

## Anticuerpos anticitomegalovirus y antiviruses de Epstein Barr en pacientes cubanos

Anti-cytomegalovirus and anti-Epstein Barr virus antibodies in Cuban patients

Delfina Costales Elizalde<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8497-7198>

Adonis de Jesús Lima Dorta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1164-1247>

Luz M. Morera Barrios<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8604-421X>

Lelyem Marcell Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7085-9185>

Arturo Chang Monteagudo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0843-372X>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La infección por el virus de Epstein-Barr es la causa más frecuente de la mononucleosis infecciosa. El citomegalovirus es la segunda causa de síndrome por mononucleosis y presenta gran morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos trasplantados de órganos sólidos, médula ósea e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

**Objetivo:** Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anticitomegalovirus y anti-Epstein-Barr en pacientes cubanos.

**Métodos:** Se realizó la detección de anticuerpos IgM e IgG frente a ambos virus, por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima, a las muestras de pacientes con diagnóstico de infecciones, síndromes febriles, adenopatías a repetición, entre otros, que arribaron al departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología de enero 2017 a junio de 2020.

**Resultados:** Se estudiaron 892 muestras de todo el país. La seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-citomegalovirus fue 81,62 % y 82,06 % para IgG anti-Epstein-Barr. La seroprevalencia con ambos virus en menores de 20 años fue elevada y aumentó con la edad. La infección primaria de estos virus se detectó principalmente en los menores de 20 años.

**Conclusiones:** La seroprevalencia de la infección por ambos virus en la población estudiada concuerda con lo referido en la literatura en sujetos sanos.

**Palabras clave:** anticuerpos; citomegalovirus; Epstein-Barr; seroprevalencia; infección.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epstein-Barr virus infection is the most frequent cause of infectious mononucleosis. Cytomegalovirus is the second cause of mononucleosis syndrome and presents great morbidity and mortality in immunosuppressed patients, mainly in transplanted patients and in those with human immunodeficiency virus infection.

**Objective:** To determine the seroprevalence of anti-cytomegalovirus and anti-Epstein-Barr antibodies in Cuban patients.

**Materials and methods:** The detection IgG and IgM antibodies against both viruses was done by Enzyme linked immunosorbent assay to infection, febrile syndrome, repeated adenopathies and others diagnosis patient's samples that arrived to the Histocompatibility Department of the Institute of Hematology and Immunology from January 2017 to June 2020.

**Results:** 892 serum samples from patients from all over the country were studied. The seroprevalence of anti-cytomegalovirus IgG antibodies in the studied sample was 81.62% and 82.06% for anti-Epstein-Barr. The seroprevalence for both viruses below 20 years old age was high and increased with age. Primary infection with the viruses was detected mainly below 20 years age.

**Conclusions:** The seroprevalence of the infection of both viruses in the studied population agrees with what is reported in the literature.

**Keywords:** antibodies; cytomegalovirus; Epstein-Barr; seroprevalence; infection.

Recibido: 18/07/2021

Aceptado: 04/07/2022

## Introducción

El citomegalovirus (CMV) es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae*, conocido como herpesvirus humano 5 (HHV-5), un virus ADN, es uno de los virus más complejos que causan enfermedad en el hombre, con un genoma de 235 kb y con más de 165 proteínas antigénicas constitutivas. Como miembro de esta familia, es un virus que permanece latente de por vida en el paciente infectado y puede presentar reactivaciones según diferentes condiciones clínicas del hospedero, como la inmunosupresión, desnutrición, uso de corticoides o el embarazo.<sup>(1)</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico, se conoce que se encuentra de manera universal en todas las localizaciones geográficas y en todos los grupos socioeconómicos. Está presente en 50-85 % de los adultos en los Estados Unidos de América y cerca del 93 % en países en vías de desarrollo. Está más extendido en estos países y en áreas con pobres condiciones socioeconómicas. La infección puede ocurrir antes, durante o casi inmediatamente después del nacimiento, en una proporción que es cercana al 75 %.<sup>(2)</sup>

