



**Características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con infección por Virus del Epstein Barr**

Autor:

María Alejandra Moreno Bermeo

Residente Pediatría

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de pediatra

Tutores:

Dr. Iván Felipe Gutiérrez. Infectólogo pediatra

Dra. Ángela María Pinzón Rondón. MD, MPH, PhD Epidemióloga.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá- Colombia

2020

## **IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con infección por virus de Epstein Barr.

Tipo de investigación: Estudio retrospectivo. Serie de casos.

Investigador principal: María Alejandra Moreno Bermeo. Residente de Pediatría. Universidad del Rosario.

Asesor temático: Dr. Iván Felipe Gutiérrez. Infectólogo pediatra.

Asesor metodológico: Dra. Ángela María Pinzón Rondón. MD, MPH, PhD Epidemióloga.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. TÍTULO</b> .....	<b>6</b>
<b>2. RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>8</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>10</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
7.1 Objetivo general.....	18
7.2 Objetivos específicos .....	18
<b>8. METODOLOGÍA</b> .....	<b>19</b>
8.1 Tipo de diseño y estudio .....	19
8.2 Población y muestra.....	19
8.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	19
8.4 Definición y operacionalización de variables .....	20
8.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos .....	28
8.6 Plan de procesamiento de análisis de datos .....	29
8.7 Alcances y límites de la investigación .....	29
8.8 Aspectos éticos .....	30
<b>9. PRESUPUESTO</b> .....	<b>32</b>
<b>10. CRONOGRAMA</b> .....	<b>33</b>
<b>11. RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>12. DISCUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>13. CONCLUSIONES</b> .....	<b>44</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>45</b>
<b>15. ANEXOS</b> .....	<b>49</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia presentación de signos y síntomas en infección por VEB en cohortes estudiadas a nivel mundial.....	13
Tabla 2. Diagnóstico de estado clínico para infección por VEB según resultados serológicos .....	16
Tabla 3. Definición de variables .....	20
Tabla 4. Alcances de la investigación relacionados con la generación de conocimiento .....	29
Tabla 5. Alcances de la investigación conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional.....	30
Tabla 6. Alcances de la investigación dirigidos a la apropiación social del conocimiento .....	30
Tabla 7. Presupuesto del trabajo de investigación.....	32
Tabla 8. Cronograma de realización del trabajo de investigación.....	33
Tabla 9. Características sociodemográficas .....	34
Tabla 10. Hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario .....	35
Tabla 11. Valores hematológicos encontrados en los pacientes con infección por VEB .....	36
Tabla 12. Elevación de parámetros hematológicos por grupo etario .....	36
Tabla 13. Valores de laboratorio encontrados en los pacientes con infección por VEB .....	37
Tabla 14. Elevación de parámetros de química sanguínea por grupo etario .....	38

## LISTA ANEXOS

Anexo 1. Formato de recolección de datos.....	49
Anexo 2. Primer síntoma presentado en casa por grupo etario .....	54
Anexo 3. Valores hematológicos encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario .....	55
Anexo 4. Valores de laboratorio encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario .....	56

## **1. TÍTULO**

Características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con infección por virus de Epstein Barr.

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La infección primaria por el Virus del Epstein Barr (VEB) es usualmente asintomática, pero se ve asociada a mononucleosis infecciosa en un tercio de los casos, cursando con complicaciones potencialmente fatales en al menos 1% de los pacientes.

El curso clínico de la enfermedad varía según la cohorte estudiada, lo cual retrasa su diagnóstico. Se realizó un estudio observacional descriptivo para realizar la caracterización sociodemográfica y clínica de la infección por VEB en pacientes pediátricos en la Clínica Infantil Colsubsidio durante 2015-2019.

**Metodología:** Se identificaron pacientes con Ag-VCA IgM positivo, como diagnóstico de infección aguda por VEB. Se evaluaron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de cada paciente, para su posterior análisis descriptivo.

**Resultados:** Se encontraron 91 pacientes con infección activa por VEB con una mediana de edad de 8,15 años. El grupo más afectado fue el de los preescolares. Se encontró fiebre en el 91,2%, faringitis en el 58,2%, linfadenopatías cervicales en el 64,8%, esplenomegalia y hepatomegalia en el 34,5% y 27,2% de los pacientes. Se presentó leucocitosis en el 45,1% con predominio linfocitario en el 61,5%, presencia de linfocitos atípicos en el 28,5% y monocitosis en 90,1% de los pacientes. Transaminasas elevadas en el 49,1% (ALT) y 54,2% (AST). Se presentaron complicaciones en el 20,9% de los pacientes. La mediana de hospitalización fue de 7 días.

**Conclusiones:** Este estudio indica la necesidad de una mayor sospecha diagnóstica de la infección por VEB en la población estudiada. Se sugieren estudios adicionales para correlacionar los resultados encontrados.

### 3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El Virus del Epstein Barr (VEB) es un herpes virus tipo 4, que se transmite por el contacto cercano entre personas susceptibles de pacientes con la infección activa, o incluso de portadores asintomáticos que pueden transmitir el virus incluso hasta 12 meses después de la infección inicial. La infección primaria por VEB es usualmente asintomática, pero se ve asociada a mononucleosis infecciosa (MNI) en aproximadamente un tercio de los casos durante la adolescencia y la adultez (1), donde el VEB constituye el principal agente en más del 90% de los casos (2,3). En USA se reportan aproximadamente 500 casos/año por 100.000 habitantes, con mayor incidencia en pacientes entre los 15 y 24 años y una incidencia menor en niños menores de 10 años, en los cuales clínicamente existen manifestaciones más leves por lo cual es poco diagnosticada (3).

Típicamente el síndrome clínico se caracteriza por la triada de fiebre, faringitis y adenopatías que se autolimitan espontáneamente en dos o tres semanas (4). Sin embargo, en cohortes estudiadas a nivel mundial, la presentación clínica puede ser variable. La fiebre prolongada se ha descrito en el 28 al 95% de los casos, faringitis en el 50 al 85% y linfadenopatía en el 72 al 100% de los casos. Además, se asocia a síntomas como fatiga (61-100%), hepatomegalia (6-47%), exantema generalmente asociado a la administración de derivados de penicilina por hipersensibilidad transitoria a penicilinas (95%) (5,6) y alteraciones hematológicas como presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica (24,5-75%), trombocitopenia y alteración del perfil hepático, entre otros (3,4,7-9).

La MNI generalmente tiene un curso benigno; sin embargo, al menos el 1% de los pacientes (10) puede presentar complicaciones como anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, ictericia, secuelas neurológicas, alteraciones asintomáticas del electrocardiograma (6,11), neumonía, entre otras (9). Algunas complicaciones son potencialmente fatales como obstrucción de vía aérea secundaria a inflamación orofaríngea y ruptura esplénica durante las 6 primeras semanas posterior a la infección. Además, el VEB puede asociarse al desarrollo de linfoma Hodkin, linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo (10,12), síndrome hemofagocítico en aproximadamente 1 de cada 800.000 casos (3), inmunodeficiencias primarias y adquiridas, entre otras.

La presencia de síntomas, signos y evolución tan variada e inespecífica que se presentan en gran número de enfermedades infecciosas y no infecciosas prevalentes en la población pediátrica, en muchas ocasiones dificultan y retrasan el diagnóstico, sometiendo en ocasiones a pacientes a procedimientos innecesarios, incluyendo estancias hospitalarias prologadas, y pruebas de laboratorio innecesarias, de ahí la importancia de describir esta patología, para brindar al clínico herramientas que permitan una sospecha oportuna de acuerdo a datos propios de nuestra población.



#### 4. JUSTIFICACIÓN

Aunque existe información del curso clínico, prevalencia de síntomas y complicaciones de la mononucleosis infecciosa (MNI) por Virus del Epstein Barr (VEB), esta varía de acuerdo a la cohorte estudiada. De acuerdo a la revisión de la literatura, en Latinoamérica y en Colombia existen pocos estudios recientes en los cuales se describan las manifestaciones clínicas, paraclínicas y posibles complicaciones de esta enfermedad; así mismo, no se conocen las características epidemiológicas y demográficas locales de la misma.

De acuerdo a la revisión de los investigadores, en nuestro medio no existen estudios que describan la edad de presentación más frecuente de la enfermedad, si bien, en países industrializados como USA la infección es más frecuente en la segunda década de la vida, donde se presentan característicamente los síntomas de MNI (7,13), en otros países se ha reportado que la infección primaria se presenta con mayor frecuencia en los primeros años de vida. González Saldaña, en un estudio realizado en México, describe una mayor incidencia en pacientes escolares con un edad promedio de presentación a los 5.2 años (3), sin diferencias significativas entre sexos. En España se reportan máximos picos de incidencia a los 2 y a los 16 años y tampoco se evidencia diferencia significativa entre sexos a lo largo del estudio (14).

Así mismo, la triada de fiebre, faringitis y adenopatías son síntomas y signos inespecíficos que se presentan en una gran variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas prevalentes en la población pediátrica, de tal forma que conocer las características clínicas de esta infección puede facilitar un diagnóstico oportuno y manejo de MNI, así como a la identificación y tratamiento oportuno de las posibles complicaciones que se presenten en los niños.

Es importante realizar una caracterización de la infección por el VEB en nuestra población, con el fin de describir el síndrome clínico y complicaciones asociadas a la misma. De acuerdo a lo anterior, el objetivo de este estudio es realizar una caracterización epidemiológica y clínica de la infección por el VEB en niños de 1 mes a 17 años de vida en una clínica de tercer nivel en Bogotá, Colombia en un periodo comprendido entre julio de 2015 a diciembre de 2019.

## 5. MARCO TEÓRICO

### **Introducción**

El Virus del Epstein Barr (VEB) es un herpes virus tipo 4, el cual se transmite con el contacto íntimo entre personas susceptibles y portadores asintomáticos.

En los niños pequeños, la primo-infección por VEB es usualmente asintomática o puede presentar síntomas y signos inespecíficos, no obstante, en aproximadamente un tercio de los casos durante la adolescencia y la adultez (1) se ve asociada a mononucleosis infecciosa (MNI) donde el VEB constituye el principal agente en más del 90% de los casos (2,3).

Ésta es una entidad clínica caracterizada por la triada de fiebre, adenomegalia y faringitis, la cual se puede ver asociada a otros síntomas como fatiga, ictericia, hepato-esplenomegalia, exantema secundario a la administración de aminopenicilinas, entre otros. Además, se asocia a alteraciones hematológicas entre las cuales cabe destacar la aparición de linfocitos atípicos.

La MNI generalmente tiene un curso benigno; sin embargo, al menos el 1% de los pacientes (10,15), puede presentar complicaciones potencialmente fatales.

### **Epidemiología**

La prevalencia de la infección por VEB en niños varía dependiendo de la edad, la localización geográfica y la etnia (15). Sin embargo, se considera que el 90-95% de los adultos son seropositivos para el VEB (1,4).

