

## Infecciones por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus en pacientes con síndrome mononucleósico

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK)  
(Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual, Departamento de Virología)

Consuelo B. Correa Sierra<sup>1\*</sup>, Vivian Kourí Cardellá<sup>2\*</sup>, Lissette Pérez Santos<sup>3</sup>, Yoan Alemán Campos<sup>4</sup>, Yudira Soto Brito<sup>5</sup>, Alina Álvarez López<sup>6</sup>, Ana L. Añé Kourí<sup>7</sup>.

\*Ambos autores contribuyeron de igual manera a este artículo.

<sup>1</sup>Médico Especialista de 1er. Grado en Microbiología, Máster en Ciencias. <sup>2</sup>Médico Especialista de 2do. Grado en Microbiología, Doctora en Ciencias Médicas. <sup>3</sup>Licenciada en Microbiología, Doctora en Ciencias de la Salud. <sup>4</sup>Licenciado en Bioquímica, Máster en Ciencias. <sup>5</sup>Licenciada en Microbiología, Máster en Ciencias. <sup>6</sup>Técnica en Ensayos físico-químico y mecánico. <sup>7</sup>Estudiante de Medicina, alumna ayudante de Microbiología. Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo, Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la frecuencia de infecciones por el virus de Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) como agentes etiológicos del síndrome mononucleósico en Cuba.

**Método:** Se estudiaron 555 sueros de pacientes con diagnóstico presuntivo de mononucleosis infecciosa (años 2006-2011), mediante ensayos inmunoenzimáticos de ELISA, según los protocolos descritos para los virus VEB y CMV, por los fabricantes de la casa comercial DiaSorin (Italia). Se determinó el riesgo, el intervalo de confianza y la significación estadística entre las diferentes variables.

**Resultados:** La prevalencia de IgG fue de 80,2% y 64,3% para CMV y VEB, respectivamente. En 53,2% de las muestras se detectó una infección activa (primaria o recurrente), siendo más frecuentes por VEB (35,9%) que por CMV (17,3%), (OR: 2,9, IC:2,2-3,9,  $p \leq 0,0001$ ). Comportamiento similar se observó para las infecciones primarias (17,8% vs 2,9%) (OR: 7,7, IC: 4,4-13,3,  $p \leq 0,0001$ ). Las infecciones activas fueron menos frecuentes entre los seropositivos al VIH (7,9% para CMV y 21,1% para VEB). La mayoría de las infecciones primarias (CMV 74,7%, VEB 93,7%) se identificaron en pacientes menores de 18 años, con un riesgo mayor para las infecciones ocasionadas por CMV (OR: 12,5, IC: 1,6-95  $p = 0,0010$ ) y VEB (OR: 2,8, IC:1,7-4,5  $p \leq 0,0001$ ), respectivamente.

**Conclusiones:** Se confirma que las infecciones primarias y recurrentes por el virus de Epstein-Barr son causa frecuente de síndrome mononucleósico, aunque el citomegalovirus puede también producirlo. Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de combinar los estudios serológicos con los moleculares para el diagnóstico de herpesvirus como agentes causales de síndrome mononucleósico.

**Palabras clave:** Citomegalovirus; Virus de Epstein-Barr; Mononucleosis Infecciosa.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones por los virus de la familia Herpesviridae son muy frecuentes a nivel mundial, con una prevalencia en la población con cifras mayores de 60% y 90% en países desarrollados y en vías de desarrollo respectivamente. La característica biológica más importante de estos virus es su capacidad de establecer latencia permanente luego de una infección primaria, con períodos variables de reactivación (1).