La infección por citomegalovirus tiene una muy alta prevalencia mundial. En personas inmunocompetentes, la infección primaria es generalmente asintomática, aunque en ocasiones se presenta un cuadro seudogripal, con fiebre, astenia y artromialgias.<sup>(3)</sup> El virus pasa a un estado de latencia de por vida, que no puede ser eliminado por el sistema inmune y pueden aparecer recurrencias por reinfección, con una cepa nueva o por reactivación del CMV latente. Los cuadros clínicos más graves se dan en infecciones congénitas y en pacientes inmunodeprimidos, en los que se comporta como patógeno oportunista.<sup>(4,5)</sup>

Las manifestaciones clínicas por CMV en infecciones congénitas detectadas han sido: tamaño inferior para la edad gestacional, microcefalia, ventriculomegalia, coriorretinitis, ictericia, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia,<sup>(6)</sup> trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica,<sup>(7)</sup> neumonitis,<sup>(8)</sup> morbilidad neurológica grave a largo plazo (deterioro progresivo de la audición o visión, deterioro motor, cognitivo y muerte).<sup>(9)</sup>

El virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés), se reportó por primera vez en 1964 por *M.A Epstein, Y.M Barr y B.G Achong*, en pacientes africanos con linfoma de Burkitt y es uno de los siete virus oncogénicos actualmente conocidos que infectan a los humanos.<sup>(10)</sup> Perteneció a la familia herpesviridae, subfamilia gammaherpesvirinae. Presenta ADN de doble cadena de aproximadamente 180 kb; una estructura formada por proteínas, entre la nucleocapsida y la envoltura, llamada tegumento; además, posee tropismo hacia células B, aunque también puede infectar células epiteliales, y de forma menos habitual, otros tipos de células, como linfocitos T y células dendríticas.<sup>(11)</sup>

El virus de Epstein-Barr tiene distribución mundial y su infección es más frecuente al principio de la infancia, pues el 90 % de los niños la presentan antes de los 6 años, con un segundo pico al final de la adolescencia. Se reporta que más del 90 % de los individuos adultos se encuentran infectados con él. Las condiciones de vida y el nivel socio económico precario se relacionan directamente con esta infección en los primeros años de vida, mientras que en las poblaciones con mejores condiciones de sanidad, la infección por EBV se presenta en etapas posteriores (15-24 años).<sup>(12)</sup>

La principal ruta de transmisión del EBV es la vía oral, a través de la saliva y menos frecuentemente por medio del contacto con sangre, trasplante de células hematopoyéticas u

órganos sólidos. Una vez que el virus entra a la cavidad oral, este infecta y se replica en las células epiteliales adyacentes al anillo de Waldeyer; posteriormente infecta los linfocitos B, donde puede entrar en latencia o diseminarse por todo el cuerpo por el torrente sanguíneo.<sup>(11)</sup>

El virus de Epstein-Barr es el principal causante de la mononucleosis aguda infecciosa (MI), síndrome común caracterizado por fiebre, odinofagia, fatiga extrema y adenopatías.<sup>(13)</sup> Aproximadamente el 80 % de los casos de MI que ocurren durante la adolescencia, son causados por este agente. Además, la infección del EBV se ha relacionado con una amplia variedad de enfermedades, como el cáncer de cuello y cabeza, desórdenes linfoproliferativos postrasplantes, linfomas de células B y T, carcinoma nasofaríngeo, cáncer gástrico, cáncer de sistema nervioso central, leucoplasia vellosa oral, linfoma de Burkitt y el linfoma de Hodgkin en 40 % de los casos<sup>(14)</sup> e incluso con esclerosis múltiple.<sup>(15)</sup>

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la presencia de anticuerpos (Ac) anti-CMV y anti-EBV en pacientes cubanos en período comprendido entre enero del 2017 a junio del 2020.

## Métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional y de corte transversal, en el que se incluyeron todos los pacientes con indicación de serología anti-CMV y anti-EBV, cuyas muestras llegaron al Departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), provenientes de la propia institución o de las consultas de pediatría y otras especialidades fuera de esta, en las que se pesquisan pacientes con infecciones, síndromes febriles, adenopatías a repetición, entre otras dolencias; el estudio comprendió el período entre enero de 2017 y junio de 2020.