En países desarrollados como USA o en algunas regiones de Europa, los niños adquieren la infección de forma más tardía durante la adolescencia, donde típicamente se presentan los síntomas de la MNI (10). Se reportan aproximadamente 500 casos/año de MNI por 100.000 habitantes, con mayor incidencia en pacientes entre los 15 y 24 años y una incidencia menor en niños menores de 10 años, en los cuales clínicamente existen manifestaciones más leves por lo cual es poco diagnosticada (3).

En cohortes estudiadas alrededor del mundo como México, Dinamarca, China, Corea, Japón, existen discrepancias en cuanto a la edad de presentación, ya que suele ser más frecuente durante la infancia con un pico entre los 2 y 6 años (3,7,9,11,16,17). En términos generales, no se ve una mayor afectación por sexo y es una infección con distribución mundial, la cual no se ve afectada por fenómenos estacionarios (5).

### *Reservorio y portadores*

Los humanos son el único reservorio para el VEB, particularmente las glándulas salivales. La eliminación del VEB a través de la saliva persiste por varios meses posterior a la

enfermedad aguda y disminuye gradualmente; sin embargo, reaparece de forma intermitente durante toda la vida y puede presentar reactivación en situaciones de inmunosupresión.

#### *Mecanismo de transmisión*

El virus se trasmite de forma directa por el contacto con las secreciones orales. En USA es comúnmente llamada “la enfermedad del beso” dada su transmisión a través de la saliva en los adolescentes (15). Se ha encontrado el VEB en sangre, epitelio vaginal y semen, por lo que se puede considerar que existe transmisión sexual y en personas susceptibles puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de médula ósea. Aunque se desconocen las condiciones ideales para la transmisión del VEB, se considera que ante mayor inoculo viral, mayor posibilidad de infección (15).

#### *Periodo de incubación*

El periodo de incubación es de aproximadamente 32-49 días (15). La reactivación de la enfermedad ha sido documentada en pacientes que han recibido trasplante y otros estados de inmunosupresión.

### **Características del virus del Epstein Barr (VEB)**

El VEB pertenece a la familia Herpesviridae; se replica en las células linfoides, epiteliales y fibroblastos. Existen dos tipos de VEB: 1 y 2 los cuales se componen de una proteína core envuelta en una doble cadena DNA de 172 pares de kilobases. El VEB-1 es 10 veces más frecuente en Europa y USA (2,18).

Para ingresar a las células, el VEB requiere la interacción entre las glicoproteínas de la envoltura viral con el receptor CD 21 de los linfocitos e integrinas de las células epiteliales, lo cual genera la fusión de membranas y la entrada del virus a las células. Al interior de la célula la cápside viral se disuelve y el genoma viral es transportado al núcleo.

### **Fisiopatología de la mononucleosis infecciosa (MNI)**

El virus infecta las células epiteliales de la orofaringe y las glándulas salivales donde se da la replicación viral con producción de viriones, posteriormente ingresa al torrente sanguíneo donde infecta a los linfocitos B. Por otra parte, los linfocitos B también pueden ser infectados al contacto directo con células epiteliales infectadas o durante el paso del virus a través de las criptas amigdalinas con posterior diseminación en el sistema linfoide.

Cómo respuesta a la infección, las células B producen anticuerpos heterófilos los cuales son anticuerpos predominantemente de tipo IgM que actúan como aglutininas o hemolisinas los cuales no tienen especificidad frente a antígenos el EBV y se producen frente a un antígeno diferente al que originó la respuesta. Además, se producen anticuerpos específicos frente a

el VEB como IgM e IgG para el antígeno de la cápside viral (IgM-VCA e IgG-VCA), anticuerpos anti-antígeno nuclear del Epstein Barr (EBNA) y anticuerpos anti-antígeno temprano (EA). Cuando se produce la acción de estas proteínas, se inicia la fase lítica del ciclo replicativo en la que se producen formas infectantes del virus y destrucción de la célula huésped.

Durante la respuesta inmunológica, se produce un aumento marcado de inmunidad celular. En la fase inicial, los encargados del control de la infección son las células natural killer (NK) y los linfocitos T citotóxico (LT CD8) inespecíficos. En la fase posterior, se produce activación de LT CD8 específicos frente a las proteínas de membrana del VEB, lo cual genera su destrucción. Paraclínicamente, se presenta una relación LT CD4/CD8 baja o invertida. Los linfocitos T CD8 y células NK que se encargan de controlar la infección forman las células de Downey o linfocitos atípicos.

En la fase aguda de la enfermedad, los linfocitos B con capacidad de proliferación migran a los órganos linfoides, lo que explica las linfadenopatías y la esplenomegalia. La destrucción celular en las células epiteliales de la orofaringe lleva a la faringitis.

La latencia de la infección por el VEB se establece por el reservorio de células infectadas en el epitelio orofaríngeo y en la médula ósea. Esta fase de latencia tiene lugar en las células B de memoria (episoma viral). Durante esta fase sólo se expresan 11 genes: 6 antígenos EBNA, 3 antígenos de membrana y 2 ARN de pequeño tamaño EBER 1 y 2. De acuerdo con la expresión de dichos genes, se producen las distintas formas de latencia. Esto impide que las células sean reconocidas por los LT CD8 lo que permite que el virus permanezca en el huésped de por vida y presente reactivación en situaciones de inmunosupresión.

### **Manifestaciones clínicas**

Típicamente el síndrome clínico se caracteriza por la triada de fiebre, faringitis y adenopatías el cual se autolimita espontáneamente en dos o tres semanas (4). En cohortes estudiadas previamente alrededor del mundo, existe variación entre los porcentajes de presentación de los síntomas como fiebre prolongada la cual se presenta en 28 al 95%, faringitis en 50 al 85% y linfadenopatía en 72 al 100% de los casos (Tabla 1).

Además de dicha triada, la MNI se asocia a fatiga (61-100%), hepatomegalia (6-47%), rash generalmente asociado a la administración de derivados de penicilina dado por hipersensibilidad transitoria a penicilina secundaria a disregulación inmune en la fase aguda de la infección (95%) (5,6,15) y alteraciones hematológicas como la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica (24,5-75%), hepatitis sub clínica documentada por niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) se presenta en el 75% y hepatitis con hepatomegalia e ictericia en 5% de los casos, entre otros (3,4,7-9).

Tabla 1. Frecuencia presentación de signos y síntomas en MNI por VEB en cohortes estudiadas a nivel mundial.  
Fuente: Elaboración propia.

Hallazgo	Odame, et al. 2014 (14).	González Saldaña et al. 2012 (3).	Topp, et al. 2015 (12).			Gao, et al. 2011 (11).	Chan, et al. 2003 (9).				Wang, et al. 2013 (16).		Medovic, et al. 2016 (31).	Son, et al. 2011 (17).		
			0-4a	5-10a	11-15a		NA	0-2a	2-4a	5-9a	10-15a	Preescolares		Adolescents	NA	0-4a
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>																
Linfadenopatía	72%	89.50%	89.50%	80.00%	93.50%	95.00%	87.50%	90.70%	83.30%	85.70%	94.60%	85.10%	82.00%	46.70%	65.80%	53.80%
Faringitis	50%	55.20%	63.20%	80.80%	87.10%	83.50%	87.50%	79.50%	83.30%	85.70%	97.70%	90.10%	72.20%	63.30%	73.30%	46.20%
Fiebre	28%	70.70%	84.20%	84.60%	80.60%	92.30%	87.50%	90.70%	77.80%	57.10%	96.90%	97.00%	87.20%	86.70%	92.10%	92.30%
Esplenomegalia	19%	36.80%	13.20%	26.90%	12.90%	47.40%	75.00%	61.40%	66.70%	57.10%	61.50%	58.40%	66.70%	13.30%	7.90%	23.10%
Hepatomegalia	6%	47.20%	34.20%	23.10%	19.40%	58.10%	87.50%	77.30%	72.20%	71.40%	78.50%	15.80%	33.20%	13.30%	34.20%	23.20%
Somnolencia	53%	NR	NR			NR	NR				NR		NR	NR		
Malestar general	NR	69.30%	NR			NR	NR				NR		NR	30%	42.10%	38.5
Fatiga	66%	NR	65.80%	61.50%	74.20%	NR	NR				NR		67.50%	NR		
Ictericia	NR	10%	2.60%	3.80%	9.70%	NR	0.00%	4.80%	0.00%	28.60%	NR		NR	NR		
Edema periorbitario	NR	0.61%	10.50%	19.20%	22.60%	11.50%	25.00%	31.80%	22.00%	28.60%	34,5%	8.00%	23.10%	NR		
Enantema palatino	NR	NR	NR			NR	13%	2%	6%	29%	NR		NR	NR		
Rash	NR	16.50%	39.50%	15.40%	32.30%	14.80%	25.00%	20.50%	16.70%	14.30%	21.50%	13.90%	23.90%	NR		
<b>CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS</b>																
Alteración de FH	NA	30.90%	NA			48.60%	14.30%	52.40%	80%	100%	NA			26.60%	63.10%	76.90%
Elevación de AST	54%	ND	NR			ND	ND				63.20%	85.10%	74.70%	ND		
Elevación de ALT	47%		53.70%				ND				55.50%	91.10%	66.70%	ND		
Hiperbilirrubinemia	16%	42.10%	9.30%			NR	5.19%				1.70%	26.40%	NR	NR		
GGT	38%	NR	NR			NR	NR				23.90%	78.90%	NR	NR		
LDH	NR	NR	65%			NR	NR				NR		96.30%	NR		
Neutropenia	12.50%	NR	8.70%			4.30%	12.50%	20.50%	16.70%	14.30%	22.30%	73.30%	NR	NR		
Linfocitosis	15.60%	41.70%	75.00%			NR	NR				NR		74.70%	6.70%	5.26%	23.10%
Presencia de linfocitos atípicos	NR	24.50%	NR			51.90%	NR				NR		NR	48.00%	45.50%	50%
Trombocitopenia	12.50%	7.30%	2.20%			5%	25%	21%	11%	43%	2%	5%	NR	6.70%	13.20%	15.40%

## Mononucleosis infecciosa crónica

La infección primaria por VEB puede resultar en una enfermedad multisistémica crónica, probablemente secundaria a alteraciones genéticas que desencadenan un pobre control del virus. Aunque es rara, puede ser fatal.

Existen dos cuadros clínicos característicos de dicha infección: Recuperación de la fase inicial de la enfermedad con síntomas recurrentes que se desarrollan de meses a años después o “Enfermedad similar a mononucleosis” de duración indefinida (15). Además, las complicaciones sistémicas en diversos órganos secundarias a la enfermedad crónica por VEB se asocia a mal pronóstico (19).

Su perfil de anticuerpos se caracteriza por negatividad del VCA IgM, títulos altos de VCA IgG y títulos moderadamente elevados de EBNA-1 IgG.

