorio. Mencionan también, que a pesar de que obtuvieron una mayor prevalencia en niños menores, en su estudio predominó la clínica típica siendo los síntomas más frecuentes la fiebre, las adenopatías cervicales y la amigdalitis exudativa. Refieren que es habitual la coinfección con otros virus, sobre todo citomegalovirus y parvovirus B19, recomendando se descarten falsos positivos.²⁰ Mientras tanto en otra área sanitaria española (Santiago de Compostela), en el estudio retrospectivo realizado por Trastoy Pena y colaboradores en 2015, se incluyó a 578 pacientes observando dos picos en cuanto a diagnóstico de primoinfección a los 2 y 16 años, con una edad mediana de 4.7 años. Mencionan que esta distribución es similar a la de otros estudios realizados en España e Inglaterra. No encontraron casos IgM-VCA positivos en

menores de un año (atribuyendo esto a anticuerpos protectores procedentes de la madre). Varía este estudio con respecto al de García-Peris en la mayor proporción de IgM-VCA en el sexo femenino en adolescentes, atribuido a que las mujeres tienden a tener relaciones sexuales con hombres de mayor edad que ellas. Concluyen que la mayor parte de las primoinfecciones se adquieren en la adolescencia, así como se ha observado en otros países desarrollados.²¹

Ambos estudios mencionan que en adolescentes se cuenta con pocos resultados serológicos ya que el cuadro clínico suele ser muy florido.

Como se ha comentado previamente, la presentación clínica de la infección por virus de Epstein-Barr puede confundirse con otras patologías como lo son: infección por citomegalovirus, herpes virus tipo 6, rubéola y toxoplasmosis, entre otros.

Por lo tanto, es importante describir las manifestaciones clínicas de los pacientes que ingresan a nuestro servicio de pediatría y que se presentan con esta patología a nuestro servicio con la finalidad de tener una sospecha clínica temprana, mejorar su abordaje y su desenlace, descripción que realizamos del primero de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de expedientes obtenidos de la base de datos del servicio de Pediatría del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo comprendido del primero de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018.

Se identificaron los expedientes de pacientes candidatos a participar en el estudio para así poder determinar la manifestaciones clínicas y alteraciones en los estudios de laboratorio al ingreso y así comparar los resultados con la información obtenida previamente por otros autores. Para la verificación de datos se utilizaron estadísticas numéricas y descriptivas: medidas de tendencia central (frecuencia, porcentaje, media, mediana y moda) y para expresarlas se utilizaron tablas y gráficas.

RESULTADOS.

Se analizaron 20 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo comprendido del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018, encontrando a 7 con diagnóstico confirmado de infección por virus de Epstein-Barr. De los cuales, 3 eran mujeres y 4 hombres, que corresponden al 42.8% y 57.1% respectivamente (Gráfico 1).

El rango de edad fue desde el mes de vida hasta los 11 años de edad, la media aritmética de edad en meses fue de 39.5 meses que corresponde a 3.2 años, la moda de edad fue de 1 mes con 2 casos (28.5%), seguido de 2 pacientes lactantes (de 4 y 11 meses). La mediana fue de 19 meses (Gráfico 2).

En relación a las manifestaciones clínicas, la más frecuente es la faringitis (57.1%) seguida en frecuencia por esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatías y fiebre (42.8% cada una). Dos pacientes (28.5%) presentaron exantema e ictericia y solamente un paciente (14.2%) presentó enantema (Gráfico 3).

Al percentilar por edad los resultados de laboratorio al ingreso de cada uno de los pacientes, se encontró a la plaquetopenia como la más común con un 42.8% (3 pacientes) seguida de plaquetosis y linfocitosis con un 28.5% cada una. Ninguno de nuestros pacientes presentó alteraciones en el número de leucocitos mientras que sólo 1 paciente presentó leucocitosis y neutrofilia y otro más solamente neutropenia sin alteraciones en el recuento total de leucocitos (Tabla 3). En cuanto a las pruebas de función hepática la bilirrubina sérica fue la más alterada con un 57.10% que corresponde a 4 pacientes. En cuanto a las enzimas hepáticas, AST, ALT y GGT se encontraron alteradas en 3 de los 7 pacientes (42.8% cada una) y fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica se vieron alteradas en 28.5% que corresponde a 2 pacientes (Tabla 4).

DISCUSIÓN.

