



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2021-2022
Trabajo de Fin de Grado

Diagnóstico de la infección por el virus de Epstein-Barr en adolescentes durante dos años de pandemia de COVID-19

Alumna: Joana Barquin Menchaca

Tutora: Marta Domínguez-Gil González

RESUMEN

Introducción: La mononucleosis infecciosa es una enfermedad sistémica causada en el 90% de los casos por el virus de Epstein-Barr (VEB) y que se transmite principalmente por la saliva. Al llegar a la edad adulta, un 95% de la población habrá sido infectada por VEB; siendo generalmente asintomática en niños y manifestándose como una mononucleosis infecciosa en adolescentes. Durante los años 2020 y 2021, la sociedad se vió afectada por una pandemia de Covid-19 por lo que la incidencia de infección por VEB se ha podido ver alterada.

Objetivo: Analizar la incidencia de la infección por virus Epstein- Barr a lo largo de los dos últimos años en los adolescentes (13 a 18 años) dentro del Área de Salud Oeste de Valladolid e identificar patrones de incidencia.

Metodología: Se trata de un trabajo de investigación de carácter retrospectivo y observacional. El estudio se realizó con 880 muestras analizadas para la detección del virus Epstein-Barr por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en pacientes de 13 a 18 entre los años 2019 y 2021.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran que con el inicio de la pandemia y el confinamiento, hubo un descenso notable en la realización de pruebas realizadas y de adolescentes infectados. La prevalencia más alta en la infección por VEB es a los 16 años de edad, siendo la incidencia más alta para el sexo femenino.

Conclusión: Debido a las restricciones impuestas por la pandemia, la incidencia de infección por VEB se ha visto disminuida en vista de un menor contacto social. Las edades con mayor número de infectados, está en el rango de 15 a 18 años, y coincide cuando los adolescentes empiezan a tener más relaciones sociales entre ellos.

Palabras clave: Virus Epstein-Barr, mononucleosis, adolescentes, diagnóstico, pandemia.

INDICE GENERAL

A. ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Infección primaria por Virus de Epstein-Barr (VEB)	1
1.2.	Diagnóstico.....	1
1.3.	Justificación del estudio	3
2.	OBJETIVOS	5
2.1.	Objetivo general:	5
2.2.	Objetivos específicos:.....	5
3.	METODOLOGÍA.....	6
3.1.	Área del estudio:.....	6
3.2.	Población del estudio:.....	6
3.3.	Periodo del estudio:	6
3.4.	Criterios de inclusión y exclusión:	6
3.5.	Procedimiento y material utilizado:	7
3.6.	Diseño del estudio:	7
3.7.	Variables:	7
3.8.	Tamaño muestral:.....	7
3.9.	Análisis de datos:	7
3.10.	Aspectos éticos:.....	7
4.	RESULTADOS	9
4.1.	Determinaciones de IgG anti-EBNA.....	9
4.2.	Determinaciones de Virus Epstein-Barr IgG anti-EBNA para el sexo masculino y femenino	9
4.3.	Detección de infección pasada (IgG anti-EBNA +).....	10
4.4.	Detección de infección actual (IgM anti-VCA +).....	11
4.5.	Prevalencia de IgM anti-VCA + según género	12
4.6.	Detección de IgM anti-VCA + por grupo etario.....	13
4.7.	Detección de IgM anti-VCA + por edad y género	13
4.8.	Detección de IgM anti-VCA + por estacionalidad	14
4.9.	Detección de IgM anti-VCA + por área geográfica	15
5.	DISCUSIÓN.....	16

5.1.	Comparación con otros estudios.....	16
5.2.	Fortalezas del estudio.....	17
5.3.	Limitaciones del estudio.....	17
5.4.	Futuras líneas de investigación.....	18
6.	CONCLUSIONES.....	19
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXO I.	Ejemplos de informes microbiológicos.....	24
ANEXO II.	Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área Oeste de Valladolid.....	26
ANEXO III.	Informe del Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería de Valladolid.....	27
ANEXO IV.	Insert técnica EBV EBNA-1.....	28
ANEXO V.	Insert técnica EBV VCA IgG.....	29
ANEXO VI.	Insert técnica EBV VCA IgM.....	30
ANEXO VII.	ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE.....	31