## **Complicaciones**

La MNI generalmente tiene un curso benigno; sin embargo, al menos el 1% de los pacientes (10,15), pueden presentar complicaciones potencialmente fatales tales como: Anemia hemolítica (3%), trombocitopenia leve (25-50%) y severa (20), neutropenia (50-80%), obstrucción de vía aérea secundaria a inflamación orofaríngea (<5%), ruptura esplénica durante las 6 primeras semanas posterior a la infección aguda (<0.5%), secuelas neurológicas (convulsiones febriles, cefalea, meningoencefalitis, encefalitis aguda, cerebelitis aguda, mielitis transversa, mieloradiculitis, síndrome de Guillan-Barré, parálisis de nervios craneales, anomalías en RMN y EEG (actividad lenta generalizada) en pacientes con encefalitis o cerebelitis (21,22)) (1-5%) (1), colecistitis aguda acalculosa (23), alteraciones en el perfil lipídico (24), alteraciones asintomáticas del electrocardiograma (6%)(6), entre otras. Además, en un estudio realizado por Gao en Beijing, existe una prevalencia mayor de complicaciones como neumonía en un 59% (9).

### *Desarrollo de enfermedades autoinmunes y cáncer*

El VEB fue el primer virus humano en ser asociado con malignidad (25). Mientras en la mayoría de los casos, la infección por VEB se encuentra en estado latente en las células B, la persistencia de la infección en algunos pacientes involucra una reactivación del estado lítico, lo cual se ha visto asociado a tumores de células B y tumores epiteliales. El VEB puede transformar las células B infectadas en células de la línea linfoblastoide, por lo cual el VEB se asocia a desordenes linfoproliferativos como resultado de la producción no regulada de linfocitos (1,25).

Los desordenes linfoproliferativos se pueden clasificar en 1. Enfermedades malignas como linfoma Burkitt, linfoma Hodkin, carcinoma nasofaríngeo no glandular, carcinoma hepatocelular, leiomiomasarcoma, sarcoma folicular de células dendríticas, síndrome hemofagocítico en aproximadamente 1 en 800.000 casos (3), entre otros (1,10,12,26,27), 2. Inmunodeficiencias primarias como inmunodeficiencia severa combinada, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome linfoproliferativo ligado a X, entre otros y 3. Inmunodeficiencias adquiridas como linfoma asociado a VIH, desorden linfoproliferativo en paciente post trasplantado, granulomatosis linfomatoidea y linfoma asociado a metotrexate (1). Además, se ha dado una asociación clara entre la infección y el desarrollo de esclerosis múltiple (15).

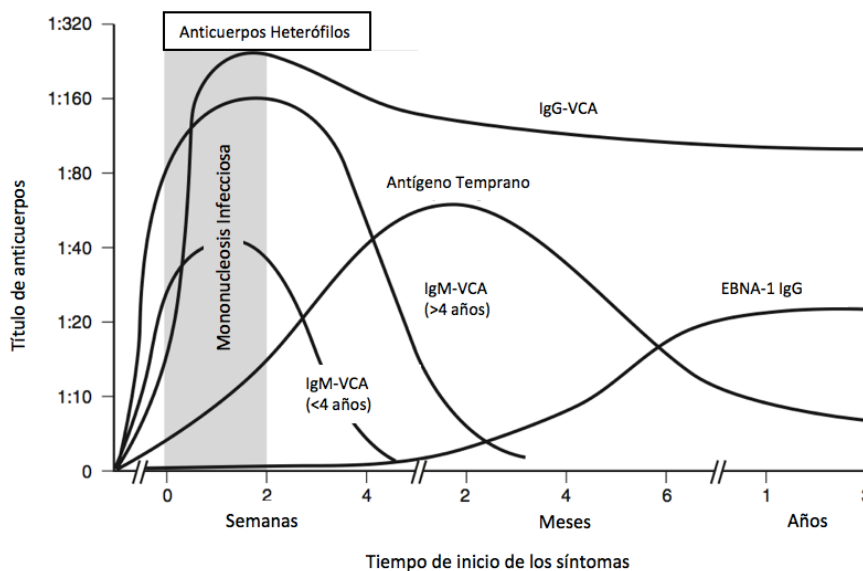
## **Diagnóstico**

Para realizar el diagnóstico de infección primaria por VEB, se debe tener en cuenta el cuadro clínico del paciente, los análisis sanguíneos en el cual debe existir un 50% de células

mononucleares (linfocitos y monocitos) en sangre periférica, con porcentaje de linfocitos atípicos >15% (4).

Además de lo anterior, el diagnóstico de la infección está dado por la detección de anticuerpos (5,10,28). Existen distintos tipos de anticuerpos que se presentan en la infección aguda o crónica por VEB.

1. Anticuerpos heterófilos: Son anticuerpos tipo IgM contra los eritrocitos, se aumentan en la sobrerregulación inmune generalizada que se presenta en la fase aguda de la infección por VEB. Representan un método diagnóstico confirmatorio de la infección; sin embargo, presentan limitaciones ya que se ha observado que aproximadamente 40% de los niños menores de 4 años no desarrollan anticuerpos heterófilos durante la infección primaria por VEB (15). Además, este tipo de anticuerpos no son específicos, pueden estar presentes en infecciones causadas por otros microorganismos, enfermedades malignas y enfermedades autoinmunes y pueden persistir positivos hasta 1 año después de la infección y, por tanto, no son siempre diagnósticos de infección aguda.
2. Anticuerpos contra cápside viral (VCA) tipo IgM: Aumentan de forma temprana y disminuyen aproximadamente a los 3 meses por lo cual es un adecuado indicador de infección aguda. Pueden presentar falsos positivos en infección por citomegalovirus.
3. Anticuerpos contra cápside viral (VCA) tipo IgG: Son usualmente detectables después de la 1 semana de infección y persisten de manera indefinida. Representan un buen indicador de infección previa por VEB.
4. EBNA-1 IgG: Presentan un aumento gradual y lento. Usualmente no son detectables hasta 3 meses después del inicio de la enfermedad.



Gráfica 1. Serología en infección por VEB. Adaptada de: Jenson HB. Epstein-Barr Virus. *Pediatr Rev.* 2011 Sep 1;32(9):375 LP-384. (28).

De acuerdo a lo anterior, los anticuerpos presentes pueden establecer el tiempo de evolución de la infección:

Tabla 2. Diagnóstico de estado clínico para infección por VEB según resultados serológicos. Fuente: Elaboración propia. Adaptado de: Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol [Internet]. 2015;4(2): e33.

Situación clínica	Anticuerpos		
	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG
Seronegativo	-	-	-
Infección aguda	+	-	-
Infección subaguda	+	+	-
Reactivación	+ o -	+	+
Infección previa	-	+	+

### **Tratamiento**

Actualmente, no hay un tratamiento específico para la MNI (5). El manejo de esta entidad consiste principalmente en medidas sintomáticas. Se debe iniciar manejo antipirético para el control de la fiebre, manejo analgésico para la odinofagia y mialgias. Se recomienda el cese de la actividad física durante las primeras 6 semanas posterior a la infección aguda por riesgo de ruptura esplénica (5,10,13).

Los corticoesteroides se han utilizado para el manejo de complicaciones tales como la obstrucción de vía aérea o fenómenos autoinmunes como la anemia o trombocitopenia, sin embargo, su uso es controversial y puede alterar la eliminación viral (10,15). No está indicado el manejo antibiótico, el cual puede asociarse a exantema secundario a la aplicación de aminopenicilinas. Aunque se han realizado estudios con antivirales como aciclovir y vanganciclovir, aún no existen estudios para el manejo de la enfermedad. (15).

### **Pronóstico**

Cómo se ha mencionado anteriormente, el pronóstico de la enfermedad es bueno, tiende a resolver de forma autolimitada en aproximadamente en 3 a 6 semanas (4). En caso de presentar complicaciones, el pronóstico dependerá del manejo de las mismas.

Se recomienda a aquellos pacientes que han presentado infección por VEB, no realizar donaciones de sangre en por lo menos 6 meses (4).



## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes con infección por Virus de Epstein Barr en una Clínica Pediátrica en Bogotá, Colombia en el periodo comprendido entre julio de 2015 y diciembre de 2019?

## **7. OBJETIVOS**

### 7.1 Objetivo general:

Describir las características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes de 1 mes a 17 años de vida con la infección por el virus del Epstein Barr durante el periodo de 2015 al 2019 en la Clínica Infantil Colsubsidio.

### 7.2 Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de la población que presenta la infección por Virus del Epstein Barr (edad, sexo, comorbilidades etc).
2. Describir las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes de 1 mes a 17 años con infección documentada por VEB.
3. Describir los hallazgos paralínicos relacionados con la infección por VEB.
4. Describir la evolución, desenlace y complicaciones de los pacientes con infección por VEB.

## 8. METODOLOGÍA

### 8.1 Tipo y diseño de estudio:

El presente estudio es un estudio observacional descriptivo de serie de casos para realizar la caracterización sociodemográfica y clínica de la infección por el Virus del Epstein Barr en pacientes de 1 mes a 17 años de edad en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2015-2019.

### 8.2 Población y muestra:

*Población universal:* Pacientes de 1 mes a 17 años de vida con diagnóstico de infección por el virus del Epstein Barr.

*Población accesible:* Pacientes de 1 mes a 17 años de vida con diagnóstico de infección por el virus del Epstein Barr que consultaron o fueron hospitalizados en la Clínica Infantil Colsubsidio durante los años 2015-2019.

*Muestra:* El estudio no requiere cálculo de muestra ya que es de tipo retrospectivo y se tomará la información de historias clínicas de la Clínica Infantil Colsubsidio de 2015 a 2019.

### 8.3 Criterios de inclusión y exclusión:

*Criterios de inclusión:*

1. Pacientes de 1 mes a 17 años de vida.
2. Positividad de IgM para antígeno capsular (Ag VCA) del Virus del Epstein Barr.

*Criterios de exclusión:*

1. Pacientes que no cuenten con historia clínica completa dentro de la institución.
2. Pacientes en los cuales el estudio serológico para VEB, fue realizado como parte de abordaje diagnóstico de enfermedad de base, sin datos que sugieran infección activa.