Existen ocho herpesvirus humanos reconocidos: virus de herpes simple (VHS) tipos 1 y 2, virus de la varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus de herpes humano 6, 7 y 8 (VHH6, VHH7, VHH8). La mayoría de las infecciones herpéticas tanto primarias, reactivaciones o reinfecciones suelen cursar

de manera asintomática (2-4), aunque el espectro clínico varía, desde las enfermedades agudas herpéticas benignas autolimitadas, hasta las que comprometen la vida del paciente, sobre todo en los inmunocomprometidos (2-5). Entre ellos se destacan las típicas lesiones orales y genitales producidas por los VHS 1 y 2, la varicela y el herpes zóster, los síndromes febriles y el síndrome mononucleósico (SMN), los cuadros de rechazo de órganos acompañados de fiebre en el paciente trasplantado, las encefalitis, los linfomas asociados al VEB, así como la enfermedad producida por CMV asociada a una infección congénita (6, 7). Sin embargo, diferentes herpesvirus pueden producir un mismo cuadro clínico, por lo que resulta difícil y laborioso llegar a un diagnóstico correcto (8, 9).

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad común en los adultos jóvenes. Esta afección se presenta con fiebre, odinofagia, exudados faríngeos, exantema y linfadenopatías, con o sin hepatoesplenomegalia (3). El diagnóstico se basa en la presencia de linfocitos atípicos, anticuerpos heterófilos y la confirmación serológica o molecular del agente etiológico (VEB) (10). Sin embargo, el SMN, aunque se asocia sobre todo, con el VEB y la MI, tiene una etiología más amplia que incluye a diversos agentes infecciosos, incluidos otros virus (CMV, VHH6, virus de inmunodeficiencia humana, VHH8), parásitos (*Toxoplasma gondii*) y bacterias (*Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Lysteria spp.*), causas no infecciosas (medicamentos); así como procesos linfoproliferativos malignos (11, 12). Por ello se requieren métodos de diagnóstico certero para establecer la etiología del cuadro clínico. El empleo de las pruebas serológicas específicas, así como los métodos moleculares para detectar las infecciones por herpesvirus permiten hacer un diagnóstico adecuado en la mayoría de los casos (3).

En Cuba no existen informes previos sobre la frecuencia de las infecciones por VEB y CMV en los pacientes con SMN, obtenidos mediante la utilización de métodos serológicos. En el año 2011 se publica un artículo donde por primera vez se identifica la asociación de diferentes herpesvirus con la etiología del síndrome febril y el SMN en pacientes cubanos, pero mediante el empleo de métodos moleculares (13). Está bien documentado que los métodos moleculares son muy sensibles y específicos; sin embargo, su limitación radica en establecer el diagnóstico solo cuando existe replicación viral acompañada de viremia, la cual ocurre casi siempre durante los primeros 10 días de la infección por herpesvirus en los pacientes inmunocompetentes, ya que al desarrollarse la respuesta inmune, el virus es aclarado de los fluidos de forma gradual (3). La mayoría de los pacientes con SMN acuden a los servicios de salud a partir de los siete días de iniciarse el cuadro clínico, es a partir de este período que aparecen los signos más llamativos de la enfermedad (linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia). A partir de ese momento, las pruebas serológicas son de utilidad para el diagnóstico del SMN (14). Por esta razón, se realizó el presente trabajo con el objetivo de identificar la frecuencia de las infecciones por CMV y VEB como agentes etiológicos de SMN en niños y adultos cubanos, mediante la utilización de métodos serológicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño y universo de estudio:** El Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), del Departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), realiza los diagnósticos de herpesvirus de todo el país mediante la utilización de métodos serológicos o moleculares. Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó todas las muestras de pacientes con

un diagnóstico de SMN (definido a partir del criterio del médico de asistencia), recibidas en el laboratorio de ITS del IPK desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011, en las que se solicitaba la realización de estudios serológicos para el diagnóstico de VEB y CMV. El universo de estudio fue de 555 muestras.

**Criterios de inclusión-exclusión:** Se incluyeron todas las muestras de los pacientes con datos clínicos asociados con un diagnóstico de SMN (definido por el médico de asistencia), recibidas desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011, que tuvieran los resultados serológicos de ambos virus (VEB y CMV). Se excluyeron las muestras que no tuvieran los datos clínicos o epidemiológicos necesarios o que solo se les realizó una de las dos serologías virales antes mencionadas.