Las determinaciones se realizaron mediante ensayos de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) de tipos heterogéneos, indirectos, no competitivos, cuantitativos y cualitativos de detección de anticuerpos. Se utilizaron los estuches comerciales *Cytomegalovirus IgG ELISA*, *Cytomegalovirus IgM ELISA*, *Epstein-Barr virus VCA IgG* y *Epstein-Barr virus VCA IgM* (IBL International, Alemania) y se siguieron las instrucciones del fabricante. Todas estas técnicas se realizaron de forma automatizada mediante un analizador *ChemWell*<sup>®</sup> (*AwarenessTechnology, Inc.*, Florida, EE. UU.).

Los pacientes fueron agrupados en 5 grupos etarios: (0-19); (20-39); (40-59); (60-79) y (80-100). Los resultados de la presencia de estos Ac fueron clasificados en: positivos, negativos y

equivocos (este último cuando la concentración de Ac se encontraba en el rango de zona gris y por lo tanto no se podía clasificar como positivo o negativo).

Durante todo el estudio fueron respetados los principios bioéticos requeridos para las investigaciones médicas en seres humanos.<sup>(16)</sup>

## Resultados

Se estudiaron un total de 892 pacientes cuyas edades estuvieron comprendidas entre 0 y 81 años. La mayor cantidad de pacientes a los que se les determinó la presencia de Ac anti-CMV y anti-EBV se encontraban en el rango de edades de 0 y 19 años (50,45 % del total de pacientes) y de ellos 10 (2,22 %) eran menores de un año en el momento de la pesquisa.

En el grupo etario de 80 y 100 años solamente se estudiaron 2 pacientes con 80 y 81 años. De los pacientes estudiados 456 (51,12 %) fueron del sexo masculino y 436 (48,88 %) del sexo femenino (Fig.1).

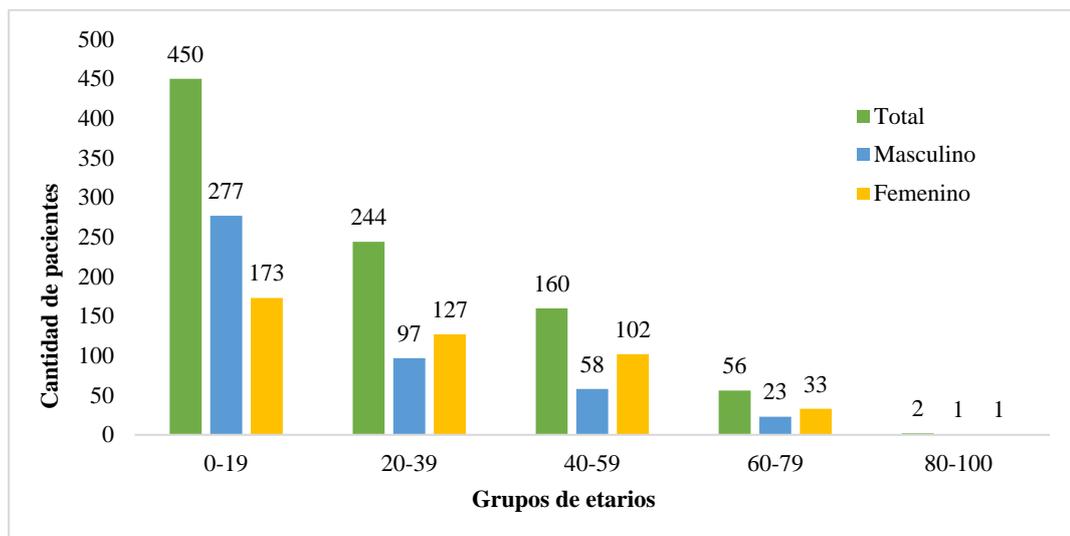


Fig. 1 - Distribución por grupos de edades y sexo de los pacientes estudiados.