## 8.4 Definición y operacionalización de variables

Tabla 3. Definición de variables. Fuente: Elaboración propia.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERATIVIDAD
<b>Características sociodemográficas</b>				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa	Continua	Número de años
Fecha de nacimiento	Indicación del tiempo donde ocurre el nacimiento	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año
Fecha de consulta	Indicación del tiempo donde ocurre la consulta	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año
Sexo	Condición biológica y genética que define un ser individuo de acuerdo a características específicas en femenino o masculino	Cualitativa	Nominal	0: Masculino 1: Femenino
Nivel educativo del menor	Nivel educativo actual del menor	Cualitativa	Ordinal	0. Ninguno 1. Asiste a guardería 2. Jardín 3. Primaria 4. Bachillerato
Comorbilidades	Presenta condiciones patológicas que presenta el paciente previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Enfermedad oncológica	Presenta diagnóstico de enfermedad oncológica previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce

Cardiopatía	Presenta diagnóstico de cardiopatía previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Enfermedad pulmonar crónica	Presenta diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Enfermedad reumatológica	Presenta diagnóstico de enfermedad reumatológica previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Enfermedad renal	Presenta diagnóstico de enfermedad renal previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Enfermedad neurológica	Presenta diagnóstico de enfermedad neurológica previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Inmunosupresión	Presenta diagnóstico de inmunosupresión previo al momento de la admisión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
Recibo antibiótico en 7 días previos a la consulta	Administración de antibióticos 7 días antes de la fecha de la consulta	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si 99: Se desconoce
<b>Características clínicas (síntomas y signos)</b>				
Fecha inicio de los síntomas	Indicación del tiempo donde	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año

	inician los síntomas			
Días con síntomas hasta el momento de consulta de los síntomas	Periodo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el momento de la consulta	Cuantitativa	Continua	Número de días.
Primer síntoma presentado en casa	Primera manifestación clínica de la infección por VEB	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fiebre</li> <li>2. Malestar general</li> <li>3. Emesis</li> <li>4. Odinofagia</li> <li>5. Dolor abdominal</li> <li>6. Rinorrea</li> <li>7. Tos</li> <li>8. Adenopatias</li> <li>9. Otros</li> </ol>
Malestar general	Sensación de malestar general referida por el paciente al momento de la consulta	Cualitativa	Nominal	<p>0: No  1: Si  99: Se desconoce</p>
Fiebre	Presencia de temperatura cuantificada mayor a 38° referida o documentada al momento de la admisión	Cualitativa	Nomina	<p>0: No  1: Si  99: Se desconoce</p>
Fecha de inicio de la fiebre	Indicación del tiempo donde inicia la fiebre	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año
Tiempo de duración de la fiebre	Tiempo en días desde el inicio de la fiebre hasta el momento de consulta	Cuantitativa	Continua	Número de días
Linfadenopatías	Presencia de aumento de tamaño de ganglios	Cualitativa	Nominal	<p>0: No.  1: Si  99: Se desconoce</p>
Cervicales	Presencia de aumento de tamaño de ganglios cervicales	Cualitativa	Nominal	<p>0: No.  1: Si  99: Se desconoce</p>

Abscedación adenopatía cervical	Crecimiento asimétrico de adenopatías, con presencia de imágenes sugestivas de absceso por ecografía o con cambios inflamatorios locales	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Linfadenopatías generalizadas	Presencia de adenopatías en más de una región además de la cervical	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Faringitis	Presencia de exudado faríngeo al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Esplenomegalia	Presencia de aumento del tamaño del bazo al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Hepatomegalia	Presencia de aumento del tamaño del hígado al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Edema periorbitario	Presencia de edema periorbitario al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Ictericia	Presencia de ictericia al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Enantema palatino	Presencia de enantema en paladar al examen físico	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Exantema	Presencia de exantema maculopapular o petequeal	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
<b>Características paraclínicas (primer paraclínico más cercano al momento del diagnóstico)</b>				
Leucocitos	Número de leucocitos en el cuadro hemático	Cuantitativa	Continua	Número de leucocitos

	ingreso células/mm <sup>3</sup>			
Neutrofilos	Número de neutrófilos en el cuadro hemático ingreso células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Continua	Número de neutrófilos
Linfocitos	Número de linfocitos en el cuadro hemático ingreso células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Continua	Número de linfocitos
Linfocitos atípicos	Presencia de linfocitos atípicos en sangre %	Cuantitativa	Continua	Porcentaje de linfocitos atípicos
Monocitos	Número de monocitos en el cuadro hemático ingreso células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Continua	Número de monocitos
Plaquetas	Número de plaquetas en el cuadro hemático ingreso células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa	Continua	Número de plaquetas
Alanina aminotransferasa (ALT)	Se cuenta con datos del valor sanguíneo de alanina aminotransferasa IU/L	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Aspartato aminotransferasa (AST)	Se cuenta con datos del valor sanguíneo de aspartato aminotransferasa IU/L	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Alanina aminotransferasa (ALT)	Valor sanguíneo de alanina aminotransferasa IU/L	Cuantitativa	Continua	Valor de alanina aminotransferasa
Aspartato aminotransferasa (AST)	Valor sanguíneo de aspartato aminotransferasa IU/L	Cuantitativa	Continua	Valor de alanina aminotransferada
Bilirrubina total, directa e indirecta	Se cuenta con datos del valor sanguíneo de	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si



	bilirrubina total, directa e indirecta			
Bilirrubina total	Valor sanguíneo de bilirrubina total mg/dl	Cuantitativa	Continua	Valor de bilirrubina total
Bilirrubina indirecta	Valor sanguíneo de bilirrubina indirecta mg/dl	Cuantitativa	Continua	Valor de bilirrubina indirecta
Bilirrubina directa	Valor sanguíneo de bilirrubina directa mg/dl	Cuantitativa	Continua	Valor de bilirrubina directa
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Se cuenta con datos del valor sanguíneo de lactato deshidrogenasa IU/L	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Valor sanguíneo de lactato deshidrogenasa IU/L	Cuantitativa	Continua	Valor de lactato deshidrogenasa
Albumina	Se cuenta con datos del valor sanguíneo de albumina	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Albumina	Valor sanguíneo de albumina	Cuantitativa	Continua	Valor de albumina
Ecografía cervical	Se cuenta con ecografía cervical	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Abscedación adenopatía cervical	Presencia de imágenes sugestivas de absceso por ecografía	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Ecografía abdominal total	Se cuenta con ecografía abdominal total	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si
Hepatomegalia	Aumento de tamaño de lóbulo hepático derecho con respecto a la edad por ecografía	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
Esplenomegalia	Aumento del diámetro longitudinal del	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce

	bazo con respecto a la edad por ecografía			
Adenitis mesentérica	Presencia de adenopatías intrabdominal – retroperitoneales como hallazgo de ecografía abdominal	Cualitativa	Nominal	0: No. 1: Si 99: Se desconoce
<b>Evolución y tratamiento</b>				
Uso de antibióticos	Uso de antibiótico intrahospitalario durante la presentación del cuadro agudo	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Número de antibióticos utilizados	Número de antibióticos utilizados durante su estancia hospitalaria	Cuantitativa	Discreta	Número
Numero de días totales de antibióticos	Días totales en los que recibió antibióticos, durante su hospitalización	Cuantitativa	Discreta	Número
Valoración por oncología	Durante hospitalización requirió evaluación por oncología	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Se sospechó síndrome linfoproliferativo	De acuerdo a concepto de oncología se consideró la posibilidad de patología oncológica	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Realización de TAC	Durante hospitalización requirió la realización de algún tipo de tomografía	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si

Aspirado de medula ósea	Requirió aspirado de MO por sospecha de patología oncológica	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
<b>Desenlace</b>				
Fecha del último día de fiebre	Indicación del tiempo donde se presenta el último día de fiebre (Se considera último día de fiebre tras completar 24 horas afebril).	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año
Neumonía	Presencia de neumonía como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Obstrucción de la vía aérea	Presencia de obstrucción de la vía aérea como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Síndrome linfoproliferativo	Presencia de síndrome linfoproliferativo como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Síndrome hemofagocítico	Presencia de síndrome hemofagocítico como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si

Convulsiones	Presencia de convulsiones como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Encefalitis	Presencia de encefalitis como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Parálisis del VI par craneal	Presencia de encefalitis como complicación del cuadro agudo evidenciada durante la hospitalización	Cualitativa	Continua	0:No 1: Si
Fecha de egreso hospitalario	Indicación del tiempo donde se da el alta hospitalaria	Cuantitativa	Discreta	Día-Mes-Año

#### 8.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

##### *Metodología de la recolección:*

Se realizó una revisión de la base de datos del laboratorio clínico de la Clínica Infantil Colsubsidio desde el 1 de julio de 2015 al 31 de diciembre de 2019 con el fin de identificar los pacientes de 1 mes a 17 años con Ag-VCA IgM positivo, el cual realiza el diagnóstico de infección aguda por Virus del Epstein Barr.

Posteriormente, se consultaron las historias clínicas de cada uno de dichos pacientes y se tomaron los datos clínicos relevantes para la investigación, los cuales incluyen características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, así como las complicaciones presentadas por los pacientes durante el periodo de su hospitalización. Se realizó utilizando las herramientas de informática de la institución por lo cual se solicitará acceso al sistema mediante clave y usuario. Dicha recolección no entorpeció el desarrollo de las habilidades laborales de los trabajadores.

La información de identificación de los pacientes se mantendrá de manera confidencial. La información recolectada de las historias clínicas será digitalizada en Excel, construyendo una base de datos que permita posterior análisis estadístico.

*Intervención:*

Este estudio no contempla ningún tipo de intervención; es un estudio retrospectivo y se tomará información de las historias clínicas

8.6 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)

Como se describió previamente, se recolectaron datos del 1 de julio de 2015 al 31 de diciembre de 2019. La información fue tabulada en una base de datos en Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de resumen y dispersión previa comprobación de supuestos para el uso de promedios, desviación estándar, mediana y valores mínimos y máximos. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas.

Se realizó su análisis estadístico con las variables que se consideraron relevantes utilizando el Software R y Rstudio y finalmente, se presentan los resultados de las variables de distribución no normal por medio de mediana, rangos intercuartiles (Q1 y Q3) y valores mínimos y máximos.

8.7 Alcances y límites de la investigación

*Alcances de la investigación:*

Relacionados con la generación de conocimiento:

Tabla 4. Alcances de la investigación relacionados con la generación de conocimiento. Fuente: Elaboración propia.

<b>Resultado esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Caracterización de la infección por Virus del Epstein Barr en población pediátrica (1 mes a 17 años).	Conocimiento sobre la infección por Epstein Barr en población pediátrica. Información que puede orientar a estudios posteriores.	Pacientes. Comunidad científica nacional e internacional.
Artículo de investigación.	Publicación en revista internacional indexada.	Comunidad científica nacional e internacional.

Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Tabla 5. Alcances de la investigación conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional. Fuente: Elaboración propia.

Resultado esperado	Indicador	Beneficiario
Formación de grupo de investigación en infección por el Virus del Epstein Barr en población pediátrica (1 mes a 17 años).	Número de publicaciones y proyectos que proporcionen un mayor nivel de evidencia.	Comunidad científica nacional e internacional. Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario y otras instituciones educativas superiores.

Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Tabla 6. Alcances de la investigación dirigidos a la apropiación social del conocimiento. Fuente: Elaboración propia.

Resultado esperado	Indicador	Beneficiario
Difusión de resultados en revistas indexadas.	Publicación en revista indexada con impacto nacional e internacional.	Comunidad científica nacional e internacional. Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario.
Presentación en ponencias en eventos científicos y congresos nacionales.	Registro o certificación de participación.	Comunidad científica nacional e internacional. Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario.
Participación en semilleros de investigación.	Registro o certificación de participación.	Comunidad científica nacional e internacional.
Difusión de resultados a través de la enseñanza a médicos en proceso de formación.	Inclusión en los objetivos académicos en las rotaciones de pediatría e infectología pediátrica.	Nueva generación de profesionales en medicina, pediatría e infectología pediátrica.

*Límites de la investigación:*

Al tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual se toma la información clínica relevante a través de historias clínicas, existe una limitación técnica relacionada con el adecuado diligenciamiento de la historia clínica. Para evitar realizar un inadecuado análisis estadístico y presentar resultados erróneos, se incluye la variable 99 como: no se dispone de información.