**Consideraciones éticas:** Se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas dispuestas para los estudios a partir de muestras clínicas que se analizan con fines diagnósticos, manejándose la confidencialidad de los datos de los pacientes.

**Metodología:** El diagnóstico serológico se realizó a partir de muestras de suero a las que se les determinó la presencia de anticuerpos (Acs) frente a herpesvirus, mediante ensayos inmunoenzimáticos de ELISA, según los protocolos descritos para cada virus, por los fabricantes de la casa comercial DiaSorin (Italia). Se detectaron Acs de tipo IgM e IgG frente a CMV, mientras que para VEB se estudiaron los Acs IgM e IgG anti-VCA (antígeno de la cápsida viral, siglas del inglés Viral Capsid Antigen), y además, el marcador de Acs anti-EBNA (antígeno nuclear de Epstein-Barr, siglas del inglés, Epstein-Barr Nuclear Antigen) que indica latencia viral. En la tabla 1 se muestran los criterios de interpretación empleados para el análisis de los resultados.

**Análisis estadístico:** Los resultados de los estudios serológicos y algunos datos epidemiológicos se recogieron en tablas, mediante el programa Excel 2010. Se realizó análisis de frecuencia de las variables contempladas en el estudio. Los resultados se expresaron en tablas. Se determinó el riesgo, el intervalo de confianza. Se consideraron significativos los valores  $OR > 1,0$  y  $p < 0,05$ , con un IC 95%, empleando el paquete estadístico SPSS versión 11,5.

## RESULTADOS

Del total de 555 muestras analizadas, 309 (55,7%) pertenecían a pacientes en edad pediátrica. El 57,8% de los casos eran del sexo masculino. Treinta y ocho (6,8%) eran seropositivos al VIH, 4 de ellos niños (tabla 2). Pertenecían a la provincia La Habana 391 (70,4%) pacientes; 9,2% provenían de Villa Clara; 7,3% de Santiago de Cuba y porcentajes inferiores correspondieron a otras provincias del país (datos no mostrados).

Más del 60% de los enfermos tenían inmunidad a los herpesvirus analizados, demostrándose la presencia de Acs IgG específicos frente a CMV (80,2%) y VEB

Tabla 1. Criterios de interpretación de los resultados serológicos frente a citomegalovirus y el virus de Epstein Barr

Criterios de interpretación mediante estudio serológico	Acs CMV	Acs VEB
No infectado	IgM (-); IgG (-)	IgM (-); IgG (-) Anti-EBNA (-)
Infección activa primaria	IgM (+); IgG (-)	IgM (+); IgG (-/+) Anti-EBNA (-)
Infección activa recurrente	IgM (+); IgG (+)	IgM (+); IgG (+) Anti-EBNA (-)
Latencia viral	IgM (-); IgG (+)	IgM (-); IgG (+) Anti-EBNA (+)
Inmunidad previa	IgM (+/-); IgG (+)	IgM (+/-); IgG (+) Anti-EBNA (+)

Leyenda: Acs: anticuerpos; VEB: Virus de Epstein-Barr; CMV: Citomegalovirus; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; EBNA: antígeno nuclear del VEB (siglas del inglés, *Epstein-Barr Nuclear Antigen*).

(64,3%); 36,9% era inmune a los dos virus y 4,9% no se había infectado con ninguno de ellos (tabla 2).

Las infecciones activas (tanto primarias como recurrentes), se detectaron de manera general en 53,2% de las muestras correspondientes a los pacientes con SMN, lo cual indicó que alguno de los dos virus estudiados pudo ser el agente causal. Del total de las infecciones activas 35,9% fueron causadas por el VEB y 17,3% por CMV, siendo significativamente más frecuentes por VEB (OR: 2,9, IC: 2,2-3,9,  $p \leq 0,0001$ ). Comportamiento similar se observó para las infecciones primarias (17,8% vs 2,9%) (OR: 7,7, IC:4,4-13,3,  $p \leq 0,0001$ ), no así para las recurrencias virales donde los porcentajes mostraron valores similares (tabla 3).

