

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

SUBDIAGNÓSTICO DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA EN
PEDIATRÍA

AUTORA: JACINTO MILLA, ZOILA INÉS JUSTINA

ASESOR: RUIZ MÉNDEZ, ÁNGEL PEDRO

Trujillo - Perú

2020

TÍTULO

Subdiagnóstico de Mononucleosis Infecciosa en Pediatría

AUTORES

Bachiller Jacinto Milla, Zoila Inés Justina

Egresada de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Doctor Ruiz Méndez, Ángel Pedro

Médico Pediatra del Hospital Albrecht de EsSalud – Trujillo

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA	
Etiología y principales agentes causales	9
Fisiopatogenia	11
Manifestaciones clínicas principales	13
DIAGNÓSTICO DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA	
Sospecha clínica	15
Pruebas generales de Hematología y Bioquímica	17
Pruebas específicas de Inmunología y Microbiología	18
Exámenes de ayuda diagnóstica en situaciones especiales	19
SUBDIAGNÓSTICO	
Factores que dificultan el diagnóstico certero	20
Consecuencias del subdiagnóstico	22
Casos importantes de alta gravedad de subdiagnóstico	23
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	31

RESUMEN

Objetivos: El estudio tiene como principal objetivo estimar el subdiagnóstico de mononucleosis infecciosa en el Perú. Además, revisar los aspectos básicos de la enfermedad, su etiología y diagnóstico adecuado y recopilar casos donde el subdiagnóstico de mononucleosis infecciosa trajo complicaciones en la salud del paciente.

Procedimientos: Se revisó los artículos publicados en los últimos 10 años en las bases de datos Pubmed, ClinicalKey y Google académico encontrados usando las palabras clave: "infectious mononucleosis", "diagnostic", "case report", "complications". Los artículos fueron seleccionados según criterio del equipo investigador.

Principales hallazgos: La mononucleosis infecciosa es un síndrome clínico que es causado por múltiples agentes, principalmente el virus Epstein Barr, y que está caracterizado por fiebre, linfadenopatía y faringitis asociado a células mononucleares atípicas y linfocitosis. En el Perú puede que exista un subdiagnóstico de esta patología según lo reportado por las últimas publicaciones del Instituto Nacional de Salud en contraste con la realidad reportada en estudios de otros países. Este síndrome, generalmente benigno, puede traer consigo serios problemas para la salud del paciente, que van desde los casos fulminantes hasta complicaciones graves.

Conclusiones: Se deduce según lo revisado que la mononucleosis infecciosa es un síndrome subdiagnosticado en el Perú. Las complicaciones recopiladas muestran que la mononucleosis infecciosa no siempre es una patología benigna.

Palabras clave: "mononucleosis infecciosa", "diagnóstico", "complicaciones"

ABSTRACT

Objectives: The main objective of the study is to estimate the underdiagnosis of infectious mononucleosis in Peru. In addition, review the basic aspects of the disease, its etiology and proper diagnosis, and compile cases where the underdiagnosis of infectious mononucleosis brought complications to the patient's health.

Procedures: The articles published in the last 10 years in the Pubmed, ClinicalKey and Google academic databases found were reviewed using the keywords: "infectious mononucleosis", "diagnostic", "case report", "complications". The articles were selected according to the criteria of the research team.

Main findings: Infectious mononucleosis is a clinical syndrome that is caused by multiple agents, mainly the Epstein Barr virus, and that is characterized by fever, lymphadenopathy and pharyngitis associated with atypical mononuclear cells and lymphocytosis. In Peru there may be an underdiagnosis of this pathology as reported by the latest publications of the National Institute of Health in contrast to the reality reported in studies from other countries. This syndrome, generally benign, can bring with it serious problems for the patient's health, ranging from fulminant cases to serious complications.

Conclusions: According to the review, it is deduced that infectious mononucleosis is an underdiagnosed syndrome in Peru. Complications collected show that infectious mononucleosis is not always a benign pathology.

Keywords: "infectious mononucleosis", "diagnostic", "complications"

INTRODUCCIÓN

La mononucleosis infecciosa es un síndrome clínico denominado por primera vez en 1920 por Sprunt y Evans, que se caracteriza por una triada conformada por fiebre, linfadenopatía y faringitis asociado a células mononucleares atípicas y linfocitosis.^{1, 2, 3} Se considera al virus herpes humano tipo 4 o virus de Epstein-Barr como el principal agente causal de este síndrome, sin embargo, existen otras causas infecciosas y potencialmente graves.⁴

La mononucleosis infecciosa fulminante ocurre principalmente en pacientes inmunosuprimidos, a menudo es fatal.⁵ La hepatitis es una complicación temprana común y autolimitante. La ruptura esplénica es rara y se presenta dentro de tres semanas posteriores al inicio de las manifestaciones, puede ser espontánea o traumática, especialmente cuando no se siguen las medidas preventivas.⁶

El tratamiento para la mononucleosis infecciosa dista mucho de otras causas infecciosas de faringitis. Los medicamentos antivirales para tratar este síndrome aún tienen resultados controvertidos.⁷ Los corticoesteroides se usan por sus efectos antiinflamatorios, limitan la evolución y complicación clínica, pero no existen criterios universales para su uso rutinario.⁸ Las complicaciones más graves como la ruptura esplénica⁹ o más seculares como la lesión renal aguda¹⁰, e incluso los casos letales, se presentan en pacientes donde el retraso diagnóstico jugó un papel importante en el desenlace final.¹¹

El diagnóstico erróneo también promueve que el tratamiento sea equívoco, como ocurre en casos donde se le confunde con faringitis bacteriana y el tratamiento antibiótico en lugar de traer beneficios puede traer complicaciones.¹² En cambio, el diagnóstico certero de la mononucleosis infecciosa enfoca el tratamiento, se evita el uso innecesario de antibióticos y se relaciona con un pronóstico favorable.¹³

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa puede representar un gran problema y, debido a los casos autolimitados, es muy probable que esta entidad esté subdiagnosticada en la práctica clínica diaria. El diagnóstico mediante las manifestaciones clínicas comunes puede llegar a ser útil, y certero, se debería considerar a la mononucleosis infecciosa como un diagnóstico diferencial en los

casos de faringitis en el grupo etario más afectado.¹⁴ Lamentablemente el síndrome tiene múltiples manifestaciones atípicas que son, en muchos casos, las causas de consulta al especialista clínico, lo que supone una dificultad para el diagnóstico.¹⁵

Los exámenes de ayuda diagnóstica no son muy solicitados por la comunidad médica, según lo reportado en los Anuarios Estadísticos de los últimos 4 años^{16, 17, 18, 19}. Los test rápidos de aglutinación, como la prueba de Paul-Bunnell o más recientemente la prueba monospot, a pesar de sus inconvenientes suponen una ayuda diagnóstica rápida que puede orientar en la búsqueda más precisa del síndrome.²⁰ Mientras que exámenes más avanzados como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, suponen una ayuda superior que debería reservarse para los casos con alta sospecha, pero baja evidencia auxiliar.²¹

El presente estudio se justifica por el escaso número de test solicitados para diagnóstico de mononucleosis infecciosa según los últimos anuarios publicados (Ver anexo 1),^{16, 17, 18, 19} quienes reportan al examen de inmunoabsorción ligado a enzimas indirecto como test diagnóstico de mononucleosis infecciosa, esto puede representar escasa importancia diagnóstica por parte del médico hacia esta entidad en nuestra realidad. También por las consecuencias fatales²², casi fatales^{23, 24} o de importante error diagnóstico²⁵ que se reportan de diferentes especialistas e investigadores sobre este particular síndrome.