### 8.8 Aspectos éticos

La realización del presente trabajo se acoge con las normas dadas por la declaración de Helsinki – 64 Asamblea General, Fortaleza, Brazil, Octubre de 2013 (29) y a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia la cual establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se tiene claro que la investigación

biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente (art. 395) (30). Esta misma no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación (art. 396) (30).

Se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, en concordancia con los principios reconocidos científicamente. Los investigadores del estudio deben garantizar la protección de los datos recolectados. Se seguirá el artículo 1.6 de la declaración de Helsinki que determina: “Siempre debe respetarse el derecho del participante en la investigación de proteger su integridad y debe adoptarse toda clase de precauciones para resguardar la privacidad del individuo y para reducir al mínimo los efectos de la investigación sobre su integridad física y mental y sobre su personalidad”(29). Esto se garantizará omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona y limitando el acceso a los datos.

Este estudio no conlleva ningún tipo de riesgo dado que no se realizarán intervenciones sobre el paciente, únicamente se hará revisión de historias clínicas de manera retrospectiva. Para el desarrollo del estudio se tendrán en cuenta las consideraciones éticas descritas en el capítulo I, artículo 11 de la “investigación sin riesgo” en estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención, contenido en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Ley 84 de 1989(30).

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Este estudio cuenta con el aval del Comité Corporativo de Ética de la Clínica Infantil Colsubsidio.

## 9. PRESUPUESTO

Tabla 7. Presupuesto del trabajo de investigación. Fuente: Elaboración propia.

RUBROS	CANTIDAD	VALOR POR UNIDAD	VALOR TOTAL
<b>Recurso humano</b> (Horas empleadas por los investigadores)			
Residente #1 (recolección de datos y análisis inicial)	192 horas	\$ 50.000	\$9.600.000
Interno #1 (recolección de datos y análisis inicial)	192 horas	\$30.000	\$5.700.000
Interno #2 (recolección de datos y análisis inicial)	192 horas	\$30.000	\$5.700.000
Infectólogo (Asesoramiento, Análisis de datos recolectados y resultados preliminares. Verificación de resultados obtenidos y verificar aplicabilidad en la institución)	128 horas	\$70.000	\$8.960.000
Epidemiólogo (Análisis de datos recolectados y resultados preliminares)	50 horas	\$70.000	\$8.960.000
<b>Recursos físicos</b>			
Computadores	3	\$1.500.000	\$4.500.000
Servicio técnico	2	\$150.000	\$300.000
Memorias USB	2	\$30.000	\$60.000
Pago internet mensual	1 pago mensual	\$60.000	\$780.000
Transporte para asesorías	30	\$15.000	\$450.000
<b>TOTAL</b>		\$2.035.000	\$45.010.000



## 10. CRONOGRAMA

Tabla 8. Cronograma de realización del trabajo de investigación. Fuente: Realización propia.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Revisión de la literatura	x	x	x	x																					
Planteamiento de pregunta, planteamiento de problema y justificación					x	x																			
Construcción del marco teórico							x	x	x																
Definición de variables							x																		
Selección de diseño de estudio							x																		
Presentación protocolo										x															
Comité de ética médica Instituto Infantil Colsubsidio											x														
Recolección de datos													x	x	x	x	x	x							
Análisis de datos																			x	x					
Interpretación de resultados																					x	x			
Realización de producto final de trabajo de grado																								x	
Finalización de artículo																									x
Presentación a revista intexada																									x

## 11. RESULTADOS

Una vez revisada la base de datos del laboratorio de la Clínica Infantil Colsubsidio, se encontró que en el periodo comprendido entre julio de 2015 y diciembre de 2019, se solicitaron 997 pruebas de IgM VCA para VEB, de las cuales 106 fueron positivas (10,63%).

Se excluyó un paciente el cual no contaba con historia clínica intrahospitalaria y otros 14 pacientes en los cuales el estudio fue realizado como parte del abordaje diagnóstico de enfermedad de base, sin datos que sugirieran infección activa.

Los 91 pacientes restantes se categorizaron de acuerdo al grupo etario, definiéndose como lactantes entre un mes y 2 años, preescolar entre 2 y 5 años, escolar entre 5 y 12 años y adolescente mayores de 12 años.

### Características sociodemográficas

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 8,15 años. El grupo más afectado fue el de los preescolares. La frecuencia de afectación fue semejante en niños (51,6%) y niñas (48,4%), similar en todos los grupos etarios. Se evidenció presencia de comorbilidades en el 4,55% (n=5) de los pacientes, caracterizadas como patologías reumatológica, neurológica, renal, endocrinológica y hematológica.

Tabla 9. Características sociodemográficas.

Grupo etario	Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente	Total
Niños (n)	10	16	15	6	47 (51,6)
Niñas (n)	8	16	15	5	44 (48,4)
Total n (%)	18 (19,8)	32 (35,2)	30 (32,9)	11 (12)	91 (100)

### Características clínicas

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la consulta fue entre 0 y 60, con una mediana 5 días.

El primer síntoma presentado con mayor frecuencia en la población general fue la fiebre (59%). Las adenomegalias, con una frecuencia del 13,1%, fue el segundo primer síntoma más frecuente en los lactantes, preescolares y escolares; mientras que en los adolescentes, el dolor abdominal ocupa el segundo lugar en primer síntoma presentado con mayor frecuencia (ver anexo 2. primer síntoma presentado en casa por grupo etario).

El 91,2% de los pacientes presentó fiebre, siendo el síntoma más frecuentemente encontrado en esta población. La mediana de duración de la fiebre fue 13,91 días (rango: 1-45 días), la cual fue mayor para los adolescentes (mediana 8,5 días).

La faringitis se presentó en el 58,2% de los pacientes con mayor frecuencia en los lactantes, preescolares y escolares y lactantes. Se encontró presencia de linfadenopatías cervicales en el 64,8% y generalizadas en el 22% de los pacientes, siendo más frecuentes las mismas en los preescolares y menos frecuentes en los lactantes. Sólo el 5% de los pacientes mostró abscedación de adenopatías cervicales diagnosticada clínicamente.

Se encontró rash maculopapular en el 14,3% de los pacientes (n=13), de los cuales el 92,3% recibió manejo previo con antibióticos derivados de la penicilina,

El malestar general, las mialgias y la ictericia aparecieron de forma más frecuente en adolescentes y la esplenomegalia y hepatomegalia en escolares.

Tabla 10. Hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario.

Síntomas	Lactante (n=18) n (%)	Preescolar (n=32) n (%)	Escolar (n=30) n (%)	Adolescente (n=11) n (%)	Total (n=91) n (%)
Malestar general	4 (22,2)	17 (53,1)	13 (43,3)	7 (63,6)	41 (45)
Mialgias	0 (0)	2 (6,3)	3 (10)	2 (18,1)	7 (7,7)
Fiebre	17 (94,4)	30 (94)	28 (93,3)	8 (73)	83 (91,2)
Linfadenopatía cervical	10 (55,5)	24 (75)	21 (70)	7 (63,6)	59 (64,8)
Abscedación linfadenopatía cervical	1 (5,5)	1 (3,1)	3 (10)	0 (0)	5 (5,5)
Linfadenopatías generalizadas	2 (11,8)	12 (37,5)	5 (16,7)	1 (9)	20 (22)
Faringitis	10 (55,5)	21 (65,6)	(63,3)	3 (27,3)	53 (58,2)
Esplenomegalia	2 (11,8)	3 (9,4)	8 (26,7)	1 (9)	15 (16,5)
Hepatomegalia	2 (11,8)	10 (31,3)	12 (40)	1 (9)	25 (27,5)
Edema periorbitario	1 (5,5)	5 (15,6)	4 (13,3)	0 (0)	10 (11)
Ictericia	0 (0)	0 (0)	5 (16,7)	4 (36,3)	9 (9,9)
Enantema palatino	2 (11,8)	2 (6,3)	7 (23,3)	3 (27,3)	13 (15,3)
Exantema	2 (11,8)	7 (21,9)	3 (10)	1 (9)	13 (14,3)

## Características paraclínicas

### *Hemograma:*

Los hallazgos hematológicos en los pacientes con infección por VEB se resumen en la tabla 3. (ver anexo 3 para resultados por grupo etario).

Se presentó leucocitosis en el 45,1% de los pacientes. El 61,5% (n=56) de los pacientes presentaron predominio de linfocitos en el hemograma. El conteo de linfocitos fue superior en lactantes mayores e inferior en adolescentes, con presencia de linfocitosis definida de acuerdo a los valores normales para la edad, en el 28,6% de los pacientes. Además, se encontró presencia de linfocitos atípicos en el 28,5% de los pacientes, con una mediana de 14%. Se evidenció neutrofilia en el 22% de los pacientes, entre los cuales se documentó infección bacteriana en el 35%. Se evidenció monocitosis en 90,1% de los pacientes.

Tabla 11. Valores hematológicos encontrados en los pacientes con infección por VEB.

	Valor mínimo	Q1	Mediana	Q3	Valor máximo
Leucocitos (/μL)	1270	9935	15870	21175	55500
Neutrófilos (/μL)	140	2817	4870	7400	21208
Linfocitos (/μL)	640	3905	5689	9410	41720
Linfocitos atípicos (%)	2	7.25	14	18	71
Monocitos (/μL)	0	1000	1530	2091	11624
Plaquetas (/μL)	26000	223000	299000	402500	759000

Tabla 12. Elevación de parámetros hematológicos por grupo etario\*.

	Lactante (n=18) n (%)	Preescolar (n=32) n (%)	Escolar (n=30) n (%)	Adolescente (n=11) n (%)	Total (n=91) n (%)
Leucocitos n=91	10 (55,5%)	13 (40,6)	15 (50)	3 (27,2)	41 (45,1)
Neutrófilos n=91	3 (16,6)	10 (31,3)	4 (13,3)	3 (27,2)	20 (22)
Linfocitos n=91	7 (38,8)	6 (18,8)	11 (36,6)	2 (18,2)	26 (28,6)
Monocitos n=91	16 (88,8)	30 (93,8)	27 (90)	9 (81,8)	82 (90,1)
Plaquetas n=91	4 (22,2)	2 (6,25)	2 (6,7)	1 (9,1)	9 (9,9)

\* De acuerdo a los valores normales para la edad.

*Química sanguínea:*

Los hallazgos en los pacientes con infección por VEB se resumen en la tabla 5 (ver anexo 4 para resultados por grupo etario).

Se realizó proteína C reactiva al 93.4% (n= 85) de los pacientes. Se presentó elevación de la misma (>5mg/L) en el 74,1% (63), más frecuente en preescolares y escolares.

Se solicitaron transaminasas al 64.8% de los pacientes (n= 59). Se encontró elevada (>50 UI/L) en el 49,1% para ALT y 54,2% para AST. 11 de los 37 (29,7%) pacientes a quien se les realizó diferencial de bilirrubinas presentaron aumento de la bilirrubina total, evidenciando además un patrón colestásico caracterizado por elevación de bilirrubina directa en el 40,5% de los pacientes. Ambos hallazgos fueron más frecuentes en escolares y adolescentes.

Se encontró hipoalbuminemia en el 25% de los pacientes a quien se les realizó la prueba (n=24).