En los individuos seropositivos al VIH-1, 79% (30 de 38) y 81,6% (31 de 38), estaban infectados con CMV y VEB, respectivamente, por lo que la prevalencia de la infección para VEB fue mayor, detectándose un riesgo incrementado de que los seropositivos al VIH estuvieran infectados con VEB al momento del estudio serológico (OR: 2,6, IC: 1,1-5,8  $p = 0,0139$ ) comparado con los seronegativos. Por el contrario, las infecciones activas (primarias o recurrentes), fueron menos frecuentes entre los seropositivos al VIH (7,9% para CMV y 21,1% para VEB) comparada con los seronegativos (17,3% para CMV y 35,9% para VEB), de igual manera, el VEB fue responsable de la mayoría de las infecciones activas, observándose un riesgo cuatro veces mayor y una asociación estadística significativa de que las muestras de los pacientes seronegativos a VIH tuvieran marcadores de infección activa por VEB, comparado con los seropositivos (OR:4,1, IC:1,6-10,4  $p = 0,0009$ ) (tablas 3 y 4).

Al analizar las muestras distribuidas por grupos de edad se detectó, dentro de las pertenecientes a los pacientes con SMN sin Acs frente a CMV, VEB o ambos, que 69,1%, 63,6% y 74,1%, respectivamente, correspondieron a pacientes en edad pediátrica, observándose mayor probabilidad de que los menores de 18 años no se hubieran

Tabla 2. Características generales de los pacientes investigados con síndrome mononucleósico

Característica	N	%
Grupos de edad		
-Niños $\leq 18$ años	309	55,7
-Adultos $> 18$ años	246	44,3
Sexo		
-Masculino	326	58,7
-Femenino	229	41,3
Seropositivos al VIH	38	6,8
Residentes en La Habana	391	70,4

Muestra total: 555 casos.  
Leyenda: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

infectado con CMV (OR: 2,0, IC:1,2-3,2  $p = 0,0025$ ), con VEB ( $p = 0,0491$ ) o con ambos virus (OR: 2,3, IC:1,0-5,5  $p = 0,0358$ ), cuando los resultados se compararon con las muestras de pacientes mayores de 18 años. De igual manera se observó que del total de infecciones primarias detectadas, los menores de 18 años constituyeron la mayoría (74,7% para CMV; 93,7% para VEB y 83,3% para ambos virus), por lo que este grupo tuvo un riesgo 12 y 2 veces mayor de presentar infecciones primarias por CMV (OR:12,5, IC:1,6-95  $p = 0,0010$ ) y VEB (OR:2,8, IC:1,7-4,5  $p \leq 0,0001$ ), respectivamente, comparado con los mayores de esta edad. Además, las infecciones activas (incluidas las primarias y recurrentes) fueron más frecuentes en los pacientes de menor edad, tanto para VEB (63,8% vs 36,2%) como para CMV (61,5% vs 38,5%), observándose asociación significativa de que los pacientes  $\leq 18$  años de edad presenten infecciones activas por VEB (OR: 1,7, IC: 1,2-2,4  $p \leq 0,0025$ ) comparado con los mayores 18 años. Por el contrario, tanto las infecciones recurrentes, como las latentes mostraron porcentajes similares para ambos grupos de edad y para los dos virus estudiados (tabla 5).