Por lo antes expuesto se realizó una revisión de artículos publicados en las bases de datos Pubmed, ClinicalKey y Google académico usando las palabras clave: “infectious mononucleosis”, “diagnostic”, “case report”, “complications” según los términos incluidos dentro de la Medical Subject Heading Terms (MeSH) del 2020, y combinándolas en la expresión de búsqueda: ((“infectious mononucleosis” OR “Epstein Barr Virus” OR “EBV”) AND “diagnostic” AND (“case report” OR “complications”) AND (“Pediatric” OR “children” NOT “adults”)). De los resultados encontrados en la búsqueda se tomó aquellos publicados entre el 2010 y 2020 con mayor evidencia científica y datos esenciales para la investigación según criterio del equipo investigador.

Los criterios de selección del equipo investigador para incluir las fuentes de información que se analizaron en el presente estudio fueron fuentes primarias o secundarias indexadas de cualquier idioma, aunque finalmente se encontraron artículos del tema en solo cinco idiomas: inglés, español, alemán, francés y danés (con traducciones disponibles al inglés). Además, todos los artículos debían tener disponibilidad en formato PDF y tener acceso completo disponible al público o Free Article.

El tipo de artículos que se seleccionó incluyeron reportes de casos, serie de casos, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, artículos originales, estudios epidemiológicos y otros artículos de revisión. Según el tipo de estudio se buscó en cada cual criterios específicos para su inclusión. Para los reportes y series de casos se buscó que los casos sean confirmados por pruebas de laboratorio inmunológicas en lugar de solo criterios clínicos. Las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica fueron incluidos por tener mayor nivel de evidencia científica según la pirámide y fueron agregados especialmente para los datos de diagnóstico y tratamiento.

Los artículos originales, epidemiológicos y de revisión fueron especialmente revisados y seleccionamos aquellos con pocas limitantes, con extensión global, internacional o nacional, y aquellos con datos de efecto histórico. Se buscó excluir los estudios con mucha opinión personal del autor o juicio de expertos, por lo mismo se excluyó también los artículos editoriales y cartas al editor, además se excluyeron fuentes de información terciaria como libros o capítulos de libros.

El estudio tiene como principal objetivo estimar el subdiagnóstico de mononucleosis infecciosa en el Perú. Además, otro objetivo es revisar los aspectos básicos de la enfermedad, su etiología, fisiopatogenia y diagnóstico adecuado. Finalmente, el último objetivo de la investigación es recopilar los casos donde el subdiagnóstico de mononucleosis infecciosa trajo consigo resultados desfavorables para el paciente. En base a esto se le generará mayor importancia al diagnóstico, se tomará conciencia como profesionales de la salud de la importancia de esta patología y se establecerá los medios de diagnóstico actuales.

GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

El síndrome de mononucleosis infecciosa hace referencia a un síndrome principalmente clínico que, como su definición dicta, corresponde a un conjunto de síntomas expresados por el paciente y signos encontrados por el médico durante la exploración física o de ayuda diagnóstica que se pueden encontrar con sus respectivos exámenes auxiliares, y este conjunto de manifestaciones pertenecen a diferentes agentes causales.¹⁻³

El nombre en cuestión fue asignado por primera vez por Sprunt y Evans cuando en 1920 describieron hallazgos de laboratorio conformado por células mononucleares atípicas en pacientes con síntomas febriles, faringitis e hipertrofia ganglionar difusa.³ Algunos sinónimos encontrados de la denominada mononucleosis infecciosa son el síndrome mononucleósico²⁶ y síndrome mononucleosiforme.²⁷

Mientras que algunos autores defienden la idea que la enfermedad de mononucleosis infecciosa se refiere sólo a la provocada por el virus de Epstein-Barr y el resto de agentes causan un síndrome similar denominado síndrome mononucleósico^{26, 28} La mayoría de estudios revisados hacen referencia al mismo cuadro infeccioso de etiología variable, todos agentes infecciosos entre virus y parásitos.^{1, 2, 29, 30}

En la literatura alemana es más frecuente encontrar la fiebre glandular de Pfeiffer para referirse a la mononucleosis infecciosa, haciendo referencia a Emil Pfeiffer quien en 1889 describió al síndrome como un proceso infeccioso caracterizado por fiebre e hinchazón generalizada de los ganglios linfáticos. También describió el agrandamiento del hígado y el bazo, además de la faringitis asociada, pero sin encontrar agente responsable.³

Etiología y principales agentes causales

Los múltiples agentes causales de este particular síndrome tienen ciertas características en común, con sus respectivas excepciones. Todos estos agentes pueden causar otras patologías y/o síndromes diferentes entre sí, solo teniendo en común al síndrome de mononucleosis infecciosa;³ la mayoría son

agentes virales, exceptuando al toxoplasma gondii que es un parásito, a pesar de esto todos presentan algún ciclo intracelular; y finalmente la mayoría de estos agentes se transmiten mediante algún tipo de contacto directo, sexual o sanguíneo, con diferentes variedades entre sí que serán detalladas a continuación.^{1, 4, 11, 13, 28}

El virus Epstein-Barr, herpes virus humano 4, es el principal agente causal de este síndrome, según la estadística se le puede atribuir el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa.⁴ Es ubicuo en todo el mundo y se considera que casi todos los adultos habrán sido infectados por este virus en algún momento de su vida.²⁹

La transmisión del virus Epstein-Barr es a través de las secreciones salivales, el tejido linfoide asociado a las mucosas respiratorias funciona como reservorio y a través de este, el virus se libera de forma intermitente y se mezcla con las secreciones salivales. La mononucleosis infecciosa es conocida como la “enfermedad del beso” por esta transmisión particular.^{3, 29, 30}

El citomegalovirus, herpes virus humano 5, en orden de frecuencia es el segundo agente causal de la mononucleosis infecciosa.³¹ Al compartir familia con el virus Epstein-Barr tiene muchas características similares, es igualmente ubicuo, su transmisión es a través de secreciones corporales en infección activa y permanece de forma latente en el organismo de forma crónica.^{32, 33}

