



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FACTORES PREDICTIVOS DE LA NECESIDAD DE
HOSPITALIZACION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
INFECCIONES POR VIRUS EPSTEIN BARR**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN**

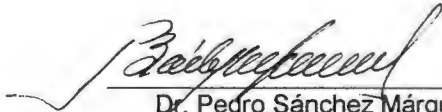
P E D I A T R I A



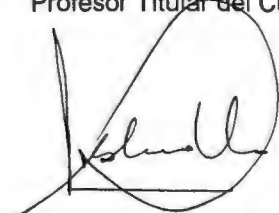
MEXICO, D.F.

2000


**FACTORES PREDICTIVOS DE LA NECESIDAD DE HOSPITALIZACION EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR**



Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza
Profesor Titular del Curso



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe Departamento Pre y Posgrado



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Jefe Departamento Metodología



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Tutor de Tesis

*A mi madre y hermanos
con amor*

*A todas las personas que me ha apoyado
para la realización de este trabajo*

FACTORES PREDICTIVOS DE LA NECESIDAD DE HOSPITALIZACION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON INFECCION POR VIRUS EPSTEIN BARR

Mirella Vázquez Rivera, **Pedro Gutiérrez Castrellón, ***Francisco Javier Otero Mendoza, *Guadalupe Vilchis Medel, *****María Natividad Navarrete Delgadillo.**

Médico Adscrito al Servicio de Consulta Externa de Pediatría, **Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación, ***Residentes de Pediatría Médica, *Encargada del Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Pediatría.**

Introducción. La mayoría de la población tiende a infectarse con el Virus Epstein Barr. La infección puede cursar de forma inaparente o con manifestaciones clínicas típicas de Mononucleosis Infecciosa o de manera atípica con afección a diferentes órganos y sistemas llegando a comprometer la vida del paciente. Se realizó el presente estudio para evaluar la posibilidad de encontrar factores predictivos de la necesidad de hospitalización en pacientes pediátricos con infección por Virus Epstein Barr.

Material y Métodos. Se incluyeron en el estudio 150 pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con determinación positiva de IgM contra cápside viral atendidos en el periodo de enero de 1992 a diciembre de 1999. Se agruparon en tres categorías: manejados ambulatoriamente, hospitalizados por difícil diagnóstico y hospitalizados por enfermedad grave. Se recabaron en hoja de recolección: edad, género, tipo de manejo, cuadro clínico, laboratorio y complicaciones. Se efectuó cálculo estadístico descriptivo y comparativo de los valores obtenidos y se sometieron a un modelo multivariado de factores para predecir la necesidad de hospitalización mediante regresión logística considerando una $p < 0.05$.

Resultados. Se encontraron valores estadísticamente significativos que presentaron los pacientes hospitalizados por infección grave los cuales fueron: ataque al estado general, anorexia, náusea y/o vómito, ictericia, hemoglobina, hematocrito, neutrófilos totales, proteínas totales, albúmina y tiempo de protombina.

Conclusiones. Existen datos significativos que pueden ser de importancia para determinar los factores predisponentes de la necesidad de hospitalización en pacientes con infección por Virus Epstein Barr. Se requiere un estudio prospectivo para controlar las variables de confusión con la finalidad de evaluar su verdadero impacto en la población general.

PREDICTIVE FACTORS FOR HOSPITALIZATION NEEDS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EPSTEIN BARR VIRUS INFECTION

Introduction. *The main part of the population could be infected with Epstein Barr Virus. This infection could follow by asymptomatic way or with typical clinical manifestations of Infectious Mononucleosis or by an atypical damage to different organs and systems, which can compromise the patient's life. This study was performed to evaluate the possibility of finding hospitalization needs predictive factors in pediatric patients infected with Epstein Barr Virus.*

Material and Methods. *In this study were included 150 patients with positive IgM determination versus capsid antigen attended between January 1992 and December 1999. They were grouped in three categories: ambulatory treatments, hospitalization for difficult diagnosis and hospitalization for very ill patients. They were joined in a recollection form with the following data: age, sex, treatment, clinical symptoms, laboratory exams, and complications. It was made an estatistical descriptive and comparative calculation with the obtained values and they were conform to a multimodel of factors to predict throw logistic regression, considering $p < 0.05$.*

Results. *There were found estatistics significant values that presented the hospitalized patients with severe infection, which were malaise, anorexia, nausea and/or vomit, jaundice, hemoglobin, hematocrit, proteins, albumin, neutrophils, and Prothombin time.*

Conclusions. *There is significant data which could be useful to determinate the precipitating factors for the necessity of hospitalization in patients infected with Epstein Varr Virus. It will require a prospective study to control the confusion variants to evaluate their real impact in the population.*

Introducción

Virtualmente todos los seres humanos tienden a infectarse con el Virus Epstein-Barr (VEB). La mayoría de las infecciones son inaparentes, apareciendo a edades tempranas, y se encuentran asociadas a una infección latente que favorece la excreción persistente del virus. El VEB se puede manifestar como un cuadro clásico de Mononucleosis infecciosa (MI) o como infección primaria atípica con afección a diferentes órganos y sistemas¹.