Tabla 3. Resultados del estado serológico frente a la infección por citomegalovirus y virus de Estein-Barr en los pacientes con síndrome mononucleósico

Estado frente a la infección	CMV N (%)	VEB N (%)	Para ambos virus N (%)
No infectado	94 (16,9)	99 (17,8)	27 (4,9)
Infección primaria	16 (2,9)	99 (17,8)	6 (1,1)
Infección recurrente	80 (14,4)	100 (18,0)	18 (3,2)
Latencia viral	365 (65,8)	257 (46,3)	187 (33,7)
Infección activa (primaria o recurrente)	96 (17,3)	199 (35,9)	24 (4,3)
Inmunidad previa	445 (80,2)	357 (64,3)	205 (36,9)

Muestra total: 555 casos.  
Leyenda: CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 4. Resultados del estado serológico frente a la infección por citomegalovirus y virus de Estein-Barr en los pacientes seropositivos al VIH con síndrome mononucleósico

Estado frente a la infección	CMV N (%)	VEB N (%)
No infectado	8 (21,0)	4 (10,5)
Infección primaria	0 (0,0)	3 (7,9)
Infección recurrente	3 (7,9)	5 (3,2)
Latencia viral	27 (71,1)	26 (68,4)
Infección activa (primaria o recurrente)	3 (7,9)	8 (21,1)
Inmunidad previa	30 (79,0)	31 (81,6)

Total de casos: 38

Leyenda: Total de casos: 38; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

## DISCUSIÓN

Los SMN tienen múltiples etiologías, casi siempre infecciosas y dentro de ellas las virales son más comunes. La mayoría de los casos tienen una evolución clínica benigna y autolimitada; sin embargo, en los niños y pacientes inmunocomprometidos, es importante llegar al diagnóstico certero para manejar correctamente al enfermo, así como descartar posibles enfermedades linfoproliferativas malignas (10, 13).

No existe información previa sobre la seroprevalencia de herpesvirus en pacientes cubanos con SMN, aunque existen algunos estudios de detección de Acs frente a herpesvirus en otras poblaciones de pacientes cubanos adultos (15-17), incluidos los seropositivos al VIH, donantes de sangre, hemodializados y gestantes. La frecuencia de Acs frente a los herpesvirus detectada en esos estudios oscila entre 92,3 y 97,5% para VEB; 92,6 y 100% para CMV; y 90,4 y 100% para VHS. La prevalencia encontrada en la presente investigación es relativamente más baja que la notificada en los estudios previos, particularmente para VEB. Ello pudiera deberse a que 55,7% de las muestras eran de pacientes pediátricos o a que el SMN se relaciona generalmente con la infección primaria por VEB y CMV, por lo que en muchos de los casos estudiados no se detectara aun la presencia de

IgG. También pudo estar dado por las diferentes técnicas empleadas, el número de muestras analizadas o con un mejoramiento en las condiciones de salud de la población cubana, que conllevara a un incremento en la edad de adquisición de la infección por herpesvirus.

En la presente investigación, la prevalencia de anticuerpos IgG frente a CMV fue elevada, tanto en los niños como en los adultos. Similares resultados notifica un estudio en Finlandia (18), donde a los ocho años de edad la prevalencia de Acs frente a CMV fue de 41%.

Los resultados de la presente investigación coinciden con lo notificado en un estudio de seroprevalencia de CMV realizado en adultos jóvenes de Jordania (19). De igual manera, en hemodializados de Egipto, se describen niveles de seroprevalencia de 98% empleando CMV/IgG, y 11% CMV/IgM (20). En donantes de sangre voluntarios de Ghana, informan 93,2% de prevalencia frente a CMV sin que ningún paciente presentara infección activa por el virus (21).

El porcentaje de infecciones activas detectadas en el presente estudio indican que alguno de los dos virus pudo estar involucrado en la etiología del SMN de los pacientes analizados, donde el VEB constituyó la causa principal (35,9%). Este hallazgo coincide con lo encontrado por Naito y colaboradores, en Japón (12), donde 42,5% de las muestras obtenidas en individuos con SMN se correspondieron con infecciones activas por VEB y 27,5% fueron positivas a CMV, y las restantes a otros virus (VHH6, Parvovirus B19, VIH-1) y causas desconocidas. Se reconoce, además, que los pacientes con MI proporcionan la mayor información disponible relacionada con la respuesta primaria a la infección por VEB (22). Cuando se presenta el cuadro clínico, la mayoría de los pacientes con MI tienen títulos detectables de Acs IgM, así como títulos de IgG en ascenso. La respuesta de IgM desaparece a los pocos meses, mientras que la IgG se mantiene de por vida. Los Acs anti-EBNA casi siempre no se detectan hasta el período de convalecencia, por lo que en la infección primaria no estarán presentes (14). Esto coincide con el patrón serológico detectado en el presente estudio para