El virus de inmunodeficiencia humana, retrovirus de tipo 1 y tipo 2, en su infección aguda inicial puede expresarse como un síndrome de mononucleosis infecciosa, si bien esta presentación no es la más frecuente debe ser tomada en cuenta por la importancia en la salud pública de este virus.¹ Su transmisión es principalmente sexual, a través de los distintos tipos de coito, y sanguínea, a través de la placenta en caso de madres e hijos, accidentes ocupacionales, y trasplantes hemáticos u orgánicos.^{4, 30}

El Toxoplasma gondii es el único parásito al que se le atribuye el síndrome de mononucleosis infecciosa en aproximadamente el 1% del total de estos pacientes.^{1,34} Este parasito de actividad intracelular tiene un amplio margen de síndromes según la inmunidad del hospedero y la vía de transmisión.³⁵

Finalmente, su transmisión es por medio de transfusión o trasplante, o por la ingestión de parásitos en su forma de ovocito o bradizoito.^{36, 37}

Otros herpes virus humanos a los que también se les ha atribuido el síndrome de mononucleosis infecciosa son el 1, 6 y 7, normalmente se les ha atribuido herpes labial al primero y exantema súbito a los dos siguientes. Comparten la vía de transmisión a través de secreciones, aunque el nivel de contacto puede variar entre estos tipos.³⁸

Después de los principales agentes causales antes expuestos donde los herpes virus humano 4 y 5 llevan la principal causalidad del síndrome de mononucleosis infecciosa, existen otros agentes que son menos frecuentes pero que también se sabe que son causas bien descritas, dentro de este grupo están el Adenovirus, Virus de la Hepatitis A y Virus de la Rubeola.^{1, 4, 28}

Mientras que existen otros agentes en donde apenas se encuentran reportes de casos confirmados con Coxsackievirus A y B, virus de la gripe A y Parvovirus B-19 que presentaron manifestaciones propias del síndrome de mononucleosis infecciosa.³⁹

Fisiopatogenia

La fisiopatología con los mecanismos detallados por los cuales las infecciones agudas de los agentes infecciosos antes recopilados llegan a producir el síndrome de mononucleosis infecciosa no están totalmente dilucidados.²⁸

Si bien todos los agentes expuestos han sido bien estudiados, estos no pertenecen específicamente a la expresión de mononucleosis infecciosa. En cambio, el virus de Epstein-Barr si está bien estudiado y especialmente en su expresión aguda con respecto a este síndrome.²⁹

El virus Epstein-Barr en cuestión ingresa al organismo por intercambio de fluidos, especialmente la saliva contaminada con células epiteliales que contienen el virus inactivo o con vesículas extracelulares que contienen el virus próximo a activarse, esta ingresa hasta la faringe del nuevo huésped donde se encuentra inicialmente con las células del epitelio respiratorio.⁴⁰

El virus Epstein-Barr necesita penetrar la barrera epitelial para poder llegar a infectar las células del sistema inmune, especial tropismo tiene entonces para los linfocitos T, B y asesinos naturales además de las células epiteliales.^{3, 41}

Para lograr su propósito, el virus de Epstein-Barr tiene en su membrana ciertas glucoproteínas que les sirven de receptores para unión y fusión de membranas con las células del huésped.¹

Las glucoproteínas H y L del virus forman juntas un complejo denominado gHgL, este complejo media la unión a las células epiteliales a través de la integrina presente en la membrana apical. Posterior a esto, la glucoproteína B, proteína de fusión viral tipo III, media la fusión entre la membrana del virus y de la célula epitelial, a su vez que la integrina provoca un cambio conformacional del complejo gHgL quien interactúa con otra glucoproteína, la glucoproteína 42, inhibiendo la interacción con la integrina de la célula epitelial.⁴²

Dentro de la célula epitelial el material genético y las proteínas del virus comienzan su replicación en gran número mediante el uso de los aminoácidos y nucleótidos de la célula huésped, a esta fase se le denomina ciclo lítico pues al final la célula huésped muere, y en el proceso libera nuevos viriones infecciosos a la matriz extracelular.⁴³

Una vez superada la barrera epitelial, el virus Epstein-Barr ataca las células del sistema inmune que hacen frente a la infección. El virus en general tiene mayor tropismo por los linfocitos B periféricos, y se unen a ellas a través de la glucoproteína 350/220 que se une al receptor de complemento 1 o 2 de las células B. Después, el complejo glucoproteico gHgL en interacción de alta afinidad con la glucoproteína 42 se unen al antígeno leucocitario humano clase II de la célula B, y finalmente la fusión de membranas viral y celular a través de la glucoproteína B.^{41, 42}

La respuesta del sistema inmune ocurre a este nivel donde las células T colaboradores y citotóxicos actúan para controlar la infección primaria aguda.⁴⁴ Aunque no están claros los factores que determinan la intensidad de la respuesta ni el grado de replicación viral del virus Epstein-Barr, se sabe que estos dos factores son los principales determinantes en la expresión sintomática o asintomática.^{6, 45}

Entonces, cuando la replicación viral es alta y la respuesta inmune es favorecida provocará una respuesta inflamatoria local, a nivel de la faringe, y sistémica, a través de la diseminación hemática del virus y activación de los centros germinales de muchos ganglios linfáticos como respuesta a la diseminación viral inicial. Igualmente la médula ósea, estimulada por las citoquinas inflamatorias, aumenta la producción de linfocitos, mientras que estos una vez infectados por el virus de Epstein-Barr se activan de forma errática, alterando su morfología normal y produciendo anticuerpos inespecíficos. ⁴²⁻⁴⁵

El control final de la actividad viral por medio del sistema inmune resuelve el cuadro agudo, sin embargo la reactivación viral retardada a través de las células B infectadas permite que el virus se libere intermitentemente a través de la saliva como vesículas extracelulares, o dentro de células epiteliales que se descaman.³⁹ Estas células B infectadas mantienen al virus en un periodo de latencia permanente que, a raíz de algún factor externo o interno, pueden desencadenar reactivación, en esta fase igualmente se expresan los genes oncogénicos del virus Epstein-Barr. ^{29, 43}

Manifestaciones clínicas principales

La triada característica de la mononucleosis infecciosa corresponde a fiebre, faringitis y linfadenopatía. Aunque se la ha denominado tradicionalmente como una triada clásica de presentación, existen otras presentaciones que también son comunes, además de esto, no siempre se presenta esta triada clínica en todos los casos de mononucleosis infecciosa.^{1, 3}

De estas la fiebre es la manifestación clínica más común presente en casi todos los casos, en su mayoría no supera los 40° C, tampoco tiene un patrón de presentación durante algún momento específico del día. Es más frecuente, tanto en presentación como en severidad, en los pacientes infantiles, y su segunda edad de mayor presentación clínica es en los pacientes adolescentes jóvenes, aunque la severidad frecuentemente leve y autolimitada.^{29, 46}

La faringitis es muy frecuente en la clínica y es especialmente característica la hiperemia reactiva de la orofaringe con compromiso tonsilar hipertróficas y con

secreción en forma de placas o pus que pueden ser fácilmente confundidas con una faringoamigdalitis bacteriana u otra faringitis viral según la severidad de presentación.^{2, 47}