Predominaron los pacientes negativos a IgM anti-CMV (55,72 %). Los positivos fueron 33,18 %. La seroprevalencia de Ac IgG anti-CMV en la muestra estudiada fue 81,62 %. El 64,13 % tuvo IgM anti-EBV negativa y positiva el 20,96 %. La seroprevalencia de Ac IgG anti-EBV fue 82,06 % (Tabla).

**Tabla -** Anticuerpos IgG e IgM anti-CMV y anti-EBV en pacientes cubanos con infecciones

Tipo de anticuerpos	Pacientes Negativos n (%)	Equívocos n (%)	Pacientes Positivos n (%)
IgM anti-CMV	497 (55,72)	99 (11,10)	296 (33,18)
IgG anti-CMV	149 (16,70)	15 (1,68)	728 (81,62)
IgM anti-EBV	572 (64,13)	133 (14,91)	187 (20,96)
IgG anti-EBV	142 (15,92)	18 (2,02)	732 (82,06)

De los 149 pacientes con niveles indetectables de Ac IgG anti-CMV, 99 (66,44 %) tampoco presentaron anticuerpos de tipo IgM, lo que indica que no habían estado en contacto con el virus y 34 (22,82 %) poseían Ac IgM anti-CMV. De ellos 28 eran menores de 20 años lo que junto a su cuadro clínico, sugiere que se encontraban cursando la primoinfección o infección primaria.

En 259 pacientes (29,04 %) se detectaron Ac anti-CMV de la clase IgG e IgM.

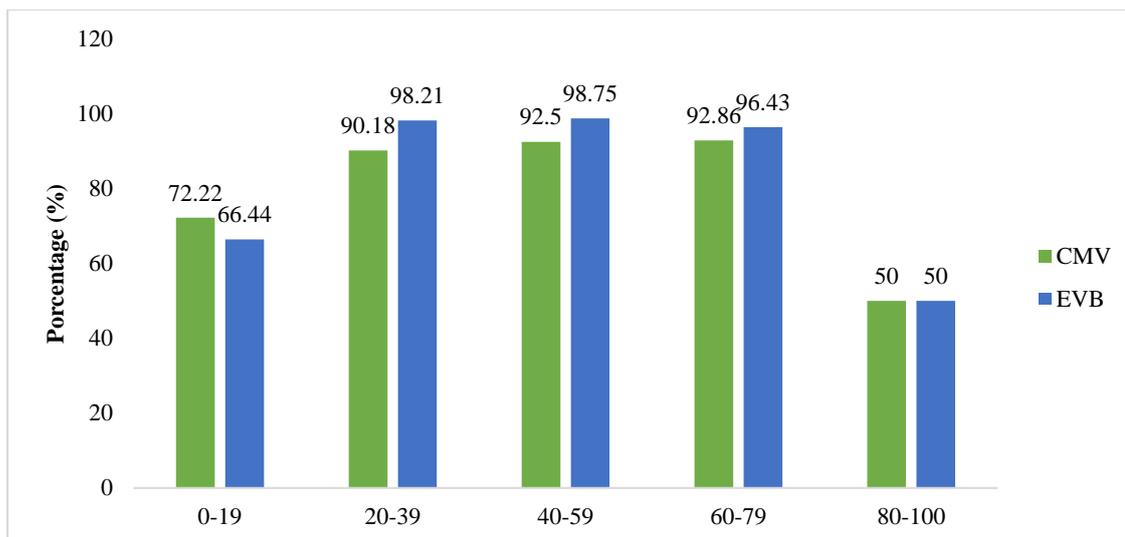
De los 142 individuos con IgG anti-EBV negativa, 90 (63,38 %) tuvieron IgM anti-EBV negativa, o sea, hasta ese momento no habían sufrido la infección primaria del virus. Sin embargo, 32 (22,54 %) si tenían anticuerpos IgM. Esto junto a las manifestaciones clínicas, sugiere una infección primaria y de ellos 28 fueron menores de 20 años.

En 149 personas (16,70 %) se identificaron Ac anti-EBV tanto de la clase IgM, como IgG.