Tabla 5. Estado serológico frente a citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en los pacientes con síndrome mononucleósico, distribuidos por grupo de edad

Virus	Edad	No infectado N (%)	Infección primaria N (%)	Infección recurrente N (%)	Latencia viral N (%)	Infección activa N (%)	Inmunidad previa N (%)
CMV	Total	94 (100,0)	16 (100,0)	80 (100,0)	365 (100,0)	96 (100,0)	445 (100,0)
	≤18 años	65 (69,1)	15 (93,7)	44 (55,0)	185 (50,7)	59 (61,5)	229 (51,5)
	>18 años	29 (30,9)	1 (6,3)	36 (45,0)	180 (49,3)	37 (38,5)	216 (48,5)
VEB	Total	99 (100,0)	99 (100,0)	100 (100,0)	257 (100,0)	199 (100,0)	357 (100,0)
	≤18 años	63 (63,6)	74 (74,7)	53 (53,0)	119 (46,3)	127 (63,8)	172 (48,2)
	>18 años	36 (36,4)	25 (25,3)	47 (47,0)	138 (53,7)	72 (36,2)	185 (51,8)
CMV + VEB	Total	27 (100,0)	6 (100,0)	18 (100,0)	187 (100,0)	23 (100,0)	205 (100,0)
	≤18 años	20 (74,1)	5 (83,3)	7 (38,9)	77 (41,2)	12 (52,2)	84 (41,0)
	>18 años	7 (25,9)	1 (16,7)	11 (61,1)	110 (58,8)	11 (47,8)	121 (59,0)

Muestra total: 555 casos.

Leyenda: CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

considerar la infección primaria o no, en los pacientes con SMN producido por VEB.

Los resultados de la presente investigación son consistentes con los de Nystad y Myrmel (23) quienes al estudiar a pacientes con MI diagnosticados serológicamente con VEB, detectan porcentajes similares de infección primaria y recurrencia viral. Luego de la infección primaria, estos virus producen una infección latente capaz de reactivarse bajo determinadas circunstancias de inmunosupresión, conduciendo a la aparición de síntomas asociados con una recurrencia viral. Sin embargo, no solo el VEB es capaz de producir un SMN ya que, aunque en menor medida, se describen también al CMV y otros herpesvirus (24). Los estimados indican que el CMV es responsable de 20-50% de los SMN negativos de Acs heterófilos (25), lo cual coincidió con el porcentaje detectado en los casos con infecciones activas por CMV en la presente investigación.

Las infecciones primarias por herpesvirus producidas por SMN, fueron más frecuentes en los niños pues por la edad no tuvieron contacto previo con estos virus (26). En la mayoría de los infantes, la infección primaria cursa de manera asintomática, en contraste con los adolescentes quienes presentan un cuadro clínico florido (27).

En individuos seropositivos al VIH-1 con SMN, la prevalencia de anticuerpos frente a CMV y VEB fue elevada, siendo la diferencia significativa para el VEB, cuando se comparó con los individuos seronegativos al VIH. Este resultado coincide con lo descrito por Marrero y colaboradores en un estudio previo realizado en Cuba, donde se informa alta seroprevalencia frente a estos virus en personas infectadas con VIH/sida (15). A pesar que en la India señalan porcentajes inferiores (28), otros autores refieren una frecuencia elevada de infección por herpesvirus en este grupo de pacientes (29).