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Clasificación serológica del estado infeccioso relacionado con VEB.....	3
Tabla 2:	IgG anti EBNA-1 (ELISA) positivo en pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	10
Tabla 3:	Distribución IgM anti VCA (+) por edad/género en pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	12

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de los anticuerpos en la infección por virus Epstein-Barr.....	2
Figura 2: Pruebas diagnósticas IgG anti EBNA realizadas en el laboratorio del HURH de Valladolid.....	9
Figura 3: Pruebas diagnósticas IgG anti EBNA rango 13/18 años por sexo realizadas en el laboratorio del HURH de Valladolid.....	10
Figura 4: Pruebas diagnósticas pacientes rango 13/18 años realizadas en el laboratorio del HURH de Valladolid.....	11
Figura 5: Positivos IgM anti VCA por género (13/18 años) en el Área Oeste de Valladolid.....	12
Figura 6: Distribución IgM anti VCA (+) por edades de pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	13
Figura 7: Distribución IgM anti VCA (+) por edad/género de pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	13
Figura 8: Distribución IgM anti VCA (+) por años.....	14
Figura 9: Distribución IgM anti VCA (+) por meses de pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	15
Figura 10: Distribución IgM anti VCA (+) por Centros de Salud en pacientes del Área Oeste de Valladolid.....	15

D. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

VEB: Virus de Epstein-Barr

CMV: Citomegalovirus

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

MI: Mononucleosis infecciosa

IgM: Inmunoglobulina M (anticuerpo)

IgG: Inmunoglobulina G (anticuerpo)

VCA: Antígeno de la cápside viral

EBNA: Antígeno nuclear de Epstein-Barr (Epstein-Barr nuclear antigen)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Infección primaria por Virus de Epstein-Barr (VEB)

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad sistémica causada en el 90% de los casos por el virus de Epstein-Barr (VEB); ese 10% restante se atribuye a otros virus como citomegalovirus (CMV) y de manera más singular al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y *Toxoplasma gondii*.⁽¹⁾

Es conocida de manera popular como "enfermedad del beso" o "enfermedad de los enamorados" ya que se puede contagiar a través de los besos. El período de incubación es duradero, puede oscilar entre 3 y 7 semanas, pudiéndose prolongar hasta los 50 días. Así mismo, las personas infectadas por VEB podrán contagiar durante todo el periodo de incubación.⁽²⁾

La infección por VEB en niños, suele ser en la mayoría de los casos asintomática, mientras que en adolescentes suele manifestarse como una mononucleosis infecciosa. En este caso la sintomatología más común es la fiebre, linfadenopatías, faringitis, odinofagia, hepatitis anictérica, astenia y esplenomegalia leve ya que en raras ocasiones presenta un cuadro grave. Las personas son la única fuente de transmisión del virus, transmitiéndose principalmente por la saliva. Posterior a la infección, el virus permanece latente de forma permanente excepto en algunos casos, aunque no es algo habitual, que se puede llegar a reactivar, pero con ausencia de sintomatología.⁽³⁾

Es una enfermedad benigna y autorresolutiva, remitiendo a las 2-3 semanas. No existe tratamiento farmacológico específico para ella; el tratamiento será únicamente sintomático, con el fin de paliar las molestias que pudiera provocar la infección.^(2,4)

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico puede ser directo o indirecto. En este caso nos centraremos en el diagnóstico indirecto, lo que supone la evidencia que ha dejado el agente infeccioso en el organismo tras su contacto; dicho en otras palabras, buscamos anticuerpos específicos en sangre. Por ello, también se denomina diagnóstico serológico.

En los cuadros de mononucleosis infecciosa producidos por el VEB aparecen diferentes anticuerpos; unos frente a los antígenos inespecíficos del virus, los llamados anticuerpos heterófilos.

