

# Síndromes mononucleósicos

F. Baquero Artigao\*,  
B. Bravo Queipo de Llano\*\*

\*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. CIBERINFEC ISCIII. Madrid

\*\*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid



## Resumen

El síndrome mononucleósico (SMN) es una enfermedad sistémica producida generalmente por el virus de Epstein-Barr (VEB), denominándose mononucleosis infecciosa. La edad de primoinfección varía según factores socioeconómicos, siendo la clínica más evidente si ocurre en la adolescencia.

El VEB se transmite principalmente a través de la saliva, presentando afinidad por los linfocitos B y las células del epitelio orofaríngeo y glándulas salivales. Tras la infección, el virus puede establecer una infección latente y persistente en los linfocitos B de memoria. El cuadro clínico del SMN suele incluir fiebre, linfadenopatías, faringitis y hepatitis. Otros síntomas y signos: esplenomegalia, alteraciones hematológicas, astenia y exantema, que puede asociarse al VEB o aparecer tras la administración de ampicilina. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdal, pero también pueden ocurrir complicaciones graves como: obstrucción de la vía aérea superior, rotura esplénica, enfermedades autoinmunes o neoplasias. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero requiere el apoyo de pruebas de laboratorio: leucocitosis con linfocitosis >50 % con, al menos, 10 % de linfocitos atípicos, así como elevación de las transaminasas hepáticas. La presencia de anticuerpos heterófilos o anticuerpos específicos para VEB confirma el diagnóstico. El tratamiento es generalmente sintomático. La infección se resuelve en 3-4 semanas, salvo complicaciones.

## Abstract

*Mononucleosis syndrome is a systemic disease generally caused by the Epstein-Barr virus (EBV), which coins the term of infectious mononucleosis. The age of primary infection varies according to socioeconomic factors, the symptoms being more evident if it occurs in adolescence. EBV is mainly transmitted through saliva, showing affinity for B lymphocytes and cells of the oropharyngeal epithelium and salivary glands. Following infection, the virus can establish a latent and persistent infection in memory B lymphocytes. Clinical presentation usually includes fever, lymphadenopathy, pharyngitis and hepatitis. Other symptoms and signs are splenomegaly, hematologic abnormalities, asthenia and rash, which can be associated with EBV or appear after the administration of ampicillin. The most common complication is pharyngotonsillar bacterial superinfection, but severe complications such as upper airway obstruction, splenic rupture, autoimmune diseases, or malignancies can also occur. The diagnosis is fundamentally clinical, but requires the support of laboratory tests: leukocytosis with lymphocytosis >50 % with at least 10 % atypical lymphocytes, as well as elevation of liver transaminases. The presence of heterophile antibodies or EBV-specific antibodies confirms the diagnosis. Treatment is generally symptomatic. The infection resolves within 3-4 weeks, barring complications.*

**Palabras clave:** Mononucleosis infecciosa; Virus de Epstein-Barr; Linfocitos atípicos; Anticuerpos heterófilos.

**Key words:** Infectious mononucleosis; Epstein-Barr virus; Atypical lymphocytes; Heterophile antibodies.

## OBJETIVOS

- Reconocer la clínica característica de la mononucleosis infecciosa para evitar iniciar un tratamiento antibiótico innecesario.
- Conocer la patogenia de la infección por el virus de Epstein-Barr para comprender su capacidad de latencia y reactivación.
- Aprender a interpretar los resultados serológicos específicos frente al virus de Epstein-Barr.
- Identificar los síndromes mononucleósicos complicados.

## Introducción

El síndrome mononucleósico (SMN) es una enfermedad sistémica producida, hasta en un 90 % de los casos, por el virus de Epstein-Barr (VEB), que cursa con fiebre, linfadenopatías y faringoamigdalitis aguda.

Se denomina síndrome mononucleósico (SMN) a la tríada clínica que se presenta clásicamente con: fiebre, linfadenopatías y faringoamigdalitis, con hallazgos analíticos de linfocitosis y células mononucleares atípicas. Actualmente, se aplica el término “mononucleosis infecciosa” (MI) para referirnos al SMN causado por el VEB. Este término se utilizó por primera vez en la década de 1920 por Sprunt y Evans para describir a un grupo de estudiantes con una enfermedad faríngea similar<sup>(1)</sup>.

La MI por el VEB supone el 90 % de los casos de SMN. Este virus fue descubierto hace más de 40 años por microscopía electrónica en cultivos celulares procedentes de tejidos con linfoma de Burkitt. Posteriormente, el ADN del virus fue detectado en tejidos de pacientes que sufrían carcinoma nasofaríngeo. También se ha asociado al linfoma no Hodgking y a la leucoplasia vellosa oral en pacientes con sida. Recientemente, ha sido propuesto como el agente causal del síndrome de fatiga crónica<sup>(2)</sup>.

El 10 % restante de los SMN son debidos a otros virus, como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 (HHV-6), adenovirus, y virus de la hepatitis A; o a bacterias y parásitos (*Toxoplasma*). Otras causas muy infrecuentes son efectos secundarios de fármacos, enfermedades sistémicas autoinmunes y enfermedades hematológicas<sup>(3,4)</sup>.

La mayoría de los SMN cursan en pacientes inmunocompetentes de forma benigna y autolimitada.

## Epidemiología

**En países en vías de desarrollo, la primoinfección por VEB es precoz y, a menudo, presenta síntomas inespecíficos. Cuando la primoinfección ocurre en edades más tardías, es más frecuente que produzca un SMN.**

El VEB es un patógeno humano ubicuo que infecta al 95 % de la población mundial en algún momento de la vida. La edad a la que ocurre la primoinfección varía según factores socioeconómicos. En países de bajos recursos y zonas rurales, la mayoría de los niños han adquirido la infección por VEB entre los 3 y los 6 años de edad. En cambio, en zonas urbanas y en

países desarrollados, la primoinfección ocurre en edades más tardías y es más frecuente que produzca más síntomas o un SMN<sup>(5)</sup>. De esta forma, la tasa de anticuerpos contra el VEB es más alta en niños de nivel socioeconómico bajo y en países en vías de desarrollo, en comparación con niños de una edad similar en países más ricos.