Se realizó deshidrogenasa láctica (LDH) al 57.1% de los pacientes (52). Esta presentó una mediana de 482,5 U/L (192 y 908 U/L). Se encontró elevada en el 78.8% (41) de los pacientes, similar entre los grupos etarios.

Tabla 13. Valores de laboratorio encontrados en los pacientes con infección por VEB.

	Valor mínimo	Q1	Mediana	Q3	Valor máximo
PCR (mg/L)	0,55	4,83	58,46	47,35	305
ALT (U/L)	5,6	17,05	35,8	222,6	2.823
AST (U/L)	7,3	30,1	45,5	181,95	2.752
BT (mg/dL)	0.1	0,22	0,38	1,2	7,28
BI (mg/dL)	0,01	0,12	0,16	0,27	2,58
BD (mg/dL)	0,03	0,11	0,17	0,84	7,07
LDH (U/L)	192	319	482,5	652,75	908
Albúmina (g/dL)	2,62	3,35,	3,57	3,75	4,18

Tabla 14. Elevación de parámetros de química sanguínea por grupo etario \*.

	Lactante n (%)	Preescolar n (%)	Escolar n (%)	Adolescente n (%)	Total n (%)
PCR n=85	12/17 (70,5)	24/30 (80)	22/28 (78,6)	5/10 (50)	63/85 (74,1)
ALT n=59	4/10 (40)	7/23 (30,4)	13/17 (76,5)	5/8 (62,5)	29/59 (49,2)
AST n=59	5/10 (50)	9/23 (39,1)	13/17 (76,5)	5/8 (62,5)	32/59 (54,2)
BT n=37	1/6 (16,6)	1/12 (8,33)	6/13 (46,2)	3/6 (50)	11/37 (29,7)
BI n=37	0/6 (0)	0/12 (0)	0/13 (0)	1/6 (16,6)	1/37 (2,7)
BD n=37	2/6 (33,3)	2/12 (16,6)	7/13 (53,8)	4/6 (66,7)	15/37 (40,5)
LDH n=52	6/10 (60)	16/20 (80)	14/16 (87,5)	5/6 (83,3)	41/52 (78,8)

\* De acuerdo a los valores normales para la edad.

#### *Imágenes diagnósticas:*

Se realizó ecografía cervical al 33% de los pacientes, entre los cuales se documentó abscedación de adenopatía cervical en el 16,6%. Se realizó ecografía abdominal al 60,4% de los pacientes, con hallazgo de esplenomegalia y hepatomegalia en el 34,5% y 27,2% respectivamente.

#### **Manejo y desenlace clínico**

El 37% (n=34) de los pacientes recibieron antibiótico en los 7 días previos a la consulta. El 56% (51) de los pacientes recibió antibiótico intrahospitalario con una mediana de duración de 7 días. De los mismos, en el 30,7% de los pacientes se documentó infección bacteriana concomitante, caracterizadas como neumonía (n=9), sinusitis (n=7), adenitis abscedada (n=4), otitis media aguda (n=3), entre otras. En 16 pacientes se sospechó síndrome linfoproliferativo y a 8 se les realizó aspirado de médula ósea con resultado normal.

Se presentaron complicaciones en el 20,9% (n= 19) de los pacientes, de los cuales tres cursaron con más de una complicación (3,3%). Las más frecuentemente encontradas fueron neumonía y obstrucción de la vía aérea, presentes en el 12,1% (n=11) y 5,5% (n=5) respectivamente. De forma adicional, se encontraron complicaciones como síndrome hemofagocítico, encefalitis, parálisis del VI par craneal, miocarditis, enfermedad de Kawasaki y nefritis túbulointersticial, cada una de estas en un 1,1% de los pacientes. De forma general, se presentó mayor tasa de complicaciones en los preescolares.

La mediana de días de hospitalización fue de 7 días con rango entre 1 y 27 días, homogéneo entre los grupos etarios.

## 12. DISCUSIÓN

La infección primaria por VEB es usualmente asintomática, pero puede asociarse a mononucleosis infecciosa (MNI) en aproximadamente un tercio de los casos durante la adolescencia y la adultez (1), aunque otros agentes etiológicos como el CMV o el toxoplasma puede relacionarse con mononucleosis, el VEB constituye el principal agente en más del 90% de los casos (2,3).

En países desarrollados como USA o en algunas regiones de Europa, los niños adquieren la infección de forma más tardía durante la adolescencia, donde típicamente se presentan los síntomas de la MNI (10,31). En este estudio, el grupo con mayor afectación fueron los preescolares (edades comprendidas entre 2 y 5 años) con afectación fue semejante en niños y niñas, similar a la reportada en estudios previos de otras regiones del mundo (3,7,9,14,17,32).

La MNI es una entidad clínica caracterizada por la triada de fiebre, adenomegalias y faringitis, las cuales varían en frecuencia de presentación, de acuerdo a la cohorte estudiada.

Cabe resaltar que no existen estudios recientes en países latinoamericanos en los que se realice una caracterización sociodemográfica, clínica y de desenlace de pacientes pediátricos con infección por VEB en el ámbito intrahospitalario, siendo el más reciente, el estudio de Gonzalez Saldaña en México en el 2012 (3), de esta manera, este es el primer estudio en Colombia y la región Andina realizado con este objetivo.

En este estudio, las características clínicas difieren a las reportadas previamente en otras cohortes. La fiebre fue encontrada en el 91,2% de los pacientes siendo el síntoma más frecuente y en muchos casos en nuestra serie el principal motivo de consulta y hospitalización. Algunos autores como Balfour et al (10) reportan fiebre en el 30% de los pacientes mientras que otros como Saldaña et al (3) y Topp et al (11) describen fiebre en el 79,7% y 92,9% de los pacientes respectivamente. Las adenomegalias (64,8%) y faringitis (58,2%) en este estudio se presentaron en porcentajes significativamente menores a los reportados en estudios previos, en los cuales incluso, estos pueden ser los síntomas más frecuentes. Balfour et al. (10), Gao et al. (9) y Saldaña et al (3), reportan adenomegalias en 95%, 95% y 89,5% y faringitis en el 100%, 83,5%, 55.2%, respectivamente.

Con respecto a otros hallazgos al examen físico, la hepatomegalia y esplenomegalia diagnosticadas clínicamente se encontraron en el 27,5% y 16,5%, respectivamente. Los datos encontrados en este estudio difieren de los reportados en otras cohortes en las cuales estos

hallazgos pueden alcanzar hasta un 58.1% y 60,6% respectivamente (3,9,16). Cabe resaltar que el hallazgo de hepatomegalia y esplenomegalia por medio de ecografía abdominal aumento a un porcentaje de 34,5% y 27,2%, respectivamente. Esta discrepancia entre el diagnóstico clínico e imagenológico de hepatomegalia y esplenomegalia en infección por VEB había sido descrita por Topp y colaboradores (11). Tanto clínica como imagenológicamente, en el presente estudio, fue más frecuente la presencia de hepato y esplenomegalia en pacientes escolares. En estudios previos de caracterización clínica de acuerdo a grupo etario, como lo son los estudios de Son et al. y Topp et al. se presentan diferencias en relación a la presentación de estos signos clínicos. En el primero, se reporta mayor frecuencia de esplenomegalia en niños mayores de 10 años y de hepatomegalia en niños de 5 a 9 años (17) y en el segundo hepatomegalia en niños menores de 4 años y esplenomegalia en niños de 5 a 10 años (11), siendo la frecuencia de presentación de estos hallazgos variable de acuerdo a la cohorte estudiada.

Se presentó ictericia en el 9,9% de los pacientes, con mayor frecuencia en los adolescentes (36,3%), similar a lo reportado por Topp y Gonzalez Saldaña (3,11), con porcentajes de presentación del 9,7% y 9,8%, respectivamente.

En la infección por VEB, se presenta exantema de forma mas frecuente en pacientes que han recibido manejo previo con derivados de penicilinas, esto, probablemente secundario a hipersensibilidad a la penicilina inducida por la disregulación inmune que se presenta en la fase aguda de la enfermedad (31,33). En este estudio se encontró exantema maculopapular en el 14,3% de los pacientes, de los cuales el 92,3% recibió manejo previo con derivados de penicilinas o betalactámicos, lo cual corresponde con lo descrito previamente en la literatura (7,9,31,32).

El malestar general y las mialgias aparecieron de forma más frecuente en adolescentes. Cabe resaltar que cómo ha sido descrito previamente, estos síntomas son difíciles de explorar objetivamente en la población pediátrica y por tanto suelen ser menos frecuentes en niños pequeños (11), lo que se relaciona con los resultados encontrados en este estudio.

En cuanto a las características paraclínicas, los hallazgos en el hemograma en este estudio varían de forma importante con los reportados por otros autores. En la infección por VEB, se ha descrito presencia de leucocitosis y predominio de linfocitos en el hemograma (33). En este estudio se encontró leucocitosis en el 45,1% de la población estudiada, inferior a lo descrito en otras cohortes (3,11,17,32). De forma similar, a pesar de que en este estudio más de la mitad de los pacientes presentaron aumento de la relación linfocitos/leucocitos totales, se encontró presencia de linfocitosis en el 28,6%, mucho menor a la descrita previamente en otros estudios en los cuales, este hallazgo puede presentarse hasta en el 75% de los pacientes



(3,9,11). Cabe resaltar el alto porcentaje de monocitosis encontrado en esta cohorte (90,1%), lo cual se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad.

La presencia de linfocitos atípicos en más del 10% es altamente sugestiva de infección por VEB (33); sin embargo, en el presente estudio se encontraron linfocitos atípicos en el 28,5% de los pacientes y únicamente el 16,5% de la población total presentó un porcentaje superior al 10%, significativamente menor al encontrado en otros estudios (3,7,9,17), llama la atención un paciente en quien se presentó 71% de linfocitos atípicos y de forma posterior se descartó enfermedad oncológica por medio de aspirado de médula ósea con resultado negativo para malignidad.

El hígado es particularmente susceptible a daño secundario a la infección por VEB dado que es un órgano inmune en el cual se almacena un gran número de linfocitos (34). En este estudio se encontró elevación de transaminasas en el 49,1% y 54,2% de los pacientes (ALT y AST, respectivamente), siendo mayor a lo descrito por Gonzales Saldaña (3), pero similar a lo reportado por Son y colaboradores (17). Las bilirrubinas se encontraron elevadas en el 29,7% de los pacientes, menor a lo descrito previamente por Gonzales Saldaña et. al (42,1%) (3), pero mayor a lo descrito por Von y colaboradores, quienes encontraron hiperbilirrubinemia en el 9,3% de los pacientes. Ambos hallazgos fueron más frecuentes en escolares y adolescentes, lo cual se correlaciona con lo descrito previamente en la literatura en relación con las diferencias en la respuesta inmune del huésped contra el VEB entre niños pequeños y grandes, en quienes se presentan estas manifestaciones paraclínicas con mayor frecuencia (7,11,16,17).