Dentro de sus características virales encontramos que el VEB es de la familia Herpes Viridae. Contiene una cadena larga de DNA lo que le confiere la habilidad de permanecer latente en los tejidos después de una infección primaria con posibilidad de reactivación³.

El VEB tiene una distribución universal predominando en áreas tropicales y países en vías de desarrollo. Infecta a la población principalmente a edades tempranas. En los países subdesarrollados hasta un 90 % de la población menor de 5 años ha sido infectada por el VEB^{2,3,4}. No se presenta en brotes epidemiológicos y el porcentaje de contagio de persona a persona es bajo^{3,5}. La población con cuadro de MI presenta en saliva hasta en un 75 % el VEB, persistiendo por 12 meses.

El hombre es el único reservorio natural para el VEB. La transmisión requiere virus fresco que se encuentra en los fluidos corporales como el oral, genital, mucosa rectal, secreciones del sistema respiratorio o sangre infectada^{2,3,5,6}.

El periodo de incubación para VEB no se encuentra determinado con exactitud, pero se estima que es de 30 a 50 días^{3,4,5}.

Al momento del contacto, el VEB invade y se replica en epitelio de la orofaringe. Infecta posteriormente a los linfocitos B, los cuales tienen receptores de superficie específicos para el virus, diseminándolo por el sistema linforreticular. Los linfocitos B se transforman en células plasmáticas las cuales secretan diferentes inmunoglobulinas. Aparece una activación policlonal de linfocitos B. Posteriormente los linfocitos B infectados inducen la proliferación de linfocitos T,

particularmente células con marcadores CD8 (citotóxicas y supresoras) lo que se manifiesta por la presencia en sangre periférica de linfocitos atípicos^{2,3,7}.

El espectro clínico de la infección por VEB varía desde una presentación asintomática, enfermedad febril inespecífica, MI con o sin complicaciones, o como una infección primaria atípica con afección a diferentes órganos y sistemas que pueden comprometer la vida del enfermo^{2,3}.

La MI se caracteriza por un periodo prodrómico de 3 a 5 días de evolución encontrándose la presencia de malestar general, cefalea, anorexia, miagias, y fiebre de hasta 40°C. El cuadro clínico consta de diferentes manifestaciones entre las que se encuentran las mencionadas previamente junto con faringoamigdalitis exudativa, adenopatías en cadena cervical posterior o generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia, exantema, ictericia, edema periorbitario y facial, y petequias en paladar blando^{2,3,4,5}.

Existen presentaciones atípicas más graves entre las que se citan cerebelitis, meningoencefalitis, Síndrome de Guillain Barré, anemia y Síndrome Hemofagocítico^{2,3,4,5,8}. Otro tipo de presentación clínica descrita son úlceras genitales acompañadas de adenopatías inguinales⁶.

La incidencia de alteraciones neurológicas en pacientes hospitalizados por complicaciones por infección por VEB se han reportado en un 5.5 % a un 18 %. Los síntomas neurológicos pueden ser la primera o la única manifestación de infección por VEB. Estudios recientes han demostrado que la encefalitis por VEB es más común de lo que se pensaba y que se debe tener en cuenta como posible etiología de un paciente con síntomas neurológicos agudos⁸.

El Síndrome hemofagocítico es una enfermedad que produce proliferación no maligna de histiocitos hemofagocíticos en hueso, nódulos linfáticos, hígado, bazo, y leptomeninges. Se ha asociado con infección por VEB en adición con otros agentes virales y bacterianos. La presencia de anemia en enfermedad por VEB de curso habitual no es frecuente, pero se ha documentado en algunos casos la presencia de anemia hemolítica acompañada de trombocitopenia^{2,3}.

Se ha reportado como complicaciones de infección por VEB obstrucción de la vía aérea, infección crónica por el VEB, Síndrome de Fatiga Crónica, sobreinfección y ruptura esplénica^{9,10,11}.

La obstrucción de la vía aérea se presenta en 1 de cada 100 a 1 000 casos en la MI. La obstrucción es el resultado de la hipertrofia linfoidea del anillo de Waldeyer en combinación de edema de la mucosa^{3,5}.

Durante la infección por el EBV se encuentra alterada la inmunidad celular, lo que favorece la sobreinfección de los pacientes. Hacimustagaoglu reporta la asociación de infección de EBV y la sobreinfección por *Cándida species*^{9,10}. Moller describe la presencia de absceso periamigdalino asociándose con la infección por EBV y el tratamiento a base de esteroides para el manejo de la obstrucción de la vía aérea¹⁰.

La ruptura esplénica tiene una incidencia en 1 a 2 casos por 1 000 habitantes, encontrándose hasta en un 90 % en los hombres. En muchos casos la ruptura esplénica es el primer síntoma y hasta en un 50 % de los casos el bazo no es palpable a la exploración física^{3,4,5}.

Se debe de sospechar el diagnóstico de infección por VEB por la clínica y los hallazgos de laboratorio. La cuenta leucocitaria en una biometría hemática oscila entre 10 000/mm y 20 000/mm leucocitos encontrándose una linfocitosis mayor del 50 %. Los linfocitos atípicos consituyen más del 10 % de los leucocitos. Durante la segunda semana aparece neutropenia. La trombocitopenia está presente en un 50 % de los casos^{4,5}. Se pueden encontrar alteradas las pruebas de función hepática en caso de afección a este órgano⁴.

La determinación de anticuerpos específicos es más útil para el diagnóstico. El antígeno de cápside viral (ACV) se detecta cuando el virus se encuentra aún en fase de replicación siendo del tipo IgM e IgG. El incremento de niveles séricos de IgM contra antígeno de cápside viral (ACV) es inmediata y están presentes hasta 2 meses después de iniciada la infección^{2,4,5}.

El tipo de presentación de la infección junto con sus complicaciones pueden llegar a comprometer el pronóstico del paciente siendo necesario el manejo inmediato a nivel hospitalario. No existen criterios en la literatura internacional,

latinoamericana o nacional para hospitalización de pacientes con infección del Virus Epstein Barr.

El objetivo de este estudio es determinar si los parámetros clínicos y de laboratorio son útiles para determinar el tipo de paciente con infección por VEB que deben ser hospitalizados.

Material y métodos

Con el objetivo de conocer si existen factores predisponentes de la necesidad de hospitalización en pacientes pediátricos con infección por Virus Epstein Barr se diseñó un estudio clínico retrospectivo, transversal, observacional, y comparativo.

Fué aprobado por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Se revisaron los expedientes de pacientes con determinación positiva de IgM contra cápside viral realizado por el método de inmunofluorescencia indirecta de enero de 1992 a diciembre de 1999 del Instituto Nacional de Pediatría.

Se incluyeron todos los pacientes con edad menor de 18 años, cualquier género, y que presentaran determinación positiva por medio de inmunofluorescencia de IgM contra cápside viral.

Se excluyeron los pacientes con infección por VEB que ameritaron hospitalización por patologías no relacionadas con la infección (Eje: Pacientes con procesos hemoproliferativos que fueron hospitalizados para manejo de su enfermedad de base y cuentan también con diagnóstico de infección por EBV, patología que no motivó su ingreso) y aquellos expedientes que no contaron información acerca de por que se solicitó determinación de cápside viral para Epstein Barr Virus.

Se consignó en el formato de recolección de datos el número de expediente, edad, género, tipo de manejo: ambulatorio, intrahospitalario por difícil diagnóstico o por enfermedad grave; cuadro clínico, laboratorio y complicaciones.

Se analizó la información a través del paquete estadístico SPSS versión 9.0 para Windows. Se efectuó cálculo estadístico descriptivo con determinación de promedio \pm desviación estandar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante Medianas (Mínimo-Máximo), para variables categóricas o numérica sesgadas. Se efectuó comparación de los grupos (pacientes manejados ambulatoriamente, pacientes que requirieron hospitalización por difícil diagnóstico, y pacientes hospitalizados por enfermedad grave), mediante análisis de chi cuadrada, t de Student o Wilcoxon. Se sometieron a un modelo multivariado de factores capaces de predecir la necesidad de hospitalización mediante regresión logística múltiple considerando una $p < 0.05$.

Resultados

Se revisaron 334 expedientes de pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 1992 a diciembre de 1999. Se excluyeron 184 pacientes por contar con información incompleta (84) y aquellos que fueron hospitalizados por otras causas (100).