Solamente en 22 sujetos no se detectó ninguno de los 4 tipos de Ac, de los cuales solo uno tenía una edad superior a los 20 años de edad, el resto con edades entre 1 y 17 años.

En 247 (27,69 %) de los participantes en el estudio se encontraron solo Ac de la clase IgG, tanto anti-CMV, como anti-EBV, lo que demuestra contacto previo con ambos virus, mientras que en 8 se hallaron Ac anti-CMV y anti-EBV, simultáneamente solo de la clase IgM, lo que puede sugerir coinfección primaria.

Los menores de 20 años, presentaron seroprevalencia del 72,22 % para IgG anti-CMV y 66,44 % para IgG anti-EBV. Este porcentaje de positividad fue en aumento con la edad, aunque en el grupo etario de 80-100 se evidenció una ligera disminución (Fig. 2).



**Fig. 2** - Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-CMV y anti-EBV por grupos etarios.

Los niños menores de un año tuvieron Ac anti-CMV de algún tipo y solo 2 no tuvieron Ac anti-EBV. En solo uno de estos niños se pudiera pensar en una primoinfección por CMV y en otro por EBV, debido a la presencia únicamente de Ac IgM en ambos casos.

## Discusión

La infección por citomegalovirus es muy frecuente y de distribución universal. Ocurre a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se presenta en los primeros años de vida. Este virus ha sido cultivado en múltiples localizaciones, por lo que la transmisión puede ocurrir por vía sexual, perinatal, contacto con saliva u orina, exposición a sangre o restos de tejidos.<sup>(17)</sup>

Su prevalencia es variable y depende del nivel socioeconómico, el color de la piel y la localización geográfica.<sup>(17,18)</sup>

En mayores de 40 años, entre el 50 - 85 % han pasado la infección.<sup>(17)</sup>

La seroprevalencia de este virus detectada en nuestro estudio, coincide con lo planteado en la literatura, aunque ligeramente inferior a la reportada por otros investigadores en nuestra institución, en pacientes en espera de trasplante renal<sup>(19)</sup> y hematopoyético.<sup>(20)</sup>

En el estudio no se realizaron análisis acerca de las variables que pudieran influir en la seroprevalencia, pues no se contó con todos los datos demográficos en todos los casos, por lo que solo se efectuó el análisis de la estratificación por edades.

Algunos estudios han informado acerca de la correspondencia entre la presencia de Ac IgM e IgG anti-CMV y el sexo,<sup>(19,21,22)</sup> pero en este trabajo no se analizó dicha correlación y sería objeto de futuras investigaciones para esclarecer diversos criterios al respecto.

Los pacientes en los que no se encontraron Ac contra CMV de la clase IgG, fueron menos con relación a los que sí se detectaron y su porcentaje se encuentran entre los rangos descritos en la literatura.<sup>(23)</sup> Este resultado evidencia que, a pesar de una prevalencia alta de esta infección en la población adulta, aún en este grupo etario puede haber nuevas infecciones.<sup>(24)</sup>

El aumento de la seroprevalencia para el CMV en este estudio también se corroboró por otros investigadores foráneos<sup>(25)</sup> y de nuestro país.<sup>(20)</sup>

La disminución en la seroprevalencia en personas mayores de 80 años en nuestro estudio, pudiera estar en relación con que solo 2 sujetos de nuestra muestra estaban incluidos en este grupo etario. Los pacientes inmunocompetentes habitualmente no presentan síntomas, aunque el CMV es responsable de al menos 8 % de los síndromes mononucleósicos.