Encontramos en el periodo comprendido del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2018, a 7 pacientes con infección confirmada por virus de Epstein-Barr en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", lo cual es menor a lo revisado por otros autores (Trastoy Pena y colaboradores, García Peris y colaboradores)); se cree es debido a que en el presente estudio se abarcaron únicamente dos años y que probablemente muchos de los pacientes no presentaban clínica tan florida como para ameritar hospitalización y por tanto no se les realizó ninguna prueba confirmatoria.

A diferencia de la literatura revisada en donde se refiere que más del 50% de la población afectada eran mujeres, nosotros encontramos 3 mujeres y 4 hombres, que corresponden al 42.8% y 57.1% respectivamente. Se presentan por ambos trabajos pacientes adolescentes en su mayoría, siendo que nosotros encontramos una media de edad de 3.2 años.

En cuanto a las manifestaciones, García-Peris y colaboradores reportaron un 63% de pacientes con presentación clínica típica o de síndrome mononucleósico, con quienes coincidimos ya que el 57.1% de los pacientes cursaron con faringitis seguidos en un 42.8% por linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia.

Se menciona elevación en las transaminasas en más del 50% de los pacientes, con lo que coincidimos al encontrar 42.8% de nuestros pacientes con estas pruebas alteradas. Las cifras de bilirrubinas sérica se evidenciaron mayormente afectadas, sin embargo no se contemplaron en estos estudios. Se reportan por estos autores a la leucocitosis y a la linfocitosis como las alteraciones más comunes con o sin trombocitopenia, encontrando en nuestro estudio a la plaquetopenia como la más común con un 42.8% (3 pacientes) seguida de plaquetosis y linfocitosis con un 28.5% cada una.

Cabe mencionar que los pacientes captados para el presente estudio presentan seguimiento en la consulta externa de nuestra unidad y dependiendo del padecimiento con el que hayan cursado son vistos en hospitales de tercer nivel en

servicios como gastroenterología (1 caso de hepatitis), cardiología (1 caso de miocarditis) y hematología (1 caso de síndrome hemofagocítico).

CONCLUSIÓN

Observamos que es común en la población de nuestro hospital, que la primoinfección por Virus de Epstein-Barr afecte a niños de menor edad, predominando en ellos las formas oligosintomáticas. Sin embargo, existen múltiples manifestaciones de la infección por VEB que requerirán manejo por los servicios de urgencias y de terapia intensiva. Es importante tener en cuenta las complicaciones que podrían estar relacionadas con esta entidad, así como con infecciones ocasionadas por otros virus, para así solicitar tempranamente las pruebas de laboratorio que se encuentren disponibles en cada unidad y poder determinar el agente causal, optimizar su abordaje, disminuir el uso de tratamientos innecesarios y favorecer un mejor desenlace.

REFERENCIAS.

1. Cocho Gómez P. Diagnóstico de la infección por Virus de Epstein-Barr. España. Grupo de patología infecciosa AEPap. 2014; citado 15 dic 2018. Disponible en:
https://www.aepap.org/sites/default/files/diagnostico_de_mni_en_la_edad_pediitrica_final.pdf
2. Cohen J. Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis. Harrison. Principios de medicina interna. 17ª ed. Vol 1. México: McGraw-Hill; 2008. p. 1112-5.
3. Gómez AE. Mononucleosis infecciosa. Revisión y actualización. Farmacia Pediátrica. Profesional. Enero-Febrero 2009Vol. 23 (1). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13132075>
4. Vera-Izaguirre DS, Chávez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J, Méndez-Sánchez N. Mononucleosis infecciosa. Med Sur. 2003; 10(2). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=1241>
5. Gallart-Catalá A. Infecciones por el virus de Epstein-Barr: mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 9ª edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 449-55
6. Medranda de Lázaro I, Benítez Rubio MR. Síndrome mononucleósico. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, eds. Pediatría Extrahospitalaria. Fundamentos Clínicos para Atención Primaria. 4ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 451-6
7. Ciria Calavia L. Infección por virus Epstein-Barr. En: Moreno D, Mellado MJ, Ramos JT, eds. Infectología pediátrica. Guía de actuación diagnósticoterapéutica. Madrid: EDIKAMED; 2007. p. 189-91.
8. Fica A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. Rev Chil Infect. 2003; 20(4): 235-42. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182003000400003&script=sci_arttext