Tradicionalmente se consideraba que la faringitis era principalmente producida cuando el agente causal de la mononucleosis infecciosa era especialmente el virus Epstein-Barr, sin embargo, más recientemente no se ha visto predominio de esta manifestación sobre la infección producida por el citomegalovirus.^{46, 47}

Con respecto a la linfadenopatía, en la mononucleosis infecciosa, es importante encontrar zonas de conglomeración de ganglios linfáticos. Además, los ganglios linfáticos de dos centímetros aproximados en cadenas cervicales posteriores o grupos linfáticos distales al del drenaje regular de la faringe, ayudan en gran medida a la diferenciación entre la mononucleosis infecciosa y la faringitis de origen bacteriano, en las que la cadena cervical anterior puede verse comprometida.^{2, 23, 48}

Otras manifestaciones relevantes también son la fatiga, la erupción cutánea maculopapular y los síntomas respiratorios superiores inespecíficos. La fatiga está muy asociada a la fiebre y los malestares generales propios de la misma, aunque puede persistir por semanas posterior a la resolución de la fase aguda.³⁰ La erupción cutánea es inespecífica generalmente y es importante diferenciarla a la inducida por antibióticos, en caso de un tratamiento previo mal dirigido. Finalmente, los síntomas respiratorios superiores como tos, prurito nasal, odinofagia, entre otros son importantes en consideración del diagnóstico diferencial.^{2, 46}

El signo clínico más importante en diferenciar es la hepatoesplenomegalia, con mayor predominio de la esplenomegalia sobre la hepatomegalia, esto en respuesta a la diseminación aguda, mediada por los macrófagos de la pulpa blanca del bazo y por las células de Kupffer de los sinusoides hepáticos. Este signo es importante tanto para la sospecha clínica inicial como para las posibles complicaciones del síndrome.^{48, 49}

Además de las manifestaciones expresadas, existen otras mucho menos frecuentes y poco características que acompañan estos cuadros, además de esto, las presentaciones clínicas pueden excluir una o más manifestaciones de

las mencionados en la triada clínica clásica. Todo lo anterior se engloba en las denominadas presentaciones atípicas de la mononucleosis infecciosa.⁴⁹⁻⁵²

DIAGNÓSTICO DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa se basa en la sospecha clínica, las pruebas rápidas y las específicas. La sospecha clínica se logra mediante la historia clínica completa con un adecuado interrogatorio y exploración física dirigida. Cuando se reúnen las manifestaciones clínicas, la presentación típica y la alta sospecha debe complementarse con el laboratorio.⁴

La presencia de anticuerpos heterófilos en sangre y la demostración objetiva de esto mediante el test de Paul-Bunnell, o más recientemente la prueba de monospot con base en la aglutinación de eritrocitos equinos reconocidos por estos anticuerpos, tiene especial importancia en el diagnóstico de mononucleosis infecciosa.^{53, 54}

Finalmente, las pruebas de mayor especificidad que pueden detectar la presencia del agente específico causal de las manifestaciones expresadas por el paciente significan el patrón de oro para el diagnóstico final.^{6, 21}

Sospecha clínica

La presentación de las manifestaciones clínicas típicas son la base de la sospecha clínica de la mononucleosis infecciosa. Es especialmente importante entender que, a raíz de las manifestaciones clínicas más comunes existen dos principales presentaciones clínicas consideradas típicas.^{1, 4}

La primera es la más significativa y se caracteriza por la aparición brusca de odinofagia, además de sensación de agrandamiento a nivel de la garganta que se acompaña de fiebre y malestar general.^{4, 5} Al examen físico la faringoscopia directa muestra una faringe eritematosa con hipertrofia de las amígdalas palatinas y exudado purulento que se denomina amigdalitis exudativa. La palpación muestra ganglios linfáticos cervicales agrandados y sensibles principalmente la cadena anterior y posterior.^{4, 35, 47}

De este cuadro clínico su principal diagnóstico diferencial es la faringoamigdalitis bacteriana. La exploración física, especialmente el compromiso ganglionar y en caso exista, la esplenomegalia, pueden inclinar la balanza a favor de la sospecha de mononucleosis infecciosa.²

La otra presentación considerada hasta cierto punto típica es la presentación subaguda, con malestar general, mialgias y fatiga que se puede extender hasta semanas y pasar inadvertidas. Los síntomas de odinofagia y fiebre son más leves y se suelen complementar con la exploración faríngea al encontrar hiperemia leve de la mucosa y las amígdalas sin exudados y los ganglios agrandados pueden estar en conglomerados y en grupos distales a la región cervical.^{4, 46}

Es importante plantear como diagnóstico diferencial con otras infecciones virales de las vías respiratorias superiores, especialmente por la superposición de los síntomas respiratorios superiores.² Además de esto, muchos virus que causan las principales infecciones respiratorias superiores pueden igualmente provocar manifestaciones propias de la mononucleosis infecciosa.²⁶⁻²⁸

Además de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, es importante resaltar otras características en el paciente. Este será pues principalmente pediátrico, especial significancia tienen los pacientes adolescentes en la presentación de los casos clínicos.^{2, 3}

La razón por la que la presentación clínica de la mononucleosis infecciosa es principalmente en adolescentes no está dilucidada completamente. Puede contribuir en esto el subdiagnóstico en pacientes menores de cuatro años, pues es posible que el sistema inmunológico inmaduro se encuentre relacionado con las manifestaciones clínicas atípicas y con pruebas de auxiliares falsamente negativas.^{3, 27}

También se sostiene que el contacto directo en intercambio de fluidos, la vía de transmisión más frecuente, inicia principalmente en la vida adolescente. Por lo antes expuesto es muy probable que la primera infección o contacto ocurra en la adolescencia y por lo mismo, se exprese la clínica en esta etapa.^{27, 28} Aunque, a razón de que el periodo de incubación es tan largo, de hasta seis semanas, a menudo se olvida el episodio causal.^{4, 30}

Finalmente, en adolescentes es más probable que existan estímulos previos al sistema inmunológico, esto aumenta el número de células T de memoria que pueden producir reactividad cruzada con la infección aguda y por lo mismo, desencadenar las manifestaciones típicas.^{44, 45}

Pruebas generales de Hematología y Bioquímica

Los exámenes auxiliares son solicitados en la mayoría de los casos reportados y son necesarios para un correcto diagnóstico, predicen severidad y posibles complicaciones del cuadro clínico inicial.²⁹

El hemograma completo automatizado con revisión de lámina periférica mediante microscopio electrónico es el primer examen auxiliar que se debe solicitar, tanto por el hecho de la sospecha y etiología infecciosa, como por la relevancia de sus hallazgos.³⁰

Es habitual la leucocitosis a predominio linfocítico mayor o igual al 50% con presencia de linfocitos atípicos mayor o igual al 10% a los que también se les llama virocitos, pues son linfocitos de morfología alterada por la infección activa del virus.^{46, 47} La trombocitopenia es considerada a menudo una complicación de la infección aguda o severa, pero se lo puede encontrar hasta en el 50% de los pacientes, puede asociarse a petequias a nivel del paladar blando.^{1, 49}