Los estudios poblacionales sugieren que la MI es más frecuente en adolescentes, adultos jóvenes y, en menor grado, en adultos mayores. Sin embargo, estos datos podrían no ser exactos, teniendo en cuenta que la aparición de la enfermedad en pacientes más jóvenes (<10 años) puede manifestarse de manera inespecífica y cursar con ausencia de respuesta de anticuerpos heterófilos, de la que sigue dependiendo, en muchas ocasiones, la confirmación diagnóstica<sup>(6)</sup>.

No parece existir predominio anual ni estacional, como tampoco una predisposición diferente por el sexo<sup>(7)</sup>.

## Fisiopatología

**El único reservorio natural para el VEB es el ser humano, en el que tiene capacidad de generar una infección latente y reactivarse. Su vía de contagio habitual es a través de la saliva.**

El VEB pertenece a la familia *Herpesviridae* (herpesvirus humano tipo 4). Se compone de un núcleo DNA bicatenario lineal, rodeado de una cápside icosaédrica integrada por 164 capsómeros y por una cubierta glicoproteica en su parte más externa<sup>(7)</sup>. Se han identificado 2 tipos: VEB-1 y VEB-2; en Europa y EE.UU. es 10 veces más frecuente el tipo VEB-1, pero están equitativamente distribuidos en otros entornos como África.

Los humanos son el único reservorio natural para el VEB, presentando tropismo por los linfocitos B, las células del epitelio ductal parotídeo, las células del epitelio oral y las células del epitelio cervical uterino. Una de sus principales características es su capacidad para originar una infección latente y muy persistente. La respuesta del huésped ante el VEB está íntimamente ligada con su estado inmunológico y la infección en individuos inmunológicamente deprimidos, puede ocasionar una pro-

liferación a gran escala de linfocitos B infectados y mayor facilidad para reactivar un VEB latente<sup>(2)</sup>.

La vía de contagio habitual es a través de la saliva, aunque también está descrita la transmisión sexual y por hemoderivados, y se ha aislado el virus en la leche materna. A través de la saliva, llega al epitelio orofaríngeo y glándulas salivares, donde infecta a las células epiteliales. La infección lítica produce nuevas partículas virales que infectan a otras células que permiten la diseminación del virus. Los viriones infectan a los linfocitos B que transitan en la proximidad o directamente en las criptas tonsilares. La entrada del virus en la célula linfocítica es un proceso muy complejo, se inicia por endocitosis con la unión de la glicoproteína vírica gp 350/220 al receptor de superficie de los linfocitos B CD21, que es el receptor para el componente C3d del complemento. Cuando el virus entra en el citoplasma, se produce un proceso de decapsidación y transporte del ADN al núcleo. En el momento en que esta molécula de ADN alcanza el núcleo forma un episoma<sup>(8)</sup>.

Las células B infectadas por VEB entran en una fase de latencia, donde expresan un conjunto específico de proteínas virales, incluidas LMP1, LMP2 y EBNA. Estas células pasan al centro germinal y algunas emergen como células B de memoria, que establecen una infección de por vida. Periódicamente, células B de memoria infectadas se diferencian a plasmocitos, donde el virus puede entrar en la fase lítica y producir nuevos viriones, que garanticen la persistencia del virus durante toda la vida<sup>(9)</sup>.

El VEB provoca una respuesta, tanto celular como humoral, siendo la primera esencial en el control de la infección. En la fase inicial, la acción combinada de células NK (*natural killer*) y los linfocitos T (CD4+ y CD8+) controlan la proliferación de los linfocitos B infectados. La proliferación y expansión de los linfocitos B infectados junto con las células T reactivas dan lugar al crecimiento del tejido linfocítico. En esta primera fase, hasta el 50 % de los linfocitos circulantes son activos frente a los antígenos del ciclo lítico del virus, desarrollándose anticuerpos específicos contra los antígenos

nos de la cápside viral (VCA) y antígenos tempranos (EA). Posteriormente, cuando la infección latente se ha establecido, la respuesta inmune se dirige contra los antígenos de latencia, especialmente EBNA3<sup>(8)</sup>.

El VEB ha desarrollado múltiples estrategias para eludir la respuesta inmune: produce la proteína BCRF1, intentando así inhibir la síntesis del interferón  $\gamma$ ; y la proteína BARF1 que interfiere en la expresión del interferón  $\gamma$  por los monocitos. Además, la hiperproducción de bcl-2 previene la apoptosis de las células del huésped. Finalmente, ha desarrollado una estrategia para persistir en el compartimento de los linfocitos B de memoria, manteniendo las células que expresan únicamente EBNA1, que es resistente a la degradación por el proteosoma celular y elude ser presentado como antígeno<sup>(8)</sup>.

## Clínica

**El SMN cursa típicamente con la tríada de: fiebre, linfadenopatías y faringoamigdalitis. En muchas ocasiones, se acompaña de hepatitis anictérica y hepatoesplenomegalia. La aparición de un exantema, tras la toma de antibióticos betalactámicos, es muy característica.**

El cuadro clínico varía dependiendo de las múltiples formas de presentación de la enfermedad (desde enfermedad asintomática a cuadros graves o formas atípicas)<sup>(10)</sup>.

Tras la infección y un periodo variable de incubación (4-8 semanas), comienza el **periodo prodrómico** que suele durar de 1 a 2 semanas, cursando con: malestar general, mialgias, astenia, cefalea, sudoración, febrícula y dolor abdominal. Posteriormente comienza la fase de estado, que típicamente se caracteriza por la tríada de: **fiebre, linfadenopatías y faringitis**, a la que se añade con frecuencia hepatitis anictérica (80-90 %), esplenomegalia (50-60 %), hepatomegalia (20-30 %), edema palpebral bilateral (30 %), alteraciones hematológicas (25 %), exantema (5 %), enantema en paladar (30-50 %), conjuntivitis y astenia<sup>(7)</sup>.