9. Lara VHP. Mononucleosis infecciosa. Rev Med Cos Cen. 2009; 66(587): 73-77. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=31907>
10. Mendoza J, Rojas A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de Epstein-Barr. Departamento de Investigación y Desarrollo. Vircell S.L. Control de Calidad SEIMC. Granada. 2009. Disponible en: <http://postpoliosinmex.blogspot.com.es/2010/03/diagnostico-serologico-de-la-infeccion.html>.
11. Diagnóstico y Tratamiento de la Mononucleosis. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, CENETEC. 2010. (Disponible en: www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
12. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. Sullivan, John L. UpToDate. Jul 12, 2018. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinical-manifestations-and-treatment-ofepstein-barrvirusinfection?search=epstein%20barr&source=search_result%selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3
13. Pembrey Lucy, Wablinger Dagmar, Griffiths Paul, Patel Mauli, Razaq Azad, Wright John. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and varicela zoster virus infection in the first two years of life: a cohort study in Bradford, UK. MC Infectious Diseases (2017) 17:220. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2319-7>
14. Jenson HB. Virus de Epstein-Barr. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, eds. Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. Madrid. McGrawHill. Interamericana; 2004. p. 1129-34
15. J. Martín Ruano, J. Lázaro Ramos. Mononucleosis en la infancia. Pediatr Integral 2014; XVIII (3): 141-152. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-04/mononucleosis-infecciosa-en-la-infancia/>
16. Ruiz Contreras J, Ramos JT. Síndrome mononucleósico. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos. Infectología. Madrid: AEP; 2001. p. 233-8.
17. Malmierca Sánchez F, Pellegrini Belinchón J. Mononucleosis infecciosa (síndrome mononucleósico). En: Del Pozo J. SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria), eds. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Madrid: Ergon; 2011. p. 1019-26.
18. Delgado A, Madariaga L. Infección por virus de Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Enfermedades infecciosas en Pediatría. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España. SAU; 2009. p. 397-406.
19. Noguera-Julián A. Infecciones por virus Epstein-Barr. Mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, ed. Manual de Pediatría. 3ª edición; 2013. p. 247-51.

20. García-Peris M, Jiménez Candell MI, Mañes Jiménez Y, Pariente Martí M, González Granda D, Calvo Rigual F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos. *An Pediatr (Barc)*. 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540331830345X>
21. Trastoy-Pena R, et al. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo. *Rev Exp Quimioter* 2017;30 (6): 468-471. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2017/11/trastoy21nov2017.pdf>
22. Megan M. Tschudy, Kristin M. Arcara. *Manual Harriet Lane de Pediatría*. 19ª edición. España: Elsevier; 2013. p. 323, 333, 639-644
23. Diagnóstico y tratamiento de la fiebre sin signos de focalización en los niños de 3 meses hasta los 5 años de edad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, CENETEC. 2013.
(Disponible en: www.Cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
24. Kenneth N. Anderson, Lois E. Anderson. *Diccionario de Medicina Océano Mosby*. Quinta edición. España. Editorial Océano; 2009
- .

FIGURAS Y TABLAS.

Gráfico 1. Número de pacientes por sexo.

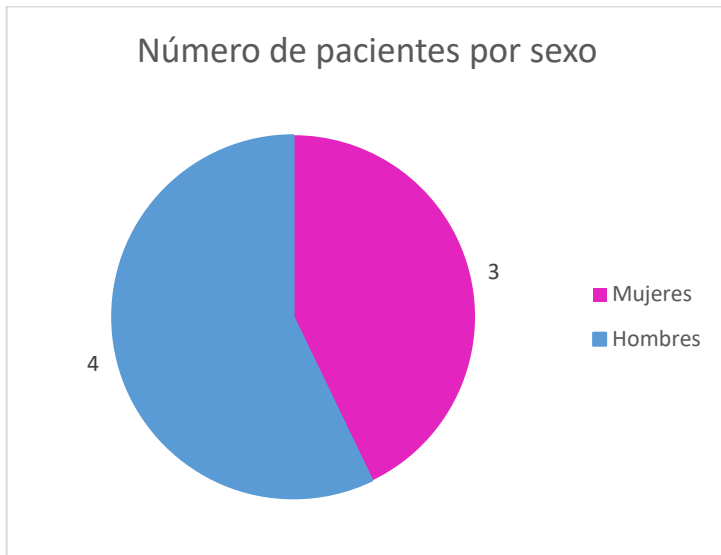


Gráfico 2. Número de pacientes por grupo etario.