La hepatitis es una complicación común en la primera infección activa por el virus Epstein-Barr hasta en un 75% de las ocasiones, sin embargo, es subclínica, manifestándose por datos de laboratorio obtenidos mediante el perfil hepático.⁴⁶ Las transaminasas suelen elevarse discretamente, es común que eleve principalmente la alanina aminotransferasa por encima de 40 UI/L. Además de esto, la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamiltanspeptidasa por encima de 350 y 50 UI/L respectivamente con mayor significancia del segundo.^{4, 47}

La enzima lactato deshidrogenasa también suele elevarse, es significativo por encima de 250 UI/L pero se puede registrar incluso el doble. Las bilirrubinas no suelen elevarse, exceptuando los casos en el que el agente etiológico fuese un virus de hepatitis A, B o C que han sido asociados a la presentación de la mononucleosis infecciosa.^{1, 6}

Pruebas específicas de Inmunología y Microbiología

Las pruebas de anticuerpos heterófilos detectan los anticuerpos producidos por las células B infectadas por el virus Epstein-Barr y que son activados de forma anormal. Estos anticuerpos reconocen antígenos de los hematíes equinos por lo que pueden ser detectados mediante el test de Paul-Bunnell, la prueba de monospot o el monotest para su determinación cualitativa o cuantitativa.²⁰

Estos exámenes son relativamente rápidos y deberían estar altamente difundidos, sin embargo, debido a que para que el virus active a los linfocitos debe haber pasado por las primeras fases de infección, estos test tienen muy baja sensibilidad las primeras semanas, incluso su principal utilidad radica en el diagnóstico retrospectivo.^{53, 54}

Existen pruebas inmunológicas más específicas, los anticuerpos frente antígenos capsulares del virus Epstein-Barr, aquí la detección de anticuerpos de fase aguda (IgM) es el test más específico para el diagnóstico.²¹

Cuando los exámenes para detectar el virus Epstein-Bar sean negativos, pues es momento de pasar a exámenes auxiliares para descartar los otros agentes causales. Para el caso del citomegalovirus existen pruebas inmediatas de inmunoglobulinas M y G con dos semanas de diferencia entre sí.³¹

El virus de inmunodeficiencia humana es uno de los agentes de mayor relevancia a descartar cuando el diagnóstico de mononucleosis infecciosa no corresponde al virus Epstein-Barr.¹ Los exámenes de detección de inmunoglobulinas tienen un periodo de ventana amplio hasta de tres meses, por lo que la detección de las partículas virales es más idónea para su diagnóstico temprano.²²

La detección de ADN de toxoplasma gondii en sangre por reacción en cadena de la polimerasa, así como anticuerpos específicos elevados de inmunoglobulina M contra ella.³⁴

Otros exámenes diagnósticos son válidos en caso los exámenes anteriores resulten negativos y se tenga alta sospecha de otro agente etiológico del síndrome, dentro de estos, los exámenes por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la reacción en cadena polimerasa (PCR) son ampliamente utilizados.³⁸

Exámenes de ayuda diagnóstica en situaciones especiales

En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de transcurso leve y autolimitada. Pero, en ciertas ocasiones, esta enfermedad puede traer consigo complicaciones severas que incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente afectado.¹³

Una complicación poco frecuente pero alarmante es la injuria renal aguda, que en general puede tener origen renal y pre-renal. Los anticuerpos formados en la fase aguda de la infección pueden precipitar a nivel renal provocando lesión directa, en cambio la hipoperfusión causaría un daño pre-renal. Este daño se puede confirmar con un perfil renal simple.¹⁰

La mononucleosis infecciosa puede provocar enfermedades autoinmunes como complicación subaguda y crónica, la anemia hemolítica autoinmune puede sospecharse al encontrar disminución significativa de hemoglobina en el hemograma completo. Para su confirmación es necesario usar la prueba de Coombs directa.^{1,2}

La ruptura esplénica es una de las complicaciones más severas que puede causar la mononucleosis infecciosa, requiere de la intervención quirúrgica inmediata y trae consigo secuelas importantes. La ultrasonografía abdominal es el examen de mayor efectividad, pues es de menor costo y de gran utilidad para el diagnóstico inicial de visceromegalia, hepatoesplenomegalia y el hemoperitoneo resultante de una posible ruptura esplénica.^{9, 23}

La ultrasonografía también es útil en los casos de colecistitis asociada a mononucleosis infecciosa, y especialmente de las complicaciones propias del mismo cuadro, como son el pirocolecisto e hidrocolecisto.⁵⁰⁻⁵²

En limitadas ocasiones, el virus Epstein-Barr provoca reacciones inflamatorias agudas persistentes con agrandamiento de órganos linfoides, hasta el punto que puede requerir un estudio por anatomopatología para descartar otros trastornos linfoproliferativos para lo cual se requiere una biopsia.²⁵

SUBDIAGNÓSTICO

Como se ha visto desde el inicio, el diagnóstico de este particular síndrome es muy importante, principalmente porque no siempre es una afección benigna autolimitada, sino que puede traer consigo complicaciones importantes y la base en el tratamiento es su etiología.²⁶

Según los reportes anuales de los últimos 4 años publicados por el Instituto Nacional de Salud, en el Perú el máximo número de casos positivos de mononucleosis infecciosa por virus Epstein-Barr son 21 en todo el año 2017. Este número muy probablemente representa un subregistro del número real de casos de mononucleosis infecciosa en el Perú.¹⁶⁻¹⁹

Esta afirmación no se puede contrastar puesto que no hay estudios epidemiológicos de la mononucleosis infecciosa en el Perú, ni criterios estandarizados para su diagnóstico de forma sistematizada tanto en la atención particular como en la pública. Pero se deduce por las cifras reportadas de infección del virus Epstein-Barr de hasta el 90% de la población, y que de estos hasta el 35% hacen síntomas de mononucleosis infecciosa.^{1,2}

Por lo mismo es muy probable que el diagnóstico de mononucleosis infecciosa esté infravalorado y exista un subdiagnóstico de esta entidad a nivel nacional. Puede que existan algunos factores que dificulten el diagnóstico de esta enfermedad, los cuales se exponen a continuación. Además, se expone también las posibles complicaciones producto de este error diagnóstico y algunos casos reportados donde se deja en manifiesto estas complicaciones en casos reales, todo con el fin de resaltar la importancia del diagnóstico correcto.

Factores que dificultan el diagnóstico certero

Las escasas solicitudes de test para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa traduce muy probablemente un subdiagnóstico de esta entidad, y puede verse influenciado por ciertos factores que dificultan el mismo.