En la **mononucleosis clásica** (con la tríada clínica característica), el síntoma más frecuente es la **faringitis**, que aparece como una hiperemia e hipertrofia

amigdalar con exudados blanquecinos o grisáceo-necróticos e incluso petequias. Se acompaña frecuentemente de odinofagia. La **fiebre** suele ser la primera manifestación de la enfermedad, y generalmente es elevada (en torno a 39°C), de carácter intermitente, y con una duración media de 10-14 días, aunque puede prolongarse hasta 3-4 semanas o tener un curso bifásico. Respecto a las **linfadenopatías**, se afectan de forma simétrica, presentando una consistencia duro-elástica, siendo móviles, moderadamente dolorosas a la palpación y localizadas predominantemente en las cadenas cervicales posteriores, aunque pueden ser generalizadas o aparecer en otras zonas (retroauriculares, inguinales, axilares...). Suelen desaparecer en dos o tres semanas. Con frecuencia, se presenta fatiga de intensidad y duración variable (hasta 6 meses)<sup>(7,10-12)</sup>.

Entre las **variantes de la forma clásica**<sup>(12)</sup> destacan:

- “Forma tifoidea”: fiebre y linfadenopatías sin faringitis y anticuerpos heterófilos negativos.
- Formas atípicas en adultos jóvenes y en mayores: mialgias y faringitis sin adenopatías.

**Otros síntomas y signos de la enfermedad**<sup>(10,12,13)</sup>:

- **Hepatitis anictérica** (80-90 %): casi la totalidad de los pacientes presentan elevación transitoria y moderada de las enzimas hepáticas. La ictericia y la hepatomegalia son signos más comunes en adultos que en edades jóvenes.
- **Esplenomegalia** (50-60 %): la máxima intensidad se alcanza a las 2-3 semanas. A veces, se necesita estudio ecográfico para diagnosticarla.
- **Alteraciones hematológicas** (25 %): anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y coagulación intravascular diseminada.
- **Exantema** (5 %): suele ser difuso, maculopapular, pero también puede presentarse como: morbiliforme, petequial, escarlatiniiforme o urticarial. Con frecuencia, la administración de antibióticos betalactámicos,

sobre todo amoxicilina y ampicilina, conduce a una erupción maculopapular difusa que es muy característica de MI. Se ha descrito, ocasionalmente, asociado a otros antibióticos: azitromicina, levofloxacina, piperacilina/tazobactam y cefalexina.

- **Astenia**: síntoma observado frecuentemente por los padres, con disminución importante de la actividad física normal del niño, que puede durar varios meses.

## Complicaciones (Tabla I)

**La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdalar. Sin embargo, existen complicaciones respiratorias, neurológicas y hematológicas graves, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.**

La MI es una enfermedad benigna y autorresolutiva, con un pronóstico leve en el 95 % de los casos. La complicación local más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdalar. Las complicaciones que ocurren en, al menos, el 1 % de los pacientes son: obstrucción de la vía aérea debido a la inflamación orofaríngea, meningoencefalitis, anemia hemolítica y trombocitopenia. La rotura esplénica es una complicación rara, pero temida. En pacientes inmunodeprimidos la infección por VEB puede ser intensa, persistente y, a veces, mortal<sup>(7,14)</sup>.

## Diagnóstico

**El diagnóstico requiere sintomatología compatible y hallazgos analíticos de linfocitosis, presencia de linfocitos atípicos y positividad de los anticuerpos heterófilos o de los anticuerpos específicos para VEB.**

El diagnóstico de MI es fundamentalmente clínico, sospechándose ante la presencia de fiebre, adenopatías y faringoamigdalitis, pero su confirmación requiere la realización de pruebas de laboratorio:

- **Hallazgos analíticos**<sup>(7)</sup>: leucocitosis con cifras de 10-20.000 células/ $\mu$ l a las 2-4 semanas de la infección, acompañada de una **linfocitosis >50 %** y, al menos, **10 % de linfocitos atípicos** (mayor tamaño, basofilia del citoplasma y núcleos grandes e irregulares). También es frecuente

Tabla 1. Complicaciones de la mononucleosis infecciosa

<b>Respiratorias</b> - Obstrucción vía aérea superior (1 %) - Neumonía - Pleuritis - Adenopatías hiliares - Neumonitis intersticial	La hipertrofia amigdalar junto con el edema de la mucosa faríngea, puede ocasionar una obstrucción de la vía aérea tributaria de tratamiento corticoideo e ingreso hospitalario. Ocurre en los niños más pequeños
<b>Neurológicas</b> - Cefalea - Meningitis aséptica - Meningoencefalitis - Parálisis facial - Síndrome de Guillain-Barré - Mielitis transversa - Neuritis periférica - Neuritis óptica - Convulsiones	La cefalea es un síntoma frecuente entre los pacientes con MI (50 %). El resto de manifestaciones son raras (1-5 %), suelen ser de breve duración y curan sin secuelas
<b>Hematológicas</b> - Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos anti I (3 %) - Trombocitopenia leve (50 %) - Neutropenia discreta y transitoria (50-80 %)	Generalmente autolimitadas, sin precisar tratamientos específicos
<b>Dermatológicas</b> - Exantema inducido por ampicilina - Vasculitis - Acrocianosis - Acrodermatitis papulosa infantil - Urticaria a <i>frigore</i>	La administración de antibióticos betalactámicos (sobre todo amoxicilina y ampicilina) conduce a una erupción maculopapular difusa que es muy característica de MI
<b>Rotura esplénica</b> (<0,5 % en niños)	Complicación grave. Puede ocurrir de forma espontánea o tras traumatismo. Ocurre entre la 2ª y 3ª semana y se manifiesta como un dolor intenso en hipocondrio izquierdo, irritación peritoneal y <i>shock</i> hipovolémico
<b>Hepáticas</b>	Hepatitis y necrosis hepática. La ictericia es rara
<b>Cardíacas</b>	Miocarditis y pericarditis
<b>Psicológicas</b>	En la fase aguda de la infección, con somatización, incapacidad funcional, síndrome depresivo y metamorfopsias (distorsiones de la percepción del espacio y el tamaño, "síndrome de Alicia en el país de las maravillas")
<b>Autoinmunes</b>	La presencia del VEB en linfocitos B parece estimular la formación de autoanticuerpos, manteniendo un estado proinflamatorio en determinadas enfermedades autoinmunes (LES, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, EM, etc.)
<b>Neoplásicas</b> - Linfoma Burkitt - Carcinoma nasofaríngeo anaplásico - Linfoma de Hodgkin - Enfermedad linfoproliferativa - Linfoma no Hodgkin	La infección por el VEB asocia un mayor riesgo de desarrollo de determinados tipos de cáncer