En los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en los que tienen déficit de la inmunidad celular como los trasplantados o los que presentan infección por el VIH, tienen una especial morbimortalidad.<sup>(17)</sup>

El citomegalovirus es la principal causa de infección viral congénita y se estima que está presente entre 0,5-1,0 % de todos los recién nacidos (RN), de los cuales aproximadamente un 10 % desarrollará síntomas.<sup>(26)</sup>

El citomegalovirus también puede ser transmitido al RN al pasar por el canal del parto, o a través de la leche materna, las transfusiones sanguíneas u otras vías. La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el RN a término, porque suele resultar de una reactivación materna y el niño nace con Ac protectores adquiridos pasivamente.<sup>(27)</sup>

La infección con CMV tiene una incidencia del 10-60 % en los primeros 6 meses de vida y después del primero año esta se incrementa en 50-80 %, siendo la adolescencia otro periodo de rápida adquisición.<sup>(28)</sup> Otros autores reportan que la seroprevalencia anti-CMV aumenta con la edad en niños y adolescentes,<sup>(29)</sup> lo que concuerda con la alta prevalencia encontrada en los menores de 20 años en nuestro estudio.

El virus de Epstein-Barr se encuentra muy extendido en todas las poblaciones y se transmite como una infección asintomática latente en la mayoría de los individuos. Sin embargo, este mismo agente es el causante de una variedad de síndromes linfoproliferativos.<sup>(30)</sup>

La seroprevalencia contra el EBV que se encontró, también coincide con los rangos registrados en la literatura internacional,<sup>(31,32)</sup> y similar a la reportada por otras investigaciones en nuestro medio,<sup>(19,20)</sup> aunque algo inferior.

Del mismo modo que ocurre con el resto de las infecciones, la prevalencia de este virus varía, principalmente, de acuerdo con las características sociodemográficas y cambios culturales entre países y dentro de estos.<sup>(11)</sup>

La edad a la que ocurre la primoinfección por el EBV varía según factores culturales y socioeconómicos. En países en vías de desarrollo y zonas rurales la mayoría de los niños han adquirido la infección por el EBV 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 síndrome mononucleósico.<sup>(33)</sup>

Otros autores reportan seroprevalencias del 66,5 % para el EBV en grupos etarios de 6 a 19 años, que al igual que el CMV aumentan con la edad en los menores de 20 años<sup>(34)</sup> y a medida que se envejece.<sup>(35)</sup>

Resulta interesante, aunque no constituye un hallazgo nada raro, la detección de coinfección CMV y EBV. Existen pocas referencias sobre coinfecciones con otros virus, aunque sí que se han publicado casos de serologías doblemente positivas para EBV y CMV.<sup>(36)</sup> La mayoría de las infecciones por CMV y EBV ocurren en la infancia y se sospecha que la coinfección sea más común también en esa edad.

El impacto clínico de la coinfección no está bien establecido y se sospecha que sea subestimado. Sin embargo, se observa que niños con serología positiva para ambos virus, poseen un curso clínico de mayor morbilidad para la enfermedad primaria que la causada por cualquiera de los virus de forma aislada, hay una mayor posibilidad de complicaciones y una duración más prolongada de los síntomas. Se sospecha que esto ocurra porque ambos virus desarrollaron estrategias para impedir la respuesta del hospedero y trabajan de forma sinérgica y empeoran el cuadro a partir de una fuerte respuesta inmune a través de las células T.<sup>(37)</sup>

Los resultados del estudio corroboraron que la seroprevalencia de CMV y EBV en los pacientes cubanos es semejante a la reportada en otros grupos poblacionales de nuestro país y a nivel mundial.

## Referencias bibliográficas

1. Cohen VJ, Cohen VM. Citomegalovirus congénito: rol etiológico en la sordera del niño. Revista Médica Clínica Las Condes 2014;25(3):425-31. DOI: [https://10.1016/S0716-8640\(14\)70059-8](https://10.1016/S0716-8640(14)70059-8)