Por otro lado, están los anticuerpos específicos. Al comienzo de la infección aparecen los anticuerpos de tipo IgM e IgG frente a los antígenos de la cápside (VCA). Los anticuerpos IgM anti-VCA perduran hasta 2-3 meses; en cambio, los de tipo IgG frente al VCA pueden mantenerse para el resto de la vida. Sin embargo, los anticuerpos frente a los antígenos EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) no se manifiestan hasta al cabo de unos meses, lo que suele coincidir con el descenso de los anticuerpos IgM anti-VCA, y se mantienen de por vida (Fig.1).⁽⁵⁾

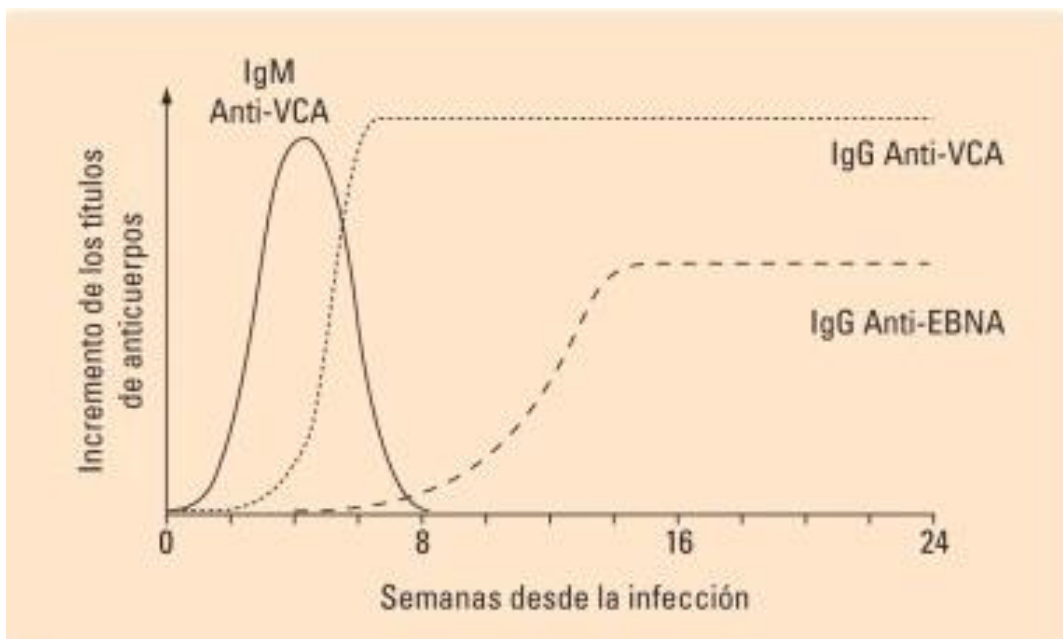


Fig.1 Evolución de los anticuerpos en la infección por virus Epstein-Barr

Es fundamental realizar un buen diagnóstico con una prueba diagnóstica de gran especificidad y sensibilidad, ya que en ocasiones desde un criterio clínico, este problema puede llegar a confundirse con enfermedades hematológicas.⁽¹⁾ Esto puede llegar a dar errores en la administración de tratamientos, siendo muy común la administración de penicilinas o derivados provocando erupciones exantemáticas en los pacientes a los que se les ha administrado.⁽⁶⁾

Por una parte, entre las pruebas inespecíficas se empleaba, ya que en la actualidad no se emplea con tanta frecuencia, la técnica de detección de

anticuerpos heterófilos. Aunque en el 50% de los casos en niños menores de 5 años el resultado del test es negativo. En los casos en los que da negativo o positivo con escasos síntomas propios de la enfermedad, se realizan pruebas serológicas de anticuerpos específicos. (1,7)

Por otro lado, como se ha mencionado, se realiza también la determinación de anticuerpos específicos. Entre ellos está la detección de IgG anti-EBNA e IgM anti-VCA que es la más útil para el diagnóstico, ya que en un 90% de pacientes infectados es positiva (Tabla 1). Un inconveniente de la misma, es que en ciertos casos puede dar positiva en enfermos contagiados por CMV. (8)

Tabla 1 Clasificación serológica del estado infeccioso relacionado con el virus de Epstein-Barr⁽⁹⁾