MI: mononucleosis infecciosa; VEB: virus de Epstein-Barr; LES: lupus eritematoso sistémico; EM: esclerosis múltiple.

encontrar **trombopenia** y, a veces, **neutropenia**, sobre todo en el primer mes de enfermedad. Las pruebas de función hepática están alteradas en el 90 % de los niños, con **elevación de las transaminasas, fosfatasa alcalina y LDH**.

• **Estudio microbiológico:**

- **Cultivo del VEB**<sup>(7)</sup>: procedimiento largo y costoso, cuya positividad no asegura infección aguda, ya que el virus puede cultivarse también de la orofaringe de personas sanas. Poco útil en la práctica clínica.

- **Amplificación mediante PCR del VEB**<sup>(10)</sup>: será positiva en sangre o plasma entre el 40-70 % al inicio de los síntomas, aumentando hasta el 90 % a las 2 semanas.

- **Anticuerpos heterófilos**<sup>(7,10)</sup>: grupo heterogéneo de inmunoglobulinas, la mayoría de clase M contra la superficie glicoproteica de las células infectadas. Su positividad en un paciente con sospecha clínica es diagnóstica. La **prueba de Paul-Bunnell (PB)** es un test rápido serológico clásico muy específico ( $\approx 100$  %) y sensible (85 %) para diagnosticar la infección por el VEB. Esta prueba detecta IgM producidas por la infección del VEB, que reaccionan de forma cruzada con antígenos presentes en la superficie de los eritrocitos de diferentes especies: caballo, oveja o bovinos y producen su aglutinación. Pueden no ser positivos en casos de infección temprana o en niños pequeños. Además, no aparecen en otros SMN no producidos por el VEB.

- **Anticuerpos específicos frente al VEB**<sup>(6,7,10)</sup> (Fig. 1): la serología específica de anticuerpos IgG, IgM y, ocasionalmente, IgA, frente a los complejos antigénicos VCA, EBNA y EA del VEB, es la prueba de elección para determinar la infección aguda en un huésped inmunocompetente, y monitorizar la progresión de la enfermedad. Se utilizan técnicas de inmunofluorescencia y ELISA, que presentan alta sensibilidad (IgM 97 %, IgG 94 %) y especificidad (80-100 %).

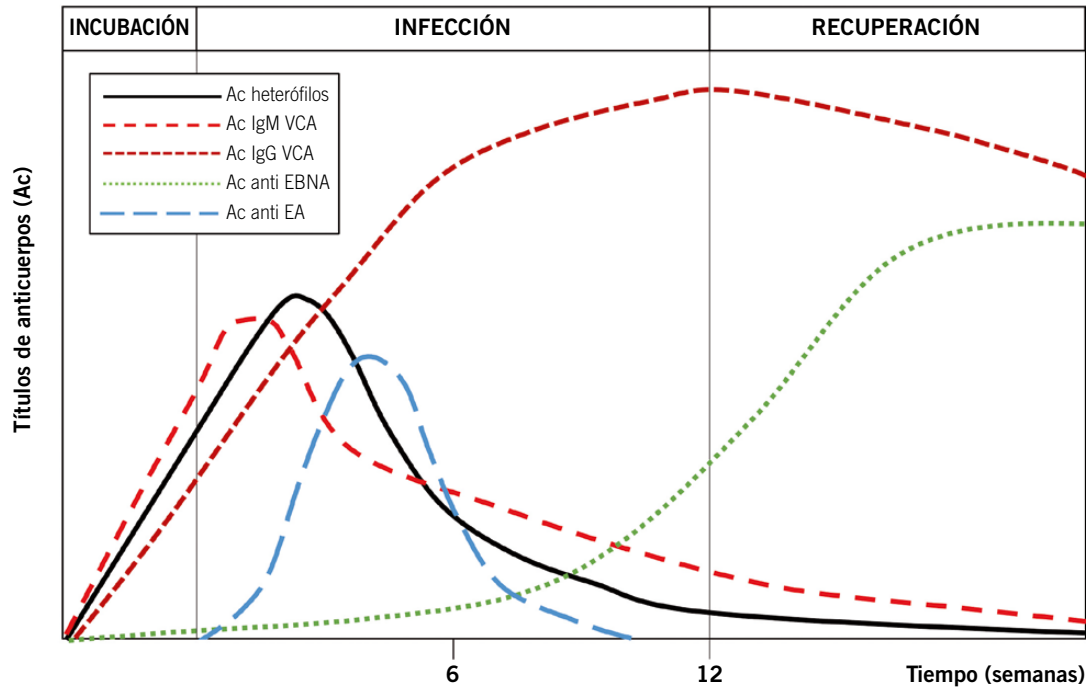


Figura 1. Evolución temporal de los anticuerpos frente al VEB.

- Anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral VEB (VCA):** son de tipo IgM e IgG. La presencia de IgM VCA es precoz, aunque transitoria, y sugestiva de **infección aguda**. Desciende a partir de las 4-6 semanas del inicio de la clínica y desaparece alrededor del tercer mes. Los IgG VCA alcanzan su pico máximo a los 2-3 meses, disminuyendo gradualmente, pero permaneciendo positivos de por vida.
- Anticuerpos frente a antígenos nucleares VEB (EBNA):** usualmente aparecen a las 6-8 semanas desde el inicio de los síntomas y persisten durante la vida. Su presencia descarta enfermedad aguda. La falta de producción de anti-EBNA, tras dos meses del inicio de los síntomas, es un signo que advierte de una evolución severa y prolongada de la MI.
- Anticuerpos frente a antígenos tempranos (EA):** aparecen con el comienzo de los síntomas y alcanzan su máximo hacia las 3-4 semanas, persistiendo durante 8-12 semanas. Pueden reaparecer de forma espontánea frente a diversos estímulos.

Se diferencian 2 tipos según la forma de tinción:

1. Patrón difuso (EAD): asociado a infecciones en adolescentes y adultos.
  2. Patrón restringido (EAR): asociado a infecciones en niños y enfermos con linfoma de Burkitt.
- d. **Anticuerpos IgA en suero:** aparecen precozmente, pero disminuyen de forma rápida en el primer mes tras el inicio de los síntomas, antes de la desaparición de la IgM VCA.

La interpretación de los marcadores serológicos frente al VEB se muestra en la tabla II.

La **mononucleosis infecciosa crónica** es rara. Se considera aquella de más de

6 meses de duración, con evidencia histológica de enfermedad crónica, títulos elevados de anticuerpos anti VCA y anti EA y bajos o ausentes de anti EBNA.

### Diagnóstico diferencial

**El diagnóstico diferencial del SMN incluye otras infecciones, sobre todo, virales, así como causas no infecciosas, como reacciones medicamentosas y enfermedades malignas.**

El diagnóstico diferencial del SMN incluye<sup>(3,4,7,10,12,13,15)</sup>:

- **Primoinfección por VIH:** cursa clásicamente con fiebre prolongada, mialgias, odinofagia, cefalea, adenomegalias cervicales, úlceras mucocutáneas y exantema.
- **Infección por CMV:** causa más frecuente de SMN con anticuerpos

Tabla II. Marcadores serológicos en las infecciones por VEB<sup>(3,6)</sup>

	Anticuerpos heterófilos	Anti VCA-IgM	Anti VCA-IgG	Anti EBNA	Anti EA
Sin infección	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Mononucleosis infecciosa	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
Infección pasada	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Reactivación	Negativo	Negativo	Positivo	Variable	Positivo

heterófilos negativos. Cursa con fiebre prolongada, hepatitis, linfadenopatía menos acusada y faringitis leve o ausente. En sangre periférica, aparece linfocitosis con linfocitos atípicos (>10 %).

- **Infección por HHV-6:** habitualmente cursa de forma asintomática, pero puede provocar un cuadro similar al del VEB con linfadenopatías prolongadas.
- **Infección por *Toxoplasma gondii*:** cursa con linfadenopatías, sobre todo, cervicales, mialgias, hepatomegalia frecuente y linfomonocitosis con linfocitos atípicos (<10 %). Rara vez, faringitis o pruebas de función hepática anormales.
- **Infección por el virus de la rubéola:** cursa con fiebre, faringitis, exantema típico, adenomegalias retroauriculares y cervicales posteriores, y linfocitosis.
- **Hepatitis virales:** la hepatitis A puede acompañarse de linfocitosis atípica (poco intensa) y gran elevación de transaminasas (mucho mayor que el VEB).
- **Linfomonocitosis infecciosa aguda:** enfermedad benigna del niño, en el transcurso de un catarro de las vías altas con leucocitosis y aumento de linfocitos inmaduros, que puede persistir varios meses.
- **Amigdalitis bacteriana:** las adenopatías en este caso son submandibulares o laterocervicales y no existe esplenomegalia. En el hemograma aparece leucocitosis con neutrofilia.
- **Amigdalitis por adenovirus:** el exudado es puntiforme y no aparece hepatoesplenomegalia.
- **Leucemias y procesos linfoproliferativos:** deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de linfadenopatía persistente que no responde al tratamiento antibiótico, con elevada leucocitosis y con síntomas de enfermedad sistémica.
- **Fármacos:** sobre todo, los antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), que pueden dar lugar a un aumento de células linfomonocitarias, adenomegalias y exantema. La penicilina, isoniazida, minociclina y fenilbutazona pueden producir un cuadro similar.

En todos estos casos, los anticuerpos heterófilos son negativos, así como los anticuerpos específicos contra el VEB.

## Tratamiento

**El tratamiento es generalmente sintomático. Se recomienda adecuada hidratación y reposo relativo. No hay clara evidencia para el uso de corticosteroides ni aciclovir.**

El tratamiento de la MI por el VEB es generalmente **sintomático** y similar al tratamiento de otros síndromes virales. Se recomiendan **analgésicos y antipiréticos** (paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos) para el tratamiento de la fiebre, la odinofagia y el malestar general. También es importante la **adecuada hidratación**. Se recomienda **reposo relativo** en la fase aguda de la enfermedad. La actividad física intensa debe evitarse durante, al menos, 4 semanas desde el diagnóstico, por el riesgo de rotura esplénica<sup>(6,10,13)</sup>.

El uso de **corticosteroides** en el tratamiento de la MI por VEB ha sido controvertido. Actualmente, **no hay evidencia para recomendarlos** de manera rutinaria, dada la evolución benigna en la mayoría de casos y el riesgo de complicaciones (inmunosupresión e infección). Sin embargo, se podrían considerar en complicaciones asociadas con: obstrucción de la vía aérea, insuficiencia hepática fulminante, afectación miocárdica, anemia hemolítica o aplasia grave<sup>(1,14)</sup>.

El **tratamiento antiviral** con aciclovir, ganciclovir y valaciclovir **no ha demostrado beneficio** clínico significativo<sup>(6,12)</sup>. El aciclovir disminuye la excreción de VEB en la orofaringe, pero esta se reanuda una vez finalizado el tratamiento. Podría estar indicado su uso en pacientes con tratamiento inmunosupresor<sup>(7)</sup>.