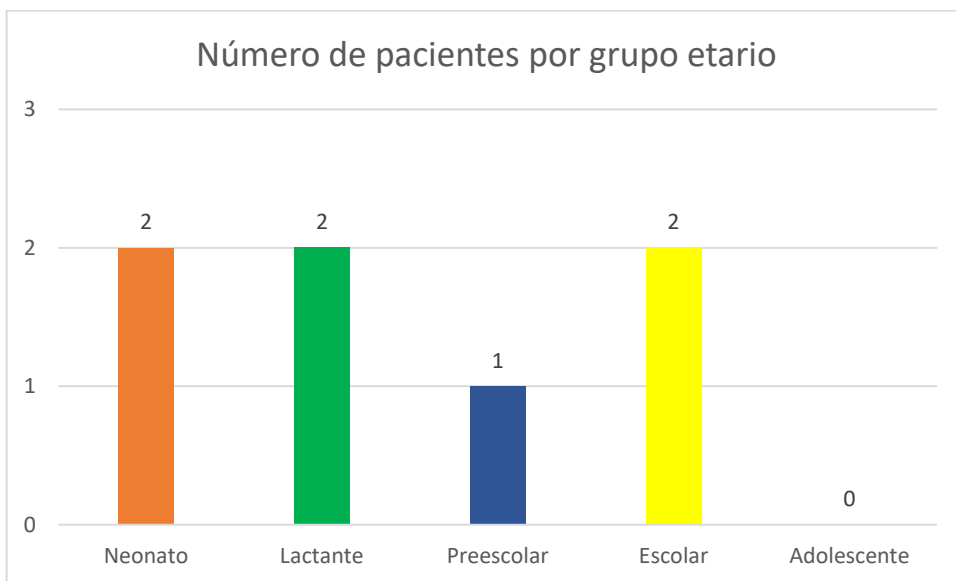


Gráfico 3. Distribución de pacientes en cuanto a sus manifestaciones clínicas al ingreso.

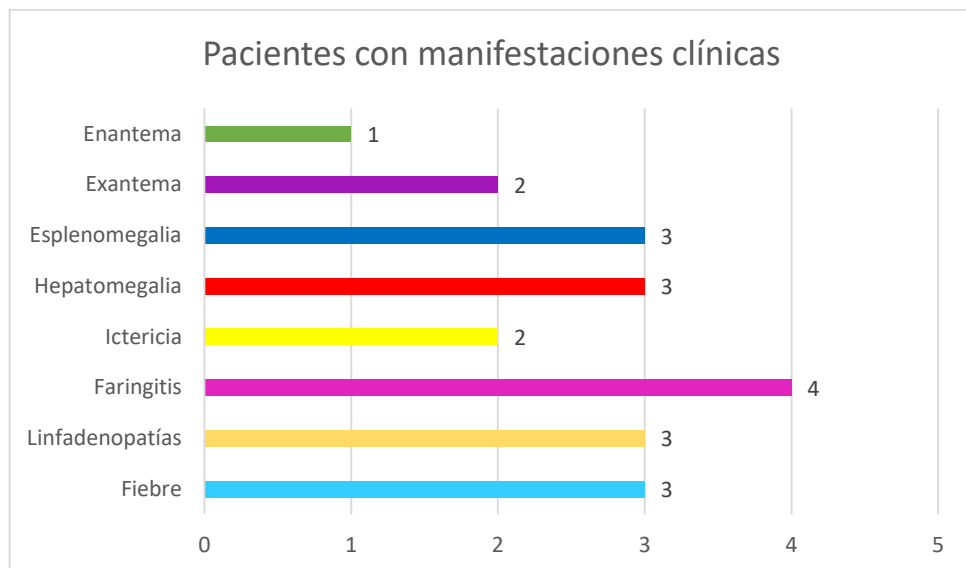


Tabla 3. Pacientes con alteraciones en la biometría hemática al ingreso

Pacientes con alteraciones en la biometría hemática		
Leucocitosis	1	14.20%
Leucopenia	0	0%
Neutrofilia	1	14.20%
Neutropenia	1	14.20%
Linfocitosis	2	28.50%
Linfopenia	0	0%
Plaquetosis	2	28.50%
Plaquetopenia	3	42.80%

Tabla 4. Pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática al ingreso

Pacientes con alteraciones en pruebas de función hepática		
AST	3	42.80%
ALT	3	42.80%
GGT	3	42.80%
FA	2	28.50%
DHL	2	28.50%
Bilirrubina sérica	4	57.10%