Anticuerpos heterófilos (Monotest)	Linfocitosis	EBV VCA IgM	EBV VCA IgG	EBNA-1 IgG	Estadio clínico
-	-	-	-	-	Seronegativo (no hay infección)
+/-	+/-	+	+	-	Infección aguda
-	-	-	+	+	Infección pasada
+/-	+/-	-	+	-	indeterminado*
-	-	+	+	+	indeterminado*
-	-	+	-	-	indeterminado*
-	-	-	-	+	No posible

*Necesario otros métodos diagnósticos

Según varios estudios la infección por VEB, ocurre en todas las edades, pero hay una mayor prevalencia de casos durante la niñez avanzada y adultos jóvenes en países desarrollados con altas medidas higiénicas, como por ejemplo España. Por el contrario, en países subdesarrollados, donde las condiciones de calidad de vida no son tan favorables, la infección por VEB sucede en edades más tempranas, es decir, hay una mayor incidencia antes de llegar a la adolescencia. (10,11)

1.3. Justificación del estudio

Se estima que un 95% de la población al llegar a la edad adulta, 34-40 años, habrá sido infectada por VEB. (12) En cambio, solo una pequeña parte sabrá que estuvo contagiada, ya que muchas veces la enfermedad pasa de forma

inadvertida, sobre todo en la infancia. Sin embargo, en la adolescencia, como en las edades de 13 a 18 años que es el grupo de edad con el que trabajamos, de forma general, la infección es sintomática. Por ello, podemos decir que la enfermedad es propia de esta etapa de la vida.

En los últimos dos años, con la llegada de la pandemia, el contacto y la relación entre las personas ha cambiado y se ha reducido. El VEB es un virus que se transmite únicamente por los humanos y más concretamente por la saliva. Esto nos da a entender que la incidencia del virus ha podido disminuir en los últimos años por un menor contacto social.

La finalidad de este trabajo es revisar la incidencia de la infección por VEB a lo largo de los últimos dos años. Valorar características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de mononucleosis infecciosa y comparar esta incidencia con los resultados obtenidos en años anteriores.

En este caso, analizamos los datos de pacientes con un diagnóstico positivo de mononucleosis infecciosa en un rango de edad de 13 a 18 años. Por otro lado, la posibilidad de identificar perfiles concretos (sexo, edad, área de salud) con incidencia puede permitir realizar actividades preventivas enfocadas a estos perfiles.

En el estudio nos centraremos en los IgM anti-VCA positivos ya que estos serán los que nos demuestran que la infección es actual. Sin embargo, los pacientes con IgG anti-EBNA demuestran que la infección es pasada, apareciendo al cabo de 6-12 semanas de la infección y generalmente persiste para toda la vida al igual que los IgG anti-VCA, con la diferencia que en estos aparecen al inicio de la infección.

A expensas de conocer datos fidedignos durante la pandemia, todo nos hace indicar que la incidencia debería ser inferior a otros periodos debido a una menor interrelación social de los adolescentes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

- Analizar la incidencia de la infección por virus Epstein- Barr a lo largo de los dos últimos años de los adolescentes (13 a 18 años) en el Área de Salud Oeste de Valladolid e identificar patrones de incidencia.

2.2. Objetivos específicos:

- Valorar características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de mononucleosis infecciosa y comparar esta incidencia con los resultados obtenidos en años anteriores.
- Estudiar la incidencia del VEB en relación con el sexo de los pacientes.

3. METODOLOGÍA

El estudio se realizará con las muestras analizadas para la detección del virus Epstein-Barr por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre los años 2019 y 2021.

3.1. Área del estudio:

La población del estudio pertenece al Área de salud Oeste de Valladolid. Este Área de Salud tiene como Hospital de Referencia al H.U.Río Hortega y está compuesta por 17 Zonas Básicas de Salud (Atención Primaria). (Anexo VII)

3.2. Población del estudio:

Adolescentes de 13 a 18 años del Área de Salud Oeste de Valladolid que hayan sido diagnosticados de mononucleosis infecciosa.

3.3. Periodo del estudio:

Se han considerado 3 años:

2019	Prepandemia
2020	Pandemia
2021	Pandemia

3.4. Criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión:

Todos los diagnósticos positivos para el Virus Epstein-Barr de adolescentes del Área de Salud Oeste de Valladolid a los que se ha realizado una serología, durante el periodo de tiempo comprendido entre el año 2019 al 2021.