2. Adler SP, Nigro G. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 4: S189-92. DOI: <https://10.1093/cid/cit585>
3. Monzón Castillo EP, Tejada Martínez G, Oliva García AB. Citomegalovirus y gestación: Reporte de un caso en gestación gemelar. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2019;65:87-92. DOI: <https://10.31403/rpgo.v65i2157>
4. Festary CA, Kourí CV. Manejo de las infecciones por citomegalovirus y virus herpes simple en gestantes y recién nacidos. *Rev Cubana de Obstet Ginecol.* 2016 Mar [acceso 05/04/2022];42(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=0S0138-00X2016000100012&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=0S0138-00X2016000100012&Ing=es)
5. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, *et al.* Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. DOI: <https://10.1002/rmv.2034>
6. Leyder M, Vorrsselmans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, *et al.* Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):638.e1-638.e8. DOI: <https://10.1016/j.ajog.2016.06.003>
7. Adams-Villalón Y, Castillo-González D. Trombocitopenia inmune primaria e infección por citomegalovirus y virus de Epstein Barr: autoinmunidad versus inmunosupresión. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2019 [acceso 05/04/2022];35(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/874>
8. Jaime-Fagundo J, Roque-García W, Castellanos-Hernández L. El citomegalovirus en los receptores de trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021 [acceso 05/04/2022];37(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1279>
9. Uribe LG, Pérez MA, Lara CA, Rueda N, Hernández JA. Presentación del síndrome de Wernicke-Korsakoff secundario a encefalitis por citomegalovirus, a propósito de un caso. *Biomédica.* 2017;37:444-51. DOI: <https://10.7705/biomedica.v34i2.3451>
10. Chang Y, Moore PS, Weiss RA. Human oncogenic viruses: nature and discovery. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Oct 19;372(1732):20160264. DOI: <https://10.1098/rstb.2016.0264>
11. Giraldo-Ocampo S, Osorio JC, Fernández A, Castillo A. Detección del virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia. *Infectio.* 2019;23:176-82. DOI: <https://10.22354/in.v23i2.775>
12. Escobar Castillo P. Seroprevalencia del virus de Epstein-Barr y su relación con la presencia de linfocitosis y linfocitos atípicos en una población de estudiantes universitarios. (Tesis de

- Maestría, pdf) [acceso 21/06/2022] México: Universidad Veracruzana; 2022. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/51847/EscobarCastilloPamela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Medina-Ortega ÁP, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL, Dueñas-Cuéllar RA. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia*. 2017;30:131-45. DOI: <https://10.17533/udea.iatreia.v30n2a03>
14. Veitía D, Liuzzi J, Correnti M, Ávila M, De Guglielmo Z, Siso S, *et al.* Detección de virus Epstein Barr en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(3):149-55. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375641629004.pdf>
15. Bermúdez-Morales V, Hernández-Girón C, Flores J, González-Carranza A, Madrid Marina V, Flores-Aldana M, *et al.* Relación de infección por virus de Epstein-Barr (EBV) en pacientes con esclerosis múltiple (EM), en México. *Neurolarg*. 2016;8(2):89-95. DOI: <https://10.1016/j.neuarg.2016.01.007>
16. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017 [acceso 16/07/2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
17. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus. *Medicine (Madr)*. 2014;11(50):2954-64. DOI: [https://10.1016/s0304-5412\(14\)70722-x](https://10.1016/s0304-5412(14)70722-x)
18. Chuang Chuang A, Ramos Hernández H, Zelada Bacigualupo U, López Castillo MT, Villavicencio Landeros L, Peret Luisa M, *et al.* Cribado de infección por citomegalovirus congénito en recién nacidos de alto riesgo. *Rev chil infectol*. 2021;38(1):45-53. DOI: <https://10.4067/S0716-10182021000100045>
19. Marcell-Rodríguez L, Morera-Barrios L, Costales-Elizalde D, Chang-Montegudo A, Ustariz-García C, Bencomo-Hernández A. Anticuerpos anticitomegalovirus y antiovirus de Epstein Barr pretrasplante renal en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016 [acceso 05/04/2022];32(4). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/463>.
20. Costales-Elizaldes D, Morera-Barrios L, González-García N, Chang-Montegudo A, Marcell-Rodríguez L, Ustariz-García C, *et al.* Anticuerpos anticitomegalovirus y antiovirus de Epstein Barr en pacientes cubanos en espera de trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017 [acceso 13/06/2022];33(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/549>