Para empezar, el diagnóstico clínico resulta un tanto complicado de cierta forma, principalmente por los diagnósticos diferenciales del cuadro en cuestión como

son los casos de faringoamigdalitis bacteriana y faringitis viral que son tratadas con antibióticos y medidas generales respectivamente.¹³

La fase resolutoria de la mononucleosis infecciosa puede coincidir con el efecto de los antibióticos empleados en la faringoamigdalitis bacteriana, o con la propia resolución de la faringitis viral gracias a nuestro sistema inmune. Por lo mismo el diagnóstico podría pasar inadvertido en caso que no esté mínimamente la sospecha clínica o esta no haya sido reforzada mediante un examen físico minucioso más amplio que la sola faringoscopia directa y el grupo ganglionar cervical anterior.^{14, 15}

Otra limitante para el diagnóstico podría ser la falta de disponibilidad de los test rápidos para la detección de anticuerpos heterófilos y la baja difusión entre los laboratorios públicos. Esto podría dificultar el diagnóstico sistemático a pesar de la sospecha clínica que pueda tener el médico. La limitante de la disponibilidad de los exámenes diagnósticos auxiliares puede reservar el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa para los casos complicados o para los casos donde el servicio es particular.^{20, 53}

Además de esto, las pruebas de anticuerpos heterófilos tienen baja sensibilidad en las primeras dos semanas de exposición dificultando el diagnóstico rápido de la mononucleosis infecciosa. Esto puede limitar el diagnóstico rápido de la enfermedad requiriendo un control para hacer el diagnóstico retrospectivo.⁵⁴ El diagnóstico mediante exámenes más específicos es limitado por su menor disponibilidad y mayor costo.²¹ Sin embargo, la limitante de la disponibilidad de test diagnóstico cae por lo reportado según el Instituto Nacional de Salud donde el mayor número de pruebas solicitadas para el diagnóstico de virus Epstein-Barr fue de 39 en todo el año 2017, puede significar que aun estando disponibles no son solicitadas.¹⁸

En este estudio partimos de la idea que el subregistro y posiblemente el subdiagnóstico de mononucleosis infecciosa es principalmente por la poca importancia que le damos los médicos clínicos o de atención primaria al diagnóstico certero de esta entidad. Esto ocurre porque la importancia de una patología se le atribuye a la gravedad, y la mononucleosis infecciosa es, generalmente, leve y autolimitada.

Consecuencias del subdiagnóstico

La mononucleosis infecciosa no siempre es benigna, puede traer consigo complicaciones severas para la salud del paciente, con posibles secuelas y en último caso, resultar en una patología fulminante fatal.⁵⁵

El eritema inducido por antibióticos, muy alejado del propio eritema de la mononucleosis infecciosa, puede complicar el cuadro agudo al confundir los síntomas como manifestaciones de una faringoamigdalitis bacteriana.¹²

Las alteraciones hemáticas son variadas. La trombocitopenia puede ser muy común hasta en un 50% de los casos, pero en raras ocasiones se acompaña de sangrado espontáneo o complicaciones mayores. La leucopenia asociada a linfopenia principalmente es poco frecuente, y no suele asociarse a infecciones oportunistas.^{24, 49}

La principal complicación hematológica es la anemia hemolítica autoinmune por reacción cruzada de los anticuerpos heterófilos con los hematíes del paciente afectado, la hemoglobina resultante de la hemólisis puede dañar los glomérulos al momento de filtrarse a nivel renal, provocando una injuria renal aguda y las manifestaciones en conjunto provocan el llamado síndrome urémico-hemolítico que fácilmente puede ser evitado con el tratamiento oportuno con corticoesteroides.^{1, 2, 10}

Dentro de las complicaciones abdominales que pueden requerir intervención quirúrgica tenemos a la pancreatitis aguda y la colecistitis acalculosa. La fisiopatología exacta que explica como la infección aguda por virus Epstein-Barr produce inflamación pancreática o vesicular no es clara aún, pero se sabe por lo reportado que pueden llegar a ser graves, requiriendo intervención quirúrgica en caso de persistencia o complicación sucedánea.^{50, 55, 56}

La ruptura esplénica es una complicación grave, que puede desencadenar hipovolemia por hemoperitoneo. La esplenomegalia producto de la mononucleosis infecciosa puede predisponer la ruptura esplénica traumática con traumas moderados que no se produciría en caso de tener un tamaño normal, pero además se tiene registro de rupturas esplénicas espontáneas.^{23, 24}

En general, la ruptura esplénica requiere intervención quirúrgica inmediata con laparotomía exploratoria y cirugía de reparación de daños. Dependiendo de la gravedad de la lesión puede resultar en una secuela permanente, el hipoesplenismo.⁹

La obstrucción de vías aéreas superiores a causa de hipertrofia severa de las amígdalas o linfadenopatía masiva puede requerir métodos invasivos o de rescate para salvaguardar la vida del paciente. Esta complicación generalmente no ocurre en otras patologías infecciosas, sin embargo, es posible que ocurra en los casos de anafilaxia.⁴

Estas complicaciones muestran la importancia del diagnóstico correcto de mononucleosis infecciosa puesto que, muchas de estas pueden ser prevenidas mediante el correcto abordaje del paciente. En general la terapia con corticoides es adecuada para los casos de complicaciones agudas.¹⁶

Casos importantes de alta gravedad de subdiagnóstico

Asad y colaboradores²⁵ demostraron la importancia de considerar la mononucleosis infecciosa como diagnóstico diferencial. Reportaron un paciente joven con odinofagia, hiperemia faríngea con exudado bilateral, además de hiperplasia tonsilar con células T atípicas que fueron asociadas a linfoma. Finalmente, después de muchas pruebas por anatomopatología, se le logró diagnosticar mononucleosis infecciosa gracias a una simple prueba de monospot y confirmada identificando el ARN del virus Epstein-Barr in situ.

Por otro lado, Thompson y colaboradores¹² hicieron una revisión sobre rash cutáneo inducido por antibióticos usados como tratamiento de forma errónea en pacientes con mononucleosis infecciosa. Encontraron un total de 17 casos reportados y los antibióticos asociados más importantes fueron la ampicilina, azitromicina y amoxicilina.

Moretti y colaboradores¹⁰ hicieron una revisión sistemática sobre injuria renal aguda en pacientes con mononucleosis infecciosa. Inspirados por dos casos propios, en su revisión encontraron 38 casos de injuria renal aguda y concluyeron que esta complicación es muy rara pero potencialmente fatal.

Viviani y colaboradores²² reportaron una paciente escolar con 7 años de edad con diagnóstico de mononucleosis infecciosa por virus Epstein-Barr que a las dos semanas presenta ictericia obstructiva con hipertransaminasemia. El diagnóstico final fue de falla hepática fulminante, casi llega a trasplante hepático.

Cameron y colaboradores⁵⁵ reportaron un caso de una mujer previamente sana con diagnóstico inicial de mononucleosis infecciosa que presentó dolor en el cuadrante superior derecho e hiperbilirrubinemia con patrón colestásico. Con alta sospecha se diagnosticó una colecistitis acalculosa por ecografía abdominal y se recuperó con tratamiento conservador.