Todos los pacientes con resultado positivo para IgM anti-VCA en el rango de edad de 13 a 18 años

- Exclusión:

Serologías positivas en personas que no tengan la edad entre 13-18 años.
Pruebas con los anticuerpos IgG anti-EBNA positivos e IgG anti-VCA.

3.5. Procedimiento y material utilizado:

La determinación de la IgM Anti-VCA, IgG Anti-VCA e IgG Anti- EBNA en suero, se realizó mediante un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) en autoanalizador Alinity y comercializado por Abbott®. (Anexo IV, V, VI).

3.6. Diseño del estudio:

Se va a realizar un estudio retrospectivo, observacional descriptivo transversal, cuantitativo, retrospectivo, de prevalencia de periodo.

3.7. Variables:

Durante la investigación se analizarán variables sociodemográficas (edad, sexo...) y variables temporales.

3.8. Tamaño muestral:

Se parte de 8.943 determinaciones, seleccionando la población entre 13 y 18 años que serían 880 determinaciones.

3.9. Análisis de datos:

Para llevar a cabo el cálculo de frecuencias de las diferente variables y el almacenamiento de los datos de este estudio, se ha utilizado la hoja de cálculo Microsoft Excel Microsoft office 365. Las variables cualitativas serán expuestas con tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), calculando el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%).

3.10. Aspectos éticos:

Se solicitó la aprobación para realizar este estudio al Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería de Valladolid y al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste, siendo este aprobado con éxito. (Anexo II y III)

Todos los pacientes con los que se ha trabajado en este análisis irán identificados a través de un código, sin mostrar ningún dato personal que infrinja alguna de las leyes que preservan la confidencialidad de los pacientes.

Por lo que el estudio se realizará en base al protocolo establecido con el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), sin disponer de ningún financiamiento privado ni público y tampoco haber ningún conflicto de intereses.

4. RESULTADOS

4.1. Determinaciones de IgG anti-EBNA

En el Hospital Río Hortega de Valladolid, en el Área Oeste, durante los años 2019, 2020 y 2021, se realizaron un total de 8.943 determinaciones para el diagnóstico de infección por VEB. En el año 2019 se realizaron 3246 determinaciones, en el año 2020 un total de 2516 determinaciones, y en el año 2021, 3181 determinaciones.

En el rango etario que incluye este estudio de 13 a 18 años, se han realizado 880 determinaciones IgG anti-EBNA (Fig.2).