Se encontró hipoalbuminemia en un cuarto de los pacientes a quien se les realizó la prueba. Cabe resaltar que los valores de albúmina inferiores a 3,5 g/dL se han descrito como un predictor independiente de síndrome hemofagocítico en niños con infección por VEB (Especificidad del 96%) (35) y en el presente estudio, el único paciente que presentó esta complicación, presentó niveles de albúmina en 2,6 g/dL.

La deshidrogenasa láctica (LDH) es una de las enzimas preponderantes en el estadio final de la glicolisis anaerobia. En situaciones de hipoxia y daño tisular se aumenta su liberación desde las células hacia el torrente sanguíneo en respuesta a cambios en las funciones metabólicas del tejido. Por esta razón, se ha recomendado la LDH como un marcador de daño tisular en condiciones tales como infarto del miocardio, enfermedad hepática, anemia hemolítica, cáncer, entre otros (36). En estudios realizados previamente, se ha descrito aumento de los niveles de LDH de al menos 2 veces el valor normal para la edad en pacientes con cáncer (37). En el presente estudio se encontró elevación de la misma en el 78,8% de los pacientes a quienes se le realizó la prueba y dentro de este grupo se presentó elevación por encima de dos veces el límite superior para la edad en el 32,7% de los pacientes, esto se

correlaciona con el número de pacientes en quien se consideró síndrome linfoproliferativo y que requirieron realización de otras pruebas diagnósticas como aspirado de médula ósea.

Es importante mencionar que estas pruebas paraclínicas se efectuaron en niños con sospecha clínica adicional (hepatitis, malignidad, entre otras), lo que representa un bajo porcentaje de la población; por tanto, se requieren estudios posteriores para establecer relación entre los hallazgos descritos y la infección por VEB en diferentes grupos etarios.

El 56% de los pacientes recibió antibiótico intrahospitalario con una mediana de duración de 7 días. De forma llamativa, en el 30,7% de estos pacientes se consideró infección bacteriana concomitante. Cabe resaltar entre los diagnósticos de infección bacteriana destacan neumonía, adenitis abscedada, sinusitis, otitis media aguda. Condiciones como la neumonía y la adenitis abscedada fueron diagnosticadas tanto por clínica como por imagenología; sin embargo, otros diagnósticos tales como la sinusitis y la otitis media aguda suelen tener un componente subjetivo y por tanto, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se puede confirmar el diagnóstico. Se debe resaltar que no se obtuvo en ninguno de los pacientes identificación microbiológica de un patógeno de sitio estéril.

Dado al cuadro clínico de algunos de los pacientes, en 16 (17,5%) pacientes se sospechó síndrome linfoproliferativo y a 8 (8,8%) se les realizó aspirado de médula ósea (AMO) con resultado normal. No se encontró en la literatura datos o comparaciones similares; sin embargo, sugiere que un porcentaje considerable de pacientes con infección por VEB cursaran con sospecha de cáncer. De acuerdo a lo anterior, se puede inferir que la adecuada correlación de hallazgos clínicos y paraclínicos de los pacientes, podrían aumentar la sospecha diagnóstica de infección por VEB y de la misma manera, disminuir la frecuencia de realización de procedimientos invasivos en pacientes tales como el AMO.

Finalmente, se presentaron complicaciones en el 20,9% de los pacientes, porcentaje que es mayor a los reportados en otras cohortes (3,15). De manera general, se presentaron más complicaciones en preescolares. Las más frecuentemente observadas fueron neumonía y obstrucción de la vía aérea, similar a lo descrito en estudios previos (7). Algunas de las complicaciones encontradas en el presente estudio se han descrito previamente como raras pero potencialmente fatales de la infección aguda por VEB, tales como linfocitosis hemofagocítica (LHH), enfermedad de Kawasaki (ED), falla renal aguda secundaria a nefritis túbulointersticial (38–40), afectación neurológica y miocarditis.

Tanto la enfermedad de Kawasaki (ED) como la linfocitosis hemofagocítica (LHH) se han descrito como patologías en las cuales se produce una reacción inflamatoria exagerada como resultado de una respuesta inadecuada del sistema inmune (27,41,42). En la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki clásicamente se ha considerado que algunos agentes infecciosos llevan a activación aberrante del sistema inmune, la cual es la responsable

de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad (41,42). Si bien es claro que el VEB no es el principal agente causal de la EK, se ha descrito cómo uno de los agentes infecciosos que pueden activar la respuesta inmune anormal que se presenta en la enfermedad (43,44). A diferencia de lo descrito para la EK, el VEB se ha descrito como un desencadenante frecuente de hemofagocitosis tanto en la LHH primaria como secundaria (27).

En cuanto a las complicaciones neurológicas, éstas se presentaron en el 2.2% de los pacientes, menor a lo descrito en algunos estudios como el de Millichap et al. Entre estas complicaciones destaca la encefalitis aguda como una de las más frecuentes en la población pediátrica (21). En este estudio, uno de los pacientes cursó con dicha complicación. De forma adicional, uno de los pacientes cursó con parálisis del VI par craneal, esto se ha descrito previamente en la literatura por Cohen y colaboradores (45) quienes describieron la infección por VEB como etiología muy poco frecuente de parálisis benigna del VI par craneal.

La mediana de hospitalización de la población general fue de 7 días; no obstante, en los pacientes en quienes se sospechó malignidad fue de 8,5 días en comparación con aquellos pacientes en quienes no se consideró dicho diagnóstico, en los cuales fue de 6 días.

### 13. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio indican diferencias relevantes en la presentación clínica, paraclínica y desenlace de la infección por Virus del Epstein Barr (VEB) en la población pediátrica de una clínica de tercer nivel en Bogotá, Colombia, cuando se compara con la literatura descrita en diferentes regiones del mundo.

A pesar de ciertas similitudes como la edad de presentación mas frecuente, la triada de fiebre, adenomegalias y faringitis como principales manifestaciones clínicas, el exantema posterior a administración de betalactámicos y derivados de penicilinas y hallazgos paraclínicos como leucocitosis, aumento de la relación linfocitos/leucocitos totales, presencia de linfocitos atípicos, monocitosis y afectación hepática dada por aumento de transaminasas e hiperbilirrubinemia de patrón colestásico en niños grandes y adolescentes; la frecuencia de presentación de los mismos en la población estudiada, contrasta con la literatura previamente publicada.

Las diferencias en el cuadro clínico, específicamente la alta frecuencia de fiebre como síntoma clásico, la disminución en frecuencia de adenomegalias y faringitis, la presentación de hepatomegalia y esplenomegalia diagnosticadas tanto clínica como paraclínicamente y los hallazgos de laboratorio anteriormente mencionados, sugieren la necesidad de un abordaje clínico en el cual haya una mayor sospecha diagnóstica del VEB.

Este estudio sugiere que el curso de la enfermedad generalmente es benigno, requiriendo un manejo de soporte; sin embargo, algunos de los pacientes pueden cursar con complicaciones potencialmente fatales, las cuales se observan de forma mayor en niños pequeños. Si bien en este estudio se encontró un alto porcentaje de infección bacteriana, cabe resaltar que algunos de los diagnósticos descritos, tienen un componente subjetivo y no se obtuvo en ninguno de los pacientes identificación microbiológica de un patógeno de sitio estéril.

En la población estudiada se encontró mayor estancia hospitalaria en pacientes en quienes se realizaron procedimientos y exámenes diagnósticos adicionales, dada la sospecha de otras patologías; por tanto, es relevante concluir que una adecuada sospecha diagnóstica de la infección por VEB en la población infantil, podría tener un impacto en el tratamiento, la realización de procedimientos y tiempo de estancia hospitalaria. Sin embargo, se deben realizar más estudios en poblaciones epidemiológicamente similares, para correlacionar los resultados encontrados.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Yang X, Nishida N, Zhao X, Kanegane H. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders. 2015;14(October):462–71.
2. Sullivan JL, Luzuriaga K. Virology of Epstein-Barr virus. 2017;1–16.
3. González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. BMC Res Notes [Internet]. 2012;5(1):361.
4. Losa García JE, Miró Meda JM, Alcaide García F, Gatell Artigas JM. Síndrome mononucleósico. Medicine (Baltimore). 1998;7(82):3813–7.
5. Dunmire SK, Balfour HH, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 2015;390:211–40.
6. Likic R, Kuzmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2004;116(1–2):47–50.
7. Chan CW, Chiang AKS, Chan KH, Yin Lau AS. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2003;22(11):974–8.
8. Nandi M, Hazra A, Das MK, Bhattacharya S, Sarkar UK. Infectious Mononucleosis Due to Epstein Barr Virus Infection in Children: A Profile from Eastern India. Med J DY Patil Univ. 2017;10:438–44.
9. Gao L-W, Xie Z-D, Liu Y-Y, Wang Y, Shen K-L. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. World J Pediatr [Internet]. 2011;7(1):45–9.
10. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol [Internet]. 2015;4(2):e33.
11. Von M-L, Md L, Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, et al. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein - Barr virus infection. Infect Dis (Auckl). 2015;47(December):912–8.
12. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. 2017;(IM):1–19.
13. Odame J, Robinson J, Khodai-Booran N, Yeung S, Mazzulli T, Stephens D, et al. Correlates of illness severity in infectious mononucleosis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2014;25(5):277–80.
14. Trastoy R, Costa Alcalde JJ, Rodríguez Calviño J, Navarro de la Cruz D, Barbeito Castineiras G, Aguilera Guirao A. Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los

- años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo. *Rev Esp Quim*. 2017;30(6):468–71.
15. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol [Internet]*. 2018;102(January):84–92.
  16. Wang Y, Li J, Ren Y-Y, Zhao H. The levels of liver enzymes and atypical lymphocytes are higher in youth patients with infectious mononucleosis than in preschool children. *Clin Mol Hepatol [Internet]*. 2013;19(4):382–8.
  17. Son KH, Shin MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean J Pediatr*. 2011;54(10):409–13.
  18. Chacón Barrantes E. Virus de Epstein Barr y Mononucleosis Infecciosa. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica*. 2010;(591):15–8.
  19. Kim HJ, Lee EJ, Moon S, Lee JY, Kang JH. Systemic multi-organ involvement in chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr Int*. 2015;57(4):802–4.
  20. Lucas Sendra R, Velilla Antolín D, Mares Diago FJ, Plaza Miranda MA, Navarro Ortega D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr*. 2012;77(3):200–2.
  21. Millichap JG. Epstein-Barr Virus Neurologic Complications. *Pediatr Neurol Briefs [Internet]*. 2015;29(11):88.
  22. Mathew AG, Parvez Y. Fulminant epstein barr virus encephalitis. *Indian Pediatr*. 2013;50(4):418–9.
  23. Yi DY, Kim JY, Yang HR. Ultrasonographic gallbladder abnormality of primary Epstein-Barr virus infection in children and its influence on clinical outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e1120.
  24. Sayyahfar S, Lavasani A, Nateghian A, Karimi A. Evaluation of Lipid Profile Changes in Pediatric Patients with Acute Mononucleosis. 2017;49(1):44–50.
  25. Kwun Y, Hong S-J, Lee JS, Son DH, Seo JJ. Chronic Epstein-Barr virus infection causing both benign and malignant lymphoproliferative disorders. *Korean J Pediatr [Internet]*. 2014;57(9):420–4.
  26. Welch JJG, Schwartz CL, Higman M, Chen L, Buxton A, Kanakry JA, et al. Epstein-Barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. 2017;1(11):681–4.
  27. Olaya M, Alsina L, de Sevilla MF, Catalá A, López-Ramos MG, Martín Mateos MA, et al. Epstein-Barr virus infection triggering a haemophagocytic syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):627–9.
  28. Jenson HB. Epstein-Barr Virus. *Pediatr Rev*. 2011 Sep 1;32(9):375 LP – 384.