Además, Kottanattu y colaboradores⁵⁶ hicieron una revisión sistemática buscando colecistitis y pancreatitis como complicaciones de mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr. Encontraron un total de 51 casos en 50 años de estudios revisados, de los cuales 14 fueron de pancreatitis aguda y 37 de colecistitis alitiásica. De los casos que encontraron y analizaron concluyeron que a estas patologías son raras y en su mayoría leves autolimitadas.

Kien y colaboradores⁵⁷ reportaron un caso de presentación atípica de mononucleosis infecciosa que fue diagnosticado inicialmente como pielonefritis en una estudiante que no mostró faringitis aguda y su test de monospot, a los dos días de iniciados los síntomas, fue negativo. Presentaba adenopatía cervical, sin embargo, el resto de manifestaciones eran compatibles con pielonefritis. Finalmente se detectó la infección primaria por virus Epstein-Barr por IgM frente a proteínas de las cápsula viral.

Cortés y colaboradores²⁴ reportaron el caso de una paciente mujer de 12 años que después de dos días de presentar manifestaciones leves de mononucleosis infecciosa presenta diagnóstico de rotura espontánea del bazo subcapsular asociado a púrpura trombocitopénica, requirió intervención quirúrgica y transfusión de hemoderivados.

Finalmente, Ismaili y colaboradores²³ reportaron un caso de un paciente joven de 16 años con diagnóstico de mononucleosis infecciosa que acudió por emergencia con signos de dolor abdominal agudo. Se le aplicó una tomografía abdominal donde se confirmó la ruptura esplénica y hemoperitoneo que requirió esplenectomía.

CONCLUSIONES

- La mononucleosis infecciosa es un síndrome clínico importante, de mayor prevalencia en adolescentes y que puede traer consigo complicaciones graves para el estado de salud del paciente.
- El virus Epstein Barr es el agente causal más común de mononucleosis infecciosa, sin embargo, la lista de agentes capaces de causar esta patología es considerable.
- El diagnóstico correcto de la mononucleosis infecciosa es de gran importancia para un adecuado manejo, evitar complicaciones y para un tratamiento dirigido.
- Las pruebas serológicas básicas, como el monotest, ofrecen una adecuada ayuda diagnóstica, motivo por el cual deberían estar mayormente difundidas en el sector público.
- Se deduce que la mononucleosis infecciosa es una enfermedad subdiagnosticada en el Perú, por lo tanto y según lo revisado, es importante mejorar el sistema de diagnóstico de esta enfermedad en nuestra realidad.
- Las complicaciones recopiladas en los reportes de casos expuestos deben servir para mostrar que la mononucleosis infecciosa no siempre es una patología benigna, y por lo tanto debemos tener en consideración su diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
2. Schwartzkopf J. Infectious mononucleosis. JAAPA. 2018; 31(11): 52-53.
3. Stemberger M, Jung C, Bogner JR. Die häufigsten Missverständnisse beim „Pfeifferschen Drüsenfieber“. MMW Fortschr Med. 2018; 160(10): 44-48.
4. Dumoulin A, Eyer M. Causes fréquentes de mononucléose infectieuse. Rev Med Suisse. 2018; 14(622): 1799-1802.
5. Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV- lessons from the clinic. J Exp Med. 2017; 214(2): 269-283.
6. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. BMC Fam Pract. 2019; 20(1): 62.
7. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). Cochrane Database Syst Rev. 2016; 12(12): CD011487.
8. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKheder MA, Al Hammad MF. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(11): CD004402.
9. Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports. Injury. 2016; 47(3): 531-538.
10. Moretti M, Lava SAG, Zraggen L, et al. Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: Systematic review. J Clin Virol. 2017; 91: 12-17.
11. Greydanus D, Merrick, J. Infectious mononucleosis: be aware of its lethality!, International Journal of Adolescent Medicine and Health. 2019. 31(1): p2-8.
12. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. Ann Pharmacother. 2017; 51(2): 154-162.
13. Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does This Patient Have Infectious Mononucleosis?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2016; 315(14): 1502-1509.

14. Vogler K, Schmidt LS. Manifestaciones de Epstein-Barr-virusinfección en niños y adolescentes. *Ugeskr Laeger*. 2018; 180(20): 644.
15. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsaouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(2): 113-121.
16. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2019. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2019. 133-134
17. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2018. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2018. 136-137
18. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2017. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2017. 128
19. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2016. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2016. 153
20. Stuempfig ND, Seroy J. Monospot Test. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
21. Jiang SY, Yang JW, Shao JB, Liao XL, Lu ZH, Jiang H. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2016; 88(5): 871-876.
22. Viviani G, Salas A, Roque E. Falla hepática fulminante por virus Epstein Barr: Rol de los corticoides. *Rev. chil. pediatr*. 2013; 84(3): 313-317.
23. Ismaili G, Devine M, Burke E, Conway E, Malik H, Awan F. Spontaneous splenic rupture in a confirmed case of infectious mononucleosis requiring emergency laparotomy: a case report. *ScientOnline* 2019; 3(3): 24-27
24. Cortés A, García V, Vázquez R, Cortés N, Suarez U. Splenic rupture associated with thrombocytopenic purpura caused by infectious mononucleosis. Case report. *Case reports*. 2017; 3(2): 70-76.
25. Asad U, Warraich I, Idicula, W. Infectious mononucleosis-related tonsillar hyperplasia mimicking T-cell lymphoma on histopathology: A rare case and review. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports*. 2020; 5(1): 33-37.
26. Martín M, Martínez N. Síndrome mononucleósico: importancia de un correcto diagnóstico diferencial. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2000; 26(4): 219-220.