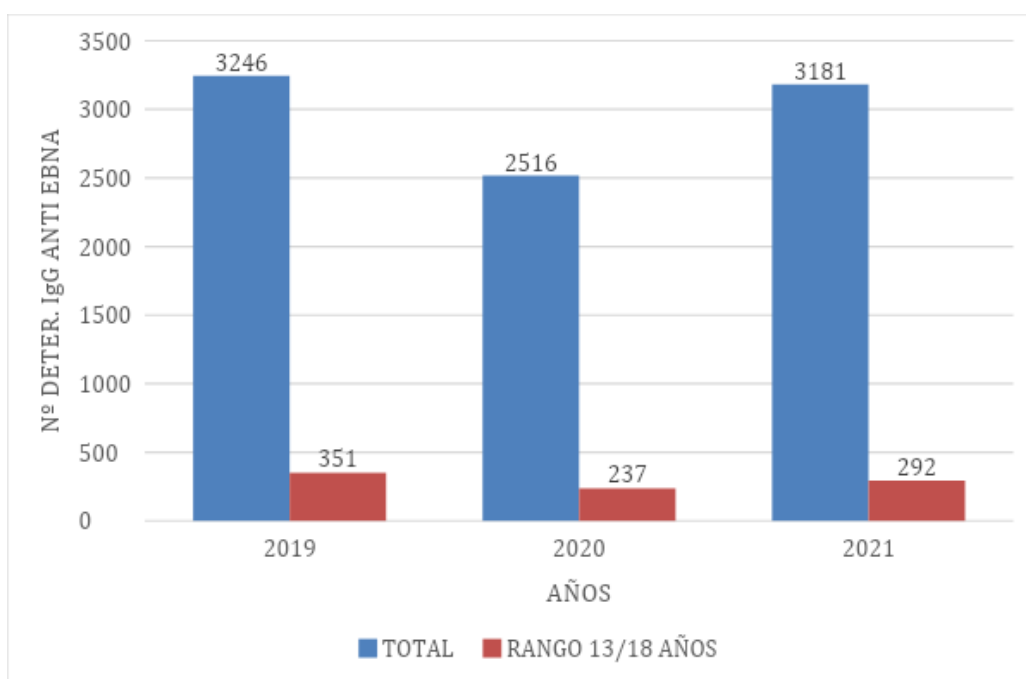


Fig.2. Pruebas diagnósticas IgG anti EBNA realizadas en el laboratorio de microbiología del HURH de Valladolid

4.2. Determinaciones de Virus Epstein-Barr IgG anti-EBNA para el sexo masculino y femenino

Del total de las determinaciones (880) que hemos obtenido para las edades entre 13 y 18 años, 457 corresponden al sexo femenino y 423 al masculino, siendo el 51,9% de sexo femenino y el 48,1% de sexo masculino (Fig.3).

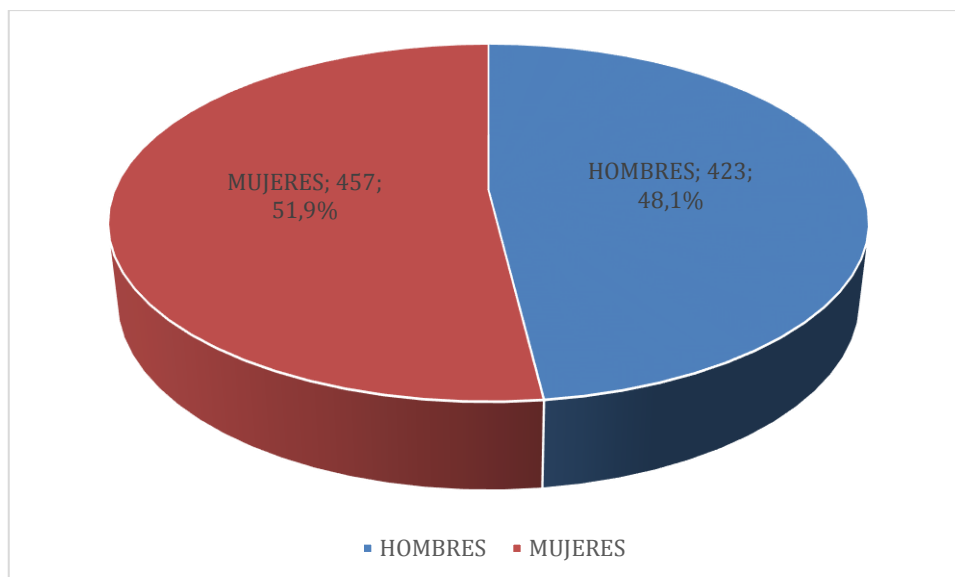


Fig.3. Pruebas diagnósticas IgG anti EBNA rango 13/18 años por sexo realizadas en el laboratorio del HURH de Valladolid

4.3. Detección de infección pasada (IgG anti-EBNA +)

De las 880 determinaciones, un número de 473 pacientes resultaron tener IgG anti-EBNA positivo lo que demuestra que la infección es pasada, es decir, un 53,8% de pacientes habían pasado la infección por VEB anteriormente (Tabla 2).

Tabla 2. IgG anti EBNA-1 (ELISA) positivo en pacientes del Área Oeste de Valladolid

SEXO	EBNAG		POSITIVOS	
	CASOS	%	CASOS	%
HOMBRES	423	48	223	52,7
MUJERES	457	52	250	54,7
TOTAL	880	100	473	53,8

4.4. Detección de infección actual (IgM anti-VCA +)

En 407 pacientes los IgG anti-EBNA fueron negativos, ampliándose las pruebas a la detección de IgG anti-VCA e IgM anti-VCA al resto. Para determinar que la infección es actual se determina IgM anti-VCA, detectándose en 171 pacientes, los que representan un 19,4% del total de pacientes estudiados que presentan infección en ese momento (Fig.4).