29. de Helsinki D. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Etices* [Internet]. 2013;5(4):4–8.
30. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
31. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;102(March):84–92.
32. Medović R, Igrutinović Z, Radojević-Marjanović R, Marković S, Rašković Z, Simović A, et al. Clinical and laboratory differences between Epstein–Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(1–2):56–62.
33. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC.; 2020. p. 1–7.
34. Zhang Y, Zhao Y, Jiang Y, Wang H. Effects of Epstein–Barr virus infection on liver function in children. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(2):260–5.
35. Huang SC, Chen JS, Cheng CN, Yang YJ. Hypoalbuminaemia is an independent predictor for hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis. *Eur J Haematol*. 2012;89(5):417–22.
36. Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25:35.
37. Wallendal M, Stork L, Hollister R. The Discriminating Value of Serum Lactate Dehydrogenase Levels in Children with Malignant Neoplasms Presenting as Joint Pain. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(1):70–4.
38. Moretti M, Lava SAG, Zraggen L, Simonetti GD, Kottanattu L, Bianchetti MG, et al. Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Systematic review. *J Clin Virol* [Internet]. 2017;91:12–7.
39. Norwood VF, Sturgill BC. Unexplained acute renal failure in a toddler: A rare complication of Epstein-Barr virus. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(8):628–32.
40. Tsai JD, Lee HC, Lin CC, Liang DC, Chen SH, Huang FY. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):667–74.
41. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10).
42. Sharma D, Singh S. Kawasaki disease – A common childhood vasculitis. *Indian J Rheumatol* [Internet]. 2015;10:S78–83.
43. Marchette NJ, Melish ME, Hicks R, Kihara S, Sam E, Ching D. Epstein-barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 1990;161(4):680–4.

44. Iwanaga M, Takada K, Osato T, Saeki Y, Noro S, Sakurada N. Kawasaki Disease and Epstein-Barr Virus. *Lancet*. 1981;317(8226):938.
45. Cohen HA, Nussinovitch M, Ashkenazi A, Straussberg R, Kaushansky A. Benign abducens nerve palsy of childhood. *Pediatr Neurol*. 1993;9(5):394–5.



## 15.ANEXOS

Anexo1. Formato de recolección de datos.

### FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Datos personales:

Identificación	RC	TI	Número			
Fecha de nacimiento	DD/MM/AAAA		Edad		Meses	Años
Sexo	Femenino			Masculino		
Fecha de consulta	DD/MM/AAAA					

#### Información sociodemográfica:

Escolaridad	Ninguno	Guardería	Jardín	Primaria	Bachillerato
Hermanos	Si	No	Se desconoce		

#### Comorbilidades:

Si	No	Se desconoce
----	----	--------------

<i>Comorbilidades</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>
<i>Enfermedad hematooncológica</i>		
<i>Cardiopatía</i>		
<i>Enfermedad pulmonar crónica</i>		
<i>Enfermedad reumatológica</i>		
<i>Enfermedad renal</i>		
<i>Enfermedad neurológica</i>		
<i>Inmunosupresión</i>		
<i>Recibió manejo antibiótico 7 días previos a la consulta</i>		

**Características clínicas (Síntomas y signos):**

Fecha de inicio de los síntomas: DD/MM/AAAA

Días con síntomas hasta el momento de la consulta: \_\_\_\_\_ días

Primer síntoma presentado en casa:

Fiebre	Malestar general	Emesis	Odinofagia	Dolor abdominal	Rinorrea	Tos	Adenopatías	Otros
--------	------------------	--------	------------	-----------------	----------	-----	-------------	-------

<i>Síntoma/Signo</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Se desconoce</i>
<i>Malestar general</i>			
<i>Linfadenopatías</i>			
<i>Linfadenopatía Cervical</i>			
<i>Abscedación Linfadenopatía</i>			
<i>Fiebre</i>	<i>Fecha de inicio de la fiebre</i>		<i>Tiempo de duración de la fiebre (hasta la consulta)</i>
	DD/MM/AAAA		
<i>Faringitis</i>			
<i>Esplenomegalia</i>			
<i>Hepatomegalia</i>			
<i>Edema periorbitario</i>			
<i>Ictericia</i>			
<i>Enantema palatino</i>			

**Características paraclínicas:** Primer paraclínico más cercano al momento de diagnóstico

**Paraclínicos:**

<i>Paraclínico</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Fecha de Realización</i>	<i>Valor</i>	<i>Interpretación</i>		
<i>Hemograma</i>			DD/MM/AAAA				
<i>Leucocitos</i>					N	A	D
<i>Neutrófilos (Absoluto)</i>					N	A	D
<i>Linfocitos (Absoluto)</i>					N	A	D
<i>Monocitos (Absoluto)</i>					N	A	D
<i>Linfocitos atípicos (%)</i>							
<i>Plaquetas</i>					N	A	D
<i>ALT</i>			DD/MM/AAAA		N	A	D
<i>AST</i>			DD/MM/AAAA		N	A	D
<i>Bilirrubina total</i>			DD/MM/AAAA		N	A	D
<i>Bilirrubina Indirecta</i>					N	A	D
<i>Bilirrubina Directa</i>					N	A	D
<i>Albumina</i>			DD/MM/AAAA		N	A	D
<i>Lactato Deshidrogenasa</i>			DD/MM/AAAA		N	A	D

Convenciones: N: Normal A: Aumentado D: Disminuído

**Imágenes diagnósticas:**

<i>Ecografía</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Fecha de Realización</i>	<i>Interpretación</i>			
<i>Cervical</i>			DD/MM/AAAA	N	Abscedación		
<i>Abdominal Total</i>			DD/MM/AAAA	N	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Adenitis Mesentérica

Convenciones: N: Normal

**Evolución y tratamiento:**

	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Fecha de Realización</i>	<i>Resultado</i>
<i>Uso de antibióticos</i>				
	Cuál?			Duración tratamiento antibiótico
<i>Valoración por oncología</i>			DD/MM/AAAA	
<i>Se sospechó síndrome linfoproliferativo</i>				
<i>Realización de TAC</i>			DD/MM/AAAA	
<i>Aspirado de médula ósea</i>			DD/MM/AAAA	

**Descenlace:**

Fecha del último día de fiebre (24 horas afebril): DD/MM/AAAA

Duración total de fiebre: \_\_\_\_ días

<i>Complicación</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>
<i>Neumonía</i>		
<i>Obstrucción de vía aérea</i>		
<i>Síndrome linfoproliferativo</i>		

<i>Síndrome hemofagocítico</i>		
<i>Convulsiones</i>		
<i>Encefalitis</i>		
<i>Nefritis túbulointersticial</i>		
<i>Enfermedad de Kawasaki</i>		

Fecha de egreso hospitalario: DD/MM/AAAA

Anexo 2. Primer síntoma presentado en casa por grupo etario.

	Lactante (n=18) n (%)	Preescolar (n=32) n (%)	Escolar (n=30) n (%)	Adolescente (n=11) n (%)	Total (n=91) n (%)
Fiebre	12 (66,6)	20 (62,5)	17 (56,6)	5 (45,5)	54 (59,3)
Malestar general	0 (0)	3 (9,4)	2 (6,67)	0 (0)	5 (5,5)
Emesis	1 (5,5)	1 (3,13)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
Odinofagia	0 (0)	0 (0)	1 (3,33)	0 (0)	1 (1,1)
Dolor abdominal	0 (0)	2 (6,25)	4 (13,3)	3 (27,3)	9 (9,9)
Tos	2 (11,1)	1 (3,13)	0 (0)	1 (9)	4 (4,4)
Adenomegalias	2 (11,1)	3 (9,4)	5 (16,7)	2 (18,2)	12 (13,1)
Otros	1 (5,5)	2 (6,25)	1 (3,33)	0 (0)	4 (4,4)

Anexo 3. Valores hematológicos encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario.

	Lactante (n=18) Mediana (Q1,Q3)	Preescolar (n=32) Mediana (Q1,Q3)	Escolar (n=30) Mediana (Q1,Q3)	Adolescente (n=11) Mediana (Q1,Q3)
Leucocitos (/μL)	17729 (13830, 21775)	16025 (12767, 21282)	16049 (9432, 19260)	9660 (7480,13600)
Neutrófilos (/μL)	4403 (2313, 7097)	5561 (3638,11620)	4389 ( 2745,5479)	4750 (3235,7842)
Linfocitos (/μL)	8560 (4815,12990)	5699 (3832,8792)	6415 (4595, 10332)	2230 (1884, 4017)
Linfocitos atípicos (%)	17 (16,18.75)	8 (4.75,12.5)	14 (8.25,18.75)	8.5 (7.75,9.25)
Monocitos (/μL)	1650 (1335,2377)	1742 (1260,2183)	1325 (975,2110)	768 (628, 1117)
Plaquetas (/μL)	322500 (225750, 417250)	322500 (260000, 408000)	266000 (227500, 308000)	234000 (181500, 373500)

Anexo 4. Valores de laboratorio encontrados en los pacientes con infección por VEB por grupo etario.

	Lactante (n=18) Mediana (Q1,Q3)	Preescolar (n=32) Mediana (Q1,Q3)	Escolar (n=30) Mediana (Q1,Q3)	Adolescente (n=11) Mediana (Q1,Q3)
PCR (mg/L)	27.3 (4.7, 48.9)	22.77 (7.92, 45.8)	10.01 (5.9, 27.7)	11.23 (1.9, 42.2)
ALT (U/L)	33 (16.1, 125.1)	23.5 (14.2, 49.9)	165 (38, 338)	87.3 (16.9, 414)
AST (U/L)	47.5 (38.9, 114)	31.9 (23.8, 61.1)	151 (68, 227.6)	33.8 (26, 341)
BT (mg/dL)	0.29 (0.16, 0.53)	0.23 (0.15, 0.38)	0.76 (0.32, 3.24)	1.19 (0.52, 2.79)
BI (mg/dL)	0.11 (0.08, 0.14)	0.12 (0.08, 0.16)	0.19 (0.14, 0.23)	0.36 (0.28, 0.46)
BD (mg/dL)	0.2 (0.11, 0.39)	0.12 (0.08, 0.19)	0.57 (0.13, 2.93)	0.62 (0.24, 0.92)
LDH (U/L)	416.5 (349, 490)	455 (326, 687)	547.5 (451, 705)	323 (285, 475)
Albúmina (g/dL)	3.32 (3.06, 3.71)	3.6 (3.4, 3.6)	3.51 (3.38, 3.71)	3.9 (3.67, 4.04)