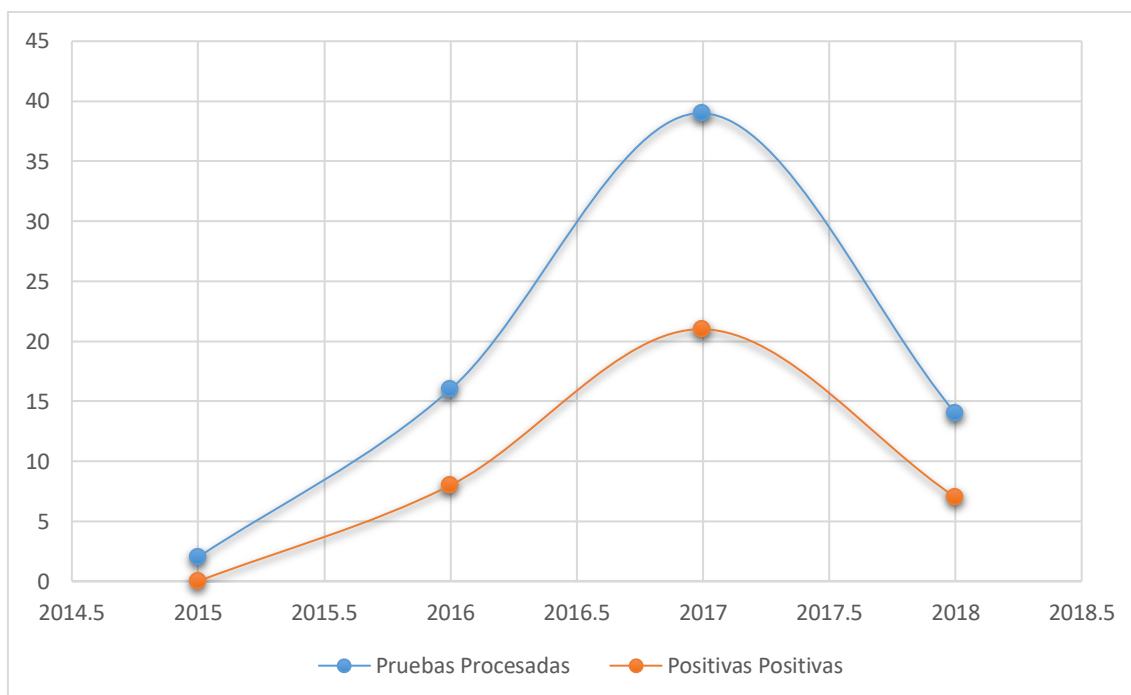
27. Valle M. Síndrome mononucleosiforme por virus Epstein Barr y citomegalovirus en el Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. *Experiencia Médica*. 2015. 30 (2): 41-44.
28. Sirgo N, Gonzáles I, Suárez C, Gonzáles A, Patier J. Síndromes mononucleósicos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid. España. 2019: aprox. 4 páginas.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. May 8, 2018. Aprox. 3 pág.
30. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015;4(2): 1-7.
31. Sridhar S, Chung TWH, Chan JFW, et al. Emergence of Cytomegalovirus Mononucleosis Syndrome Among Young Adults in Hong Kong Linked to Falling Seroprevalence: Results of a 14-Year Seroepidemiological Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(10):
32. Krupka JA, Samelska K, Tomasik A, Stelmaszczyk-Emmel A, Pawelec K. Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Cent Eur J Immunol*. 2017; 42(2): 210-212.
33. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virology*. 2010; 7: 247.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Toxoplasmosis (Toxoplasma infection). Global Health, Division of Parasitic Diseases. August 29, 2018. Aprox. 6 pág.
35. Kaparos N, Favrat B, D'Acremont V. Fièvre, adénopathie: une situation clinique de toxoplasmose aiguë chez une patiente immunocompétente. *Rev Med Suisse*. 2014; 10(452): 2264-2270.
36. Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, Palestine AG, Montoya JG. Symptomatic Acute Toxoplasmosis in Returning Travelers. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(4): 1-3
37. Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Giannopoulou EZ, et al. Acquired toxoplasmosis accompanied by facial nerve palsy in an immunocompetent 5-year-old child. *J Child Neurol*. 2010; 25(12): 1525-1528.

38. Correa C, Martínez PA, Pérez L, et al. Role of herpesvirus as a cause of mononucleosis-like and febrile syndromes in Cuba, 2006-2009. *MEDICC Rev.* 2011; 13(4):4 5-49.
39. Cunha BA, Mickail N, Petelin AP. Infectious mononucleosis-like syndrome probably attributable to Coxsackie A virus infection. *Heart Lung.* 2012; 41(5): 522-524
40. Cone AS, York SB, Meckes DG Jr. Extracellular Vesicles in Epstein-Barr Virus Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2019; 6(3): 121-131.
41. Chen J, Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev.* 2019; 43(6): 674-683.
42. Sathiyamoorthy K, Hu YX, Möhl BS, Chen J, Longnecker R, Jardetzky TS. Structural basis for Epstein-Barr virus host cell tropism mediated by gp42 and gHgL entry glycoproteins. *Nat Commun.* 2016; 7: 1-14.
43. Plata LM, Oviedo JF, Rincón-Orozco B. Revisión sistemática: estrategias virales para la inducción de cáncer “virus de Epstein-Barr: latencia y mecanismos asociados a la oncogénesis viral”. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2018; 50(3): 257-268.
44. Aslan N, Watkin LB, Gil A, et al. Severity of Acute Infectious Mononucleosis Correlates with Cross-Reactive Influenza CD8 T-Cell Receptor Repertoires. *mBio.* 2017; 8(6): 1-23.
45. Burnard S, Lechner-Scott J, Scott RJ. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring?. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 16: 24-30.
46. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother.* 2019; 25(6): 431-436.
47. Medović R, Igrutinović Z, Radojević-Marjanović R, 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.
48. Gerber-Mora R, Y Lillo VP, Moreno-Silva R, González-Arriagada W. Fine needle cytology features of an atypical presentation of infectious mononucleosis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020; 24(Suppl 1): 139-142.

49. Fusilli G, Merico G. Atypical infectious mononucleosis with leukopenia. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1115-1116.
50. Ntelis K, Mazarakis D, Sapountzis A, et al. Acute Acalculous Cholecystitis Associated with Epstein-Barr Infection: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med.* 2020; 2020: 1-6.
51. Young C, Lampe R. Primary Epstein-Barr Virus Infection in an Adolescent Female Complicated by Acute Acalculous Cholecystitis. *Cureus.* 2019; 11(6): 1-5
52. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2015; 35: 67-72.
53. Boyd K, Harrison JM, Kavanaugh MJ. False-Positive Monospot in a Returning Traveler with Dengue Fever. *Mil Med.* 2018; 183(3-4): 235-236.
54. Pusch E, Renz H, Skevaki C. Respiratory virus-induced heterologous immunity: Part of the problem or part of the solution?. *Allergo J.* 2018; 27(3): 28-45.
55. Cameron A, Akilan K, Carr D. Infectious mononucleosis - not always a benign condition: a case report of infectious mononucleosis-associated acute acalculous cholecystitis. *CJEM.* 2019; 21(1): 154-156.
56. Kottanattu L, Lava SAG, Helbling R, Simonetti GD, Bianchetti MG, Milani GP. Pancreatitis y colecistitis en la infección por el virus sintomático agudo primario Epstein-Barr - Revisión sistemática de la literatura. *J Clin Virol.* 2016; 82: 51-55.
57. Kien C, Ganta K. An Atypical Presentation of Epstein-Barr Virus Associated Infectious Mononucleosis Mistaken for Pyelonephritis. *Cureus.* 2020; 12(4): 1-9

ANEXO 1:

Gráfico 1: Tendencia de pruebas procesadas y positivas para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa, según el Instituto Nacional de Salud, 2015-2018



Elaborado a partir de los datos encontrados en:

1. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2019. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2019. 133-134
2. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2018. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2018. 136-137
3. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2017. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2017. 128
4. Sánchez J, Gabriel A. Anuario Estadístico 2016. Instituto Nacional de Salud Centro Nacional de Salud Pública - Netlab, 2016. 153