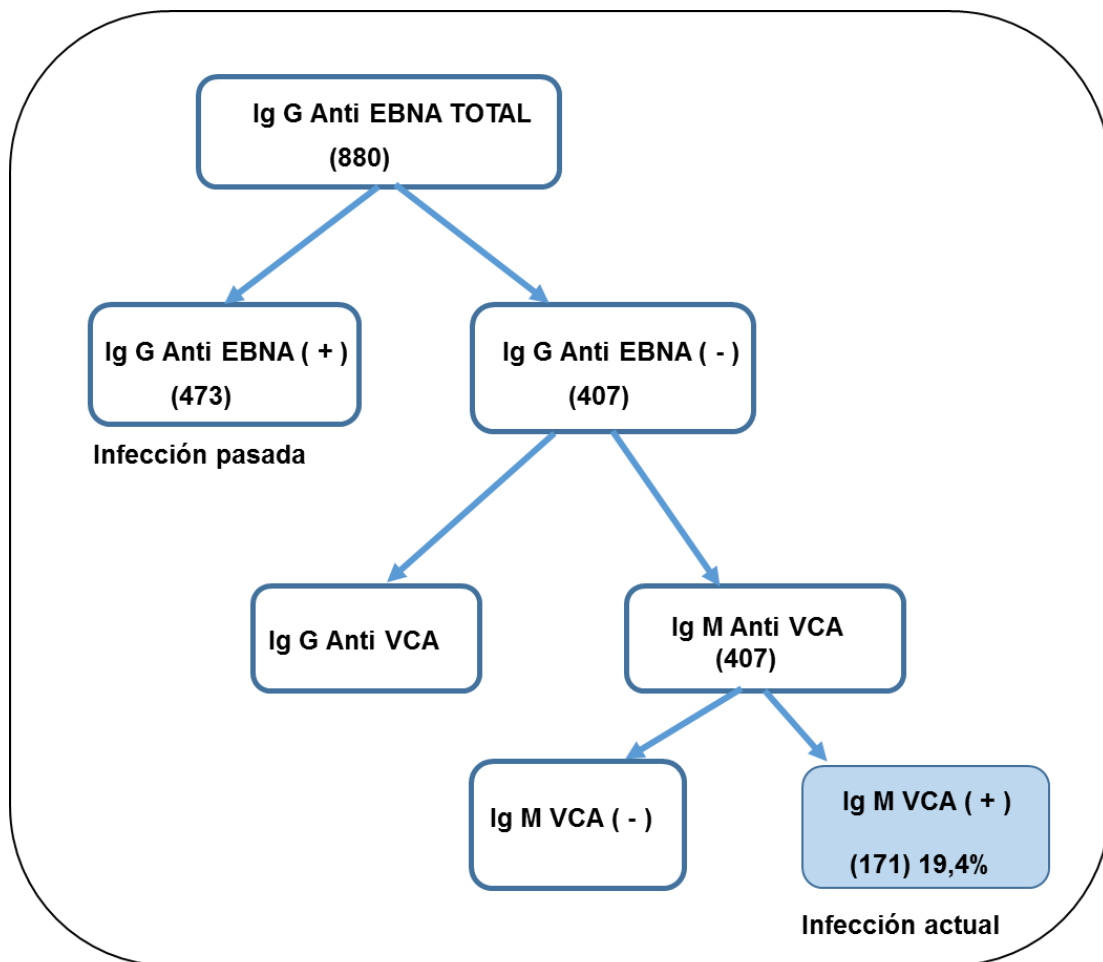


Fig.4. Pruebas diagnósticas pacientes rango 13/18 años realizadas en el laboratorio del HURH de Valladolid

4.5. Prevalencia de IgM anti-VCA + según género

De las 171 muestras analizadas de VCAM positivo, un total de 98 pacientes resultaron ser de sexo femenino y 73 de sexo masculino, siendo la incidencia más alta en los pacientes de sexo femenino con un 57 % (Fig.5).