A pesar de la utilidad de las pruebas serológicas de VEB y CMV para establecer el diagnóstico etiológico del SMN, existió un número importante de pacientes en los cuales no se demostró la participación de estos herpesvirus en el cuadro clínico. En esos casos, se podría explorar la presencia de otros herpesvirus como VHH6 y VHH8, otros agentes infecciosos, así como causas no infecciosas (11, 30).

Debido a que durante los primeros días de las infecciones por herpesvirus no se detectó la presencia de Acs, se recomienda la combinación de los métodos serológicos con los moleculares (PCR) para poder diagnosticar un mayor número de casos. Esta constituye la principal limitante del presente trabajo (13, 30).

## CONCLUSIONES

Se confirma que las infecciones primarias y recurrentes por el virus de Epstein-Barr son causa frecuente de síndrome mononucleósico, aunque el citomegalovirus puede también producirlo. Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de combinar los estudios serológicos con los moleculares para el diagnóstico de herpesvirus como agentes causales de síndrome mononucleósico.

Este es el primer informe de seroprevalencia y frecuencia de infecciones activas por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en pacientes cubanos con síndrome mononucleósico, empleando métodos serológicos.

## Agradecimientos

Al Dr. Pedro A. Martínez, por sus sugerencias durante la revisión del manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pellett PE, Roizman B. Chapter 66: The Family Herpesviridae: A Brief Introduction. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2480-97.
2. Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Chapter 69: Cytomegaloviruses. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2703-72.
3. Rickinson AB, Kieff E. Chapter 68B: Epstein-Barr Virus. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2657-700.
4. Roizman B, Knipe D, Whitley R. Chapter 67: Herpes Simplex Viruses. Knipe D, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2503-601.
5. Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Chapter 71: Human Herpesviruses 6 and 7. Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 2820-45.
6. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20(4):399-407
7. Kouri V, Suarez C, Resik S, Garcia S. Herpesvirus detection in immunocompromised patients with meningoencephalitis by the polymerase chain reaction technic. *Rev Cubana Med Trop*. 1998;50(3):186-90.
8. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol*. 2009;32(4):333-40.
9. Bowers M. Herpesviruses. *BETA*. 1995;33-7.
10. Gonzales R, Nadler PL. Chapter 2: Common Symptoms. McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Philadelphia: Mc Graw Hill; 2009, p. 33-4.
11. Llanio R, Lantigua A, Batule M, Matarama M, Arús E, Fernandez A, et al. Chapter: Síndromes Infecciosos. Leon DM, García ML, Salcines V, editors. *Síndromes*. Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002, p. 246.
12. Naito T, Kudo N, Inui A, Matsumoto N, Takeda N, Isonuma H, et al. Causes of infectious mononucleosis-like syndrome in adult patients. *Intern Med*. 2006; 45(13):833-4.