Los **antibióticos** se utilizarán **únicamente en casos de sobreinfección bacteriana**, preferiblemente con penicilina V, penicilina benzatina o macrólido, por el riesgo de exantema al utilizar amoxicilina o ampicilina<sup>(15)</sup>.

El tratamiento podrá ser dirigido en caso de complicaciones. Si ocurre una rotura esplénica, se prefiere tratamiento conservador con cuidados intensivos de apoyo, pero algunos casos con hemorragia abdominal intensa requieren esplenectomía<sup>(16)</sup>.

Recientemente, se ha iniciado el estudio de desarrollo de vacunas seguras y eficaces frente al VEB, con resultados prometedores, pero todavía no están disponibles<sup>(17,18)</sup>.

Como **medidas preventivas**, destaca la adecuada higiene y medidas de aislamiento infecciosas, evitando especialmente el contacto con la saliva del enfermo. Tras el diagnóstico de MI, se debe evitar el contacto con personas inmunocomprometidas y mujeres embarazadas. No se debe donar sangre tras una infección reciente, ni acudir al colegio durante la fase aguda de la enfermedad (1-2 semanas)<sup>(7)</sup>.

## Pronóstico

**El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos.**

Habitualmente, la infección se resuelve sin incidencias en 3-4 semanas y genera una inmunidad duradera. Aproximadamente, el 10 % de las personas tienen fatiga persistente seis meses después del inicio de los síntomas<sup>(12)</sup>. En el resto de casos, el pronóstico dependerá de las complicaciones desarrolladas.

## Función del pediatra de Atención Primaria

- Reconocer el cuadro clínico típico del síndrome mononucleósico.
- Conocer los hallazgos analíticos y marcadores serológicos de la infección por el VEB.
- Realizar seguimiento de los pacientes con síndrome mononucleósico y actuar ante la sospecha de complicaciones.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387/>.

2. Gómez Ayala AE. Mononucleosis infecciosa. Revisión y actualización. *Farmacía Pediátrica*. 2009; 23: 48-51.
3. Rodríguez Roca JS, López Tinoco E, Caamaño Selma O, Collazo Yáñez D. Protocolo diagnóstico del síndrome mononucleósico. *Medicine*. 2022; 13: 3371-4.
4. Dumoulin A, Eyer M. Common causes of infectious mononucleosis. *Rev Med Suisse*. 2018; 14: 1799-802.
5. García-Periset M, Jiménez Candel MI, Mañes Jiménez Y, Pariente Martí M, González Grandá D, Calvo Rigual F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos. *An Pediatr*. 2019; 90: 376-85.
6. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci*. 2021; 78: 107-16.
- 7.\*\*\* Martín Ruano J, Lázaro Ramos J. Mononucleosis infecciosa en la infancia. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 141-52. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii03/01/141-152\\_mononucleosis\\_infecciosa.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii03/01/141-152_mononucleosis_infecciosa.pdf).
8. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Medicine*. 2014; 11: 2954-64.
9. Toro-Montoya AI. Virus de Epstein-Barr: más que una mononucleosis infecciosa. *Med. Lab*. 2023; 27: 51-64.
- 10.\*\*\* Guía clínica de Mononucleosis Infecciosa. *Fisterra*. 2022. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/mononucleosis-infecciosa/>.
11. Cai X, Ebell MH, Haines L. Accuracy of Signs, Symptoms, and Hematologic Parameters for the Diagnosis of Infectious Mononucleosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med*. 2021; 34: 1141-56.
- 12.\*\*\* Aronson MD, Auwaerter PG. Infectious mononucleosis. En: Hirsch MS, Kaplan SL, Bond S, editors. 2021. Disponible en: <https://uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis>.
13. Ceraulo AS, Bytomski JR. Infectious Mononucleosis Management in Athletes. *Clin Sports Med*. 2019; 38: 555-61.
14. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018; 102: 84-92.
15. Malmierca Sánchez F, Pellegrini Belinchón J. Mononucleosis infecciosa (síndrome mononucleósico). En: Del Pozo J. SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y atención primaria), eds. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*. Madrid: Ergon; 2011. p. 1019-26.
16. Gatica C, Soffia P, Charles R, Vicentela A. Rotura esplénica espontánea secundaria a mononucleosis infecciosa. *Rev Chilena Infectol*. 2021; 38: 292-6.
17. Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, Batchelor JD, Kim J, Pittaluga S, et al. A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med*. 2022; 14: eabf3685.
18. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 734471.

### Bibliografía recomendada

- Guía clínica de Mononucleosis Infecciosa. *Fisterra*. 2022. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/mononucleosis-infecciosa/>.

Es una guía de práctica clínica que describe la clínica y métodos diagnósticos de manera detallada, e incluye mucha bibliografía actualizada.

- Aronson MD, Auwaerter PG. Infectious mononucleosis. En: Hirsch MS, Kaplan SL, Bond S, editors. 2021. Disponible en: <https://uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis>.

En *UpToDate* se puede encontrar la información más actualizada. Es una buena herramienta web de referencia. Excelente revisión sobre la mononucleosis infecciosa.

## Caso clínico

Adolescente varón de 13 años que acude a su pediatra de Atención Primaria por fiebre y astenia de 5 días de evolución.

**Anamnesis:** el paciente refiere fiebre diaria que oscila entre 38°C y 39°C, junto con malestar general, debilidad, odinofagia y pérdida de apetito. Acudió a Urgencias al inicio del cuadro, siendo diagnosticado de faringoamigdalitis aguda, e iniciando tratamiento con amoxicilina hace 24 horas (2 dosis). Desde entonces, le ha aparecido un exantema maculopapular difuso en tronco, sin clara mejoría del estado general.

**Antecedentes personales:** sin antecedentes relevantes. Sano hasta el momento. No tiene alergias conocidas.

**Exploración física:** destaca orofaringe hiperémica con hipertrofia amigdalilar bilateral simétrica y exudados blanquecinos, así como adenopatías palpables en región cervical posterior y axilar. A la exploración abdominal, se palpa polo de bazo. Resto de exploración sin hallazgos clínicos de interés.