De los 150 pacientes que se incluyeron en el estudio 88 son del género masculino (58.7 %) y 62 del género femenino (41.3 %). La edad promedio de los pacientes fué 55.7 ± 49.3 meses (rango de 1 a 213 meses). La mayor parte de los pacientes son provenientes del Distrito Federal (50.6 %) acudiendo con mayor frecuencia de la delegación Coyoacan (9.3 %). De provincia la entidad con mayor afluencia fué el Estado de México (20 %).

Se agruparon los pacientes incluidos en el estudio en tres categorías: manejados de manera ambulatoria 78 (52 %), hospitalizados por enfermedad de difícil diagnóstico 31 (20.7 %), y se ingresaron por enfermedad grave 41 (27.3 %).

Se efectuó el análisis de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los tres grupos que pudiera diferenciar y encontrar factores predisponentes de la necesidad de hospitalización en pacientes pediátricos con infección por VEB (Tabla 1, Tabla 2).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

M. Clínica P*	Ambulatorio (%)	Hospitalización por Diagnostico (%)	Hospitalización enfermedad grave (%)	por
Ataque al Edo gral	11.1	31.1	57.8	<0.05
Cefalea	38.9	16.7	44.4	NS
Anorexia	24.3	29.2	46.34	<0.05
Mialgia	36.3	36.3	36.3	NS
Fiebre	47.1	24.1	28.73	NS
Faringoamigdalitis	37.5	25.0	37.5	NS
Adenopatía Cervical	64.8	20.2	12.6	<0.05
Adenopatías generalizadas	47.0	41.1	11.7	TSE
Hepatomegalia	19.0	45.2	35.7	<0.05
Esplenomegalia	37.5	28.1	34.3	NS
Exantema	53.3	20.0	26.6	NS
Ictericia	14.2	28.5	57.1	<0.05
Náusea y/o vómito	20.0	28.0	52.0	<0.05
Edema	40.0	0	60.0	NS
Petequias	33.3	0	66.6	NS

Nota: TSE: Tendencia significativa
NS: No significativo

Tabla 2. Laboratorios

Laboratorio	Ambulatorio (x±NS)	Difícil diagnóstico (x±NS)	Enfermedad grave (x±NS)	P*
Hb (g/dl)	12.6±1.65	10.95±2.3	8.98±3.8	<0.05
Hto(%)	36.8±5.5	32.5±6.3	28.3±11.7	<0.05
Leucocitos (cel/ml)	11683±203701	23725±60779	13533±12502	NS
Linfocitos	48.4±14	42.9±20.5	46.4±22.2	TSE
Linfocitos atípicos	14.4±8.2	6.57±2.5	11.3±8.7	TSE
Neutrófilos	37±13.9	42.5±19.8	48.8±25.4	<0.05
Neutrófilos totales	3392±1746	5757±4094	6470±6216	<0.05
Plaquetas (cel/ml)	308945±163574	325718±205158	270743±185709	NS
TGO (U/L)	40.7±48.6	194±355.2	140.4±224.9	NS0
TGP (U/L)	40±41	193.3±372.7	200.6±208.3	NS
GGT (U/L)	29.5±26.4	109.8±125.3	182.7±208.3	TSE
PT (g/dl)	7.2±0.95	7.1±0.81	6.54±0.97	<0.05
ALB (g/dl)	3.7±0.45	3.3±0.5	3.09±0.92	<0.05
BD (mg/dl)	0.17±0.16	1.95±2.86	2.79±4.0	TSE
BI (mg/dl)	0.4±0.45	2.06±3.46	1.6±2.28	NS
BT (mg/dl)	0.58±0.55	3.59±5.9	4.3±6.2	NS
TP (%)	90.2±9.1	63.0±30.6	76.35±20.2	<0.05
TPT (seg)	35.0±5.6	43.3±17.1	35.5±12.98	NS

Nota: TSE: Tendencia significativa

NS: No significativa

Adicionalmente se evaluaron las presentaciones atípicas que presentaron los pacientes al ser ingresados. Se encontraron diez pacientes con meningoencefalitis (6.8), cuatro pacientes con Síndrome de Guillain Barré (2.7 %), dos pacientes con Síndrome Hemofagocítico (1.7 %). Como complicaciones, dos pacientes presentaron hemorragia (1.7 %), dos pacientes con anemia hemolítica (1.7 %), un paciente con Síndrome de Fatiga Crónica (0.7 %), y trece pacientes (8.8 %) con infecciones sobreagregadas (bronconeumonías).

Discusión

La mayoría de la población tiende a infectarse con el VEB¹. La edad de la primoinfección varía dependiendo de la zona geográfica presentándose a edades más tempranas en países en vías de desarrollo encontrándose la infección hasta en un 90 % en la población a la edad de 5 años^{2,3,4}. La infección puede presentarse de manera asintomática o aparecer como un cuadro clásico de MI o comportarse como una infección atípica que puede comprometer la vida del paciente^{2,3}.

No existen criterios en la literatura para valorar la necesidad de hospitalización en pacientes con infección por VEB. El objetivo del presente estudio fué identificar datos clínicos y valores de laboratorio que puedan ser de importancia para determinar si un paciente con infección activa por VEB debe ser internado. Al momento de comparar los resultados obtenidos en el análisis estadístico de la presentación clínica y laboratorios obtenidos de los tres grupos establecidos se encontraron datos con significancia estadística ($p < 0.05$) que presentaron los pacientes que requirieron hospitalización por enfermedad grave. Estos datos fueron la presencia de ataque al estado general, anorexia, náusea y/o vómito e ictericia. Los valores de laboratorio que tuvieron significancia fueron la hemoglobina, el hematocrito, neutrófilos totales, proteínas totales, albúmina, y tiempo de protombina.

Llaman la atención algunos resultados obtenidos en este estudio que difieren con lo reportado en la literatura. La presencia de esplenomegalia se encontró en 21 % de los pacientes (32 pacientes) que contrasta con estudios previos en donde se encuentra esplenomegalia con una frecuencia hasta del 50 %^{2,4}. También contrario a lo reportado en estudios previos se encontraron cifras elevadas de neutrófilos totales en los tres grupos de pacientes no relacionándose con la presencia de infecciones sobreagregadas^{4,5}.

Los resultados obtenidos en los pacientes que requirieron hospitalización por enfermedad grave sugieren que pudiera haber valores significativos para determinar la necesidad de hospitalización en pacientes con infección por VEB. Sin embargo es necesario la realización de un estudio prospectivo para controlar

las variables de confusión con la finalidad de valorar su verdadero impacto en la población con infección por VEB.

Conclusión

Los resultados encontrados en este estudio sugieren que existen datos significativos (ataque al estado general, anorexia, náusea y/o vómito, ictericia, hemoglobina, hematocrito, neutrófilos totales, proteínas totales, albúmina, y tiempo de protombina) que pudieran ser de importancia para determinar los factores predisponentes para la necesidad de hospitalización en pacientes con infección por Virus Epstein Barr. Sin embargo se requiere un estudio prospectivo que evalúe estos datos corrigiendo las variables de confusión con la finalidad de valorar su verdadero impacto en la población estudiada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Peter J Ray G Infectious Mononucleosis *Pediatrics in Review* 1998;19:276-279
- 2 Sumaya C Epstein Barr Virus Infections in Children *Curr Probl Pediatric* 1997 Dic
- 3 Hickey S Strasburger V What Every Pediatrician Should Know About Infectious Mononucleosis In Adolescents 1997;44;1541-1556
- 4 Chetham M Infecious Mononucleosis in Adolescents *Pediatric Annals* 1991; 20: 206-213
- 5 Durbin W Sullivan J Epstein-Barr Virus Infection *Pediatrics in Review* 1994; 2: 63-68
- 6 Lampert A Chevallier B Lupschutz's Genital Ulceration: A Manifestation of Epstein-Barr Virus Primary Infection *British J of Dermatology* 1996; 135: 663-665
- 7 Anagnostopoulus I Morfologu, Inmunofenotype of Latently and or Productively Epstein-Barr Virus-Infected Cells in Acute Infectious Mononucleosis Implications for the Individual Infection Rute of Epstein-Barr Virus *Blod* 1995; 85:740-750
- 8 Domachowske J Cunningham C Acute Manifestation and Neurologic Sequelae of Epstein-Barr Virus Encephalitis in Children 1996; 45: 871-875
- 9 Hacimustafaoglu M Ener B Tarim O Systemic Candidiasis With Acute Epstein-Barr Virus Infection *Acta Paediatr* 1997; 86: 1267-70
- 10 Moller K Dreijer B Post-angina Sepsis (Lemierre's Disease): A Persistent Challenge. Presentation of 4 Cases *Scand J Infect Dis* 1997; 191-194
- 11 Marshall G Report of a work shop on epidemiology, natural history, and pathogenesis of chronic fatigue syndrome in adolescents 1999;134:395-405
- 12 Sahu V Nabi F CMV Mononucleosis Complicated by Meningoencephalitis in a Normal Host *Indian Pediatrics* 1997;34: 65-66