13. Correa C, Martínez PA, Pérez L, Álvarez A, Alemán Y, Soto Y, et al. Causal role of Herpesvirus in mononucleosis-like and febrile syndromes in Cuba, 2006-2009. *MEDICC Review*. 2011;13(4):45-9.
14. Henle W, Henle G, Andersson J, Ernberg I, Klein G, Horwitz CA, et al. Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84(2):570-4.
15. Marrero M, Álvarez M, Suárez L, Jidi M, Kourí V. Estudio de la respuesta serológica a algunos herpesvirus en un grupo de pacientes infectados con el VIH. *Rev Cub Med Trop*. 1992;44:208-11.
16. Resik S, Enamorado A, Tallo Y, Suárez C, Kourí V, Acosta B, et al. Prevalencia de anticuerpos contra virus herpes simple, virus Epstein-Barr y Citomegalovirus en una población de pacientes hemodializados. *Rev Cub Med Trop*. 1999;51(3):172-76.
17. Correa CB, Kourí V, Verdasquera D, Martínez PA, Álvarez A, Aleman Y, et al. HCMV seroprevalence and associated risk factors in pregnant women, Havana City, 2007 to 2008. *Prenatal Diagnosis*. 2010;30:888-92.
18. Aarnisalo J, Ilonen J, Vainionpää R, Volanen I, Kaitosaari T, Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(10):750-3.
19. Abuharfeil N, Meqdam MM. Seroepidemiologic study of herpes simplex virus type 2 and cytomegalovirus among young adults in northern Jordan. *New Microbiol*. 2000;23(3):235-39.
20. Abou-El-Yazed E, El-Hoseny IM, Kasim K, El-Sadek AA, Morsy, Amar A. Prevalence of cytomegalovirus infection among patients undergoing hemodialysis. *Egypt J Immunol*. 2008;15(2):33-41.
21. Adjei AA, Armah HB, Gbagbo F, Boamah I, Adu-Gyamfi C, Asare I. Seroprevalence of HHV-8, CMV, and EBV among the general population in Ghana, West Africa. *BMC Infect Dis*. 2008;8(111). doi:10.1186/1471-2334-8-111.
22. Pedneault L, Lapointe N, Alfieri C. Antibody responses to two Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigens (EBNA-1 and EBNA-2) during EBV primary infection in children born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996;23:806-08.
23. Nystad TW, Myrmet H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol*. 2007;38(4):292-7.
24. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007;120(10):911e1-8.
25. Klemola E, Von Essen R, Henle G, Henle W. Infectious-mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies. *J Infect Dis*. 1970;121(6):608-14.
26. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56(3):112-6.
27. Chetham MM, Roberts KB. Infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatr Ann*. 1991;20(4):206-13.
28. Chakraborty N, Bhattacharyya S, De C, Mukherjee A, Bhattacharya D, Santra S, et al. Incidence of multiple Herpesvirus infection in HIV seropositive patients, a big concern for Eastern Indian scenario. *Virology*. 2007;357:147.
29. Luchsinger V, Luzoro A, Martinez MJ. [High seroprevalence of cytomegalovirus, herpes simplex type 1 virus and Epstein Barr virus infection among human immunodeficiency virus-infected adults]. *Rev Med Chil*. 2010;138(7):809-14.
30. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1993-2000.

### Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in patients with mononucleosis syndrome

#### SUMMARY

**Objective:** To identify the frequency of infections by Epstein Barr virus (EBV) and the cytomegalovirus (CMV) as etiologic agents of the mononucleosis syndrome in Cuba.

**Method:** 555 sera of patients with presumptive diagnosis of mononucleosis syndrome were studied (2006-2011) by ELISA immunoenzymatic assays, according to the protocols described for EBV and CMV viruses, by the producers of DiaSorin commercial house (Italy). The risk, confidence interval and statistical significance amongst the different variables were determined.

**Results:** IgG prevalence was 80,2% and 64,3% for CMV and VEB, respectively. Active infection (primary or recurrent) by EBV (35,9%) o CMV (17,3%), was found in 53,2% of the samples, being significantly more frequent by EBV (OR:2,9, CI:2,2-3,9,  $p \leq 0,0001$ ). Similar behavior was observed for primary infections (17,8% vs 2,9%) (OR: 7,7, CI: 4,4-13,3,  $p \leq 0,0001$ ). Active infections, were less frequent among the seropositives to HIV (7,9% for CMV, 21,1% for EBV). The majority of primary infections (CMV 74,7%, EBV 93,7%) were identified in patients under 18 years, with higher risk for the infections caused by CMV (OR: 12,5, CI: 1,6-95  $p = 0,0010$ ) and EBV (OR: 2,8, CI:1,7-4,5  $p \leq 0,0001$ ), respectively.

**Conclusions:** It was confirmed that primary and recurrent infections by the Epstein Barr virus are frequent cause of the mononucleosis syndrome, although the cytomegalovirus can also produce it. The study results emphasize on the importance of combining serologic with molecular studies for the herpesvirus diagnosis as agents causing the mononucleosis syndrome.

**Key words:** Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus; Infectious Mononucleosis.

**Dirección para la correspondencia:** Dra Vivian Kourí Cardellá, PhD. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía Km 6½, La Lisa, La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: vkouri@ipk.sld.cu