**Pruebas complementarias:** ante la sospecha clínica de mononucleosis infecciosa, se solicitan pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico:

- Análítica sanguínea: leucocitos: 15.450/μl con 11.000/μl linfocitos y 3.500/μl neutrófilos. Plaquetas: 130.000/mm<sup>3</sup>.

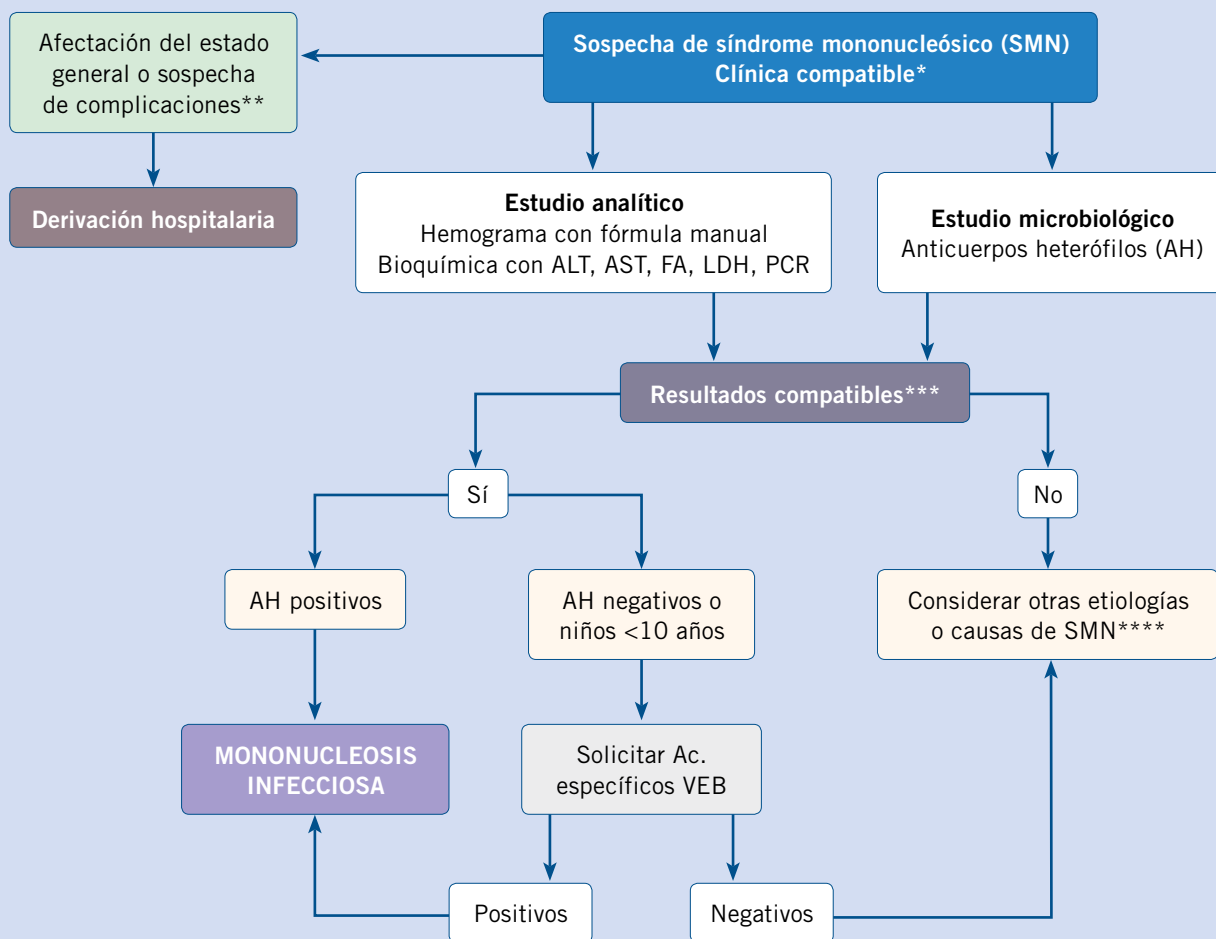
ALT: 98 UI/L; AST: 63 UI/L; LDH: 500 UI/L. PCR: 27 mg/L. Resto sin alteraciones.

- Frotis de sangre periférica: 15 % de linfocitos atípicos. No se observan blastos.
- Frotis faríngeo rápido para estreptococo y cultivo faríngeo: negativos.
- Serología VEB:
  - Anticuerpos heterófilos positivos.
  - Anticuerpos específicos VEB: anti VCA-IgM positivo, anti VCA-IgG positivo, anti EBNA negativo y anti EA negativo.

**Juicio clínico:** mononucleosis infecciosa.

**Tratamiento:** se recomienda hidratación adecuada, analgésicos para el alivio del dolor y antipiréticos para reducir la fiebre. Suspender el tratamiento con amoxicilina. También se aconseja descanso, evitando la práctica de deportes intensos durante las primeras semanas, debido al riesgo de rotura esplénica, que puede ocurrir en casos raros. Se programa un seguimiento regular para evaluar la progresión de los síntomas y asegurar que no se presenten complicaciones.

### Algoritmo diagnóstico de sospecha de síndrome mononucleósico



ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

\*Clínica compatible: tríada característica de fiebre, linfadenopatías y faringoamigdalitis, a la que se añade con frecuencia hepatitis anictérica (80-90 %), esplenomegalia (50-60 %), hepatomegalia (20-30 %), edema palpebral bilateral (30 %), alteraciones hematológicas (25 %), exantema (5 %), enantema en paladar (30-50 %), conjuntivitis y astenia.

\*\*Sospecha de complicaciones: obstrucción de la vía aérea, meningoencefalitis, anemia hemolítica, trombocitopenia grave, miocarditis y rotura esplénica.