21. Mahmoud RA, El-Mazary AA, Khodeary A. Seroprevalence of Hepatitis C, Hepatitis B, Cytomegalovirus, and Human Immunodeficiency Viruses in Multitransfused Thalassaemic Children in Upper Egypt. *Adv Hematol.* 2016;2016:9032627. DOI: <https://10.1155/2016/9032627>
22. Hassan J, O'Neill D, Honari B, De Gascun C, Connell J, Keogan M, *et al.* Cytomegalovirus Infection in Ireland: Seroprevalence, HLA Class I Alleles, and Implications. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2735. DOI: <https://10.1097/md.0000000000002735>
23. Contreras K, Vargas Brochero MJ, Manrique J, García PK, Rodríguez P, González G CA. Incidencia y características clínicas de pacientes trasplantados renales con infección y enfermedad por citomegalovirus en un centro de trasplante. *Acta Médica Colombiana.* 2018;43(1):20-3. DOI: <https://10.36104/amc.2018.957>
24. Sánchez-Pardo S, Ochoa-Díaz A. Infarto esplénico asociado a infección por citomegalovirus, primer reporte de caso en Colombia. *Infectio.* 2020;24:262-5. DOI: <https://10.22354/in.v24i4.887>
25. Morayta-Ramírez A, Bonilla-Reyna MA, Martínez-Bustamante ME, Ordoñez-Ortega J, Miranda-Madrazo R, Gutiérrez-Hernández S. Infección por citomegalovirus en el paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2018 [acceso 05/07/2022];31(2):76-9. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2018/lip182f.pdf>
26. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res.* 2018;7:255. DOI: <https://10.12688/f1000research.12517.1>
27. Baquero-Artigao F. Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: infección por citomegalovirus y herpes simple. *Reverlo.* 2017;64(S03):S29-S33. DOI: <https://10.33588/rn.64S03.2017160>
28. Martín Peinador Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. 2022. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
29. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003-2006. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofv193. DOI: <https://10.1093/ofid/ofv193>
30. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(12):789-802. DOI: <https://10.1038/nrc.2016.92>

31. Levine H, Balicer RD, Rozhavski V, Halperin T, Shreberk M, Davidovitch N, *et al.* Seroepidemiology of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus among Israeli male young adults. *Ann Epidemiol.* 2012;22(11): 783-8. DOI: <https://10.1016/j.annepidem.2012.06.099>
32. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH, Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2018;102:84-92. DOI: <https://10.1016/j.jcv.2018.03.001>
33. García-Peris M, Jiménez Candel MI, Mañes Jiménez Y, Pariente Martí M, González Granda D, Calvo Rigual F. Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019 Jun;90(6):376-85. DOI: <https://10.1016/j.anpedi.2018.09.003>
34. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS One.* 2013;8(5):e64921. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0064921>
35. Kuri A JB, Vickaryous N, Pakpoor J, Middeldorp J, Giovannoni G, *et al.* Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health.* 2020;20(1):912. DOI: <https://10.1186/s12889-020-09049-x>
36. Román ÍV, Portocarrero GC, Ancassi AP, Silva Diaz J. Hepatitis aguda grave por coinfección por virus Epstein-Barr y citomegalovirus - Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Med Hum.* 2020;20:158-61. DOI: <https://10.25176/rfmh.v20i1.2253>
37. Silva Brito EE, Cabus Moreira L. Síndrome de mononucleose infecciosa com sorologia positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. *Resid Pediatr.* 2016;6(1):31-4. DOI: <https://10.25060/residpediatr-2016.v6n1-06>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Arturo Chang Monteagudo.

*Curación de datos:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Luz Mireya Morera Barrios.

*Análisis formal:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Luz Mireya Morera Barrios, Arturo Chang Monteagudo.

*Investigación:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Luz Mireya Morera Barrios, Arturo Chang Monteagudo, Lelyem Marcell Rodríguez.

*Metodología:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta.

*Supervisión:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Arturo Chang Monteagudo.

*Validación:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Arturo Chang Monteagudo.

Redacción borrador–original: Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Luz Mireya Morera Barrios.

*Redacción–revisión y edición:* Delfina Teresa Costales Elizalde, Adonis de Jesús Lima Dorta, Arturo Chang Monteagudo.