\*\*\*Resultados compatibles: AH positivos en niños >10 años, leucocitosis con cifras 10-20.000 células/μl, con linfocitosis >50 % y, al menos, 10 % de linfocitos atípicos, trombopenia, neutropenia, elevación de las transaminasas, elevación cifra fosfatasa alcalina y elevación LDH.

\*\*\*\*Otras causas de SMN: amigdalitis bacteriana, infecciones virales (VIH, CMV, HHV-6, adenovirus, rubéola, hepatitis A), infección por Toxoplasma, linfomonocitosis infecciosa aguda, enfermedades sistémicas autoinmunes, leucemias y procesos linfoproliferativos, y fármacos (antiepilépticos).



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es). Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".





# Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Síndromes mononucleósicos

9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CORRECTA, con respecto a la primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB)?
- La primoinfección por VEB ocurre principalmente en edades tempranas, entre los 3 y los 6 años.
  - La primoinfección temprana por VEB es más frecuente en zonas urbanas y países desarrollados.
  - La tasa de anticuerpos contra el VEB es más alta en niños de nivel socioeconómico alto.
  - La clínica clásica de mononucleosis infecciosa aparece típicamente en la primoinfección de los niños más pequeños.
  - Existe un patrón estacional en la infección por VEB con predominio en primavera (entre abril y junio).
10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es CORRECTA sobre la fisiopatología y transmisión del virus de Epstein-Barr (VEB)?
- El VEB pertenece a la familia *Herpesviridae* y se compone de un núcleo ARN bicatenario lineal rodeado de una cápside icosaédrica.
  - El VEB muestra un tropismo por los linfocitos T y las células del epitelio alveolar.
  - El VEB utiliza el receptor de superficie CD56 para ingresar en los linfocitos B durante la infección.
  - El VEB se transmite principalmente a través de la sangre,
- como resultado de transfusiones sanguíneas o contacto con sangre contaminada.
- e. El VEB evade la respuesta inmune mediante la producción de proteínas que inhiben la síntesis de interferón  $\gamma$ , y desarrollando estrategias para resistir a la degradación del proteosoma celular.
11. ¿Cuál es la tríada clínica clásica del síndrome mononucleósico?, señale la respuesta CORRECTA:
- Faringoamigdalitis, linfadenopatías y hepatitis.
  - Faringoamigdalitis, hepatoesplenomegalia y exantema.
  - Fiebre, faringoamigdalitis y hepatitis.
  - Fiebre, linfadenopatías y faringoamigdalitis.
  - Fiebre, faringoamigdalitis y exantema.
12. Seleccione la respuesta INCORRECTA, con respecto a las complicaciones del síndrome mononucleósico:
- La rotura esplénica es una complicación rara pero grave, que puede ocurrir de forma espontánea tras la infección.
  - La infección por el VEB se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades malignas linfoproliferativas.
  - La aparición de un exantema maculopapular difuso tras la administración de ampicilina en un paciente con cuadro clínico febril y con faringoamigdalitis aguda, orienta hacia un
- diagnóstico de mononucleosis infecciosa.
- d. El tratamiento con corticoides se recomienda de manera sistemática en casos de mononucleosis infecciosa confirmada para evitar la inflamación de la mucosa faríngea que puede ocasionar una obstrucción de la vía aérea.
- e. Las alteraciones hematológicas son generalmente autolimitadas, sin precisar tratamientos específicos.
13. ¿Qué serología esperaría encontrar en un paciente con una infección pasada por VEB?, señale la respuesta CORRECTA:
- Anticuerpos heterófilos positivos, Ac anti VCA-IgM positivo, anti VCA-IgG positivo, anti EBNA negativo y anti EA negativo.
  - Anticuerpos heterófilos positivos, Ac anti VCA-IgM positivo, anti VCA-IgG negativo, anti EBNA negativo y anti EA negativo.
  - Anticuerpos heterófilos negativos, Ac anti VCA-IgM negativo, anti VCA-IgG positivo, anti EBNA positivo y anti EA negativo.
  - Anticuerpos heterófilos negativos, Ac anti VCA-IgM negativo, anti VCA-IgG positivo, anti EBNA positivo y anti EA positivo.
  - Anticuerpos heterófilos negativos, Ac anti VCA-IgM negativo, anti VCA-IgG negativo, anti EBNA negativo y anti EA negativo.

## Caso clínico

14. Además de la prueba de anticuerpos heterófilos, ¿cuál de los siguientes análisis es el **MÁS ESPECÍFICO** para confirmar el diagnóstico de mononucleosis infecciosa (MI)?

- Análisis de sangre con hemograma que demuestra leucocitosis con linfocitosis >50 %.
- Positividad de anticuerpos específicos frente al VEB.
- Cultivo faríngeo para identificar el crecimiento del estreptococo del grupo A.
- Niveles elevados de enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).
- Todos los anteriores tienen la misma especificidad para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa.

15. Respecto al diagnóstico diferencial del síndrome mononucleósico, ¿cuál es **INCORRECTA**?

- La amigdalitis bacteriana puede ser difícil de distinguir del síndrome mononucleósico, porque también cursa típicamente con leucocitosis y linfocitosis.
- Habría que tener en cuenta la infección por CMV en caso de anticuerpos heterófilos negativos.
- La infección por el virus de la rubéola cursa con un síndrome mononucleósico similar al causado por el VEB.
- Es importante preguntar por antecedentes personales y fármacos de uso habitual, sobre todo antiepilépticos, que puedan causar la clínica descrita.
- La infección por el HHV-6 entra dentro del diagnóstico

diferencial, pero en niños suele cursar de forma asintomática.

16. ¿Qué recomendación **NO** está indicada en el paciente diagnosticado de mononucleosis infecciosa?

- Se recomiendan analgésicos y antipiréticos para el tratamiento de la fiebre, la odinofagia y el malestar general.
- El tratamiento antiviral con aciclovir no ha demostrado beneficio clínico significativo.
- Se recomienda realizar ejercicio físico diario para una recuperación más rápida.
- Los antibióticos se utilizarán únicamente en casos de sobreinfección bacteriana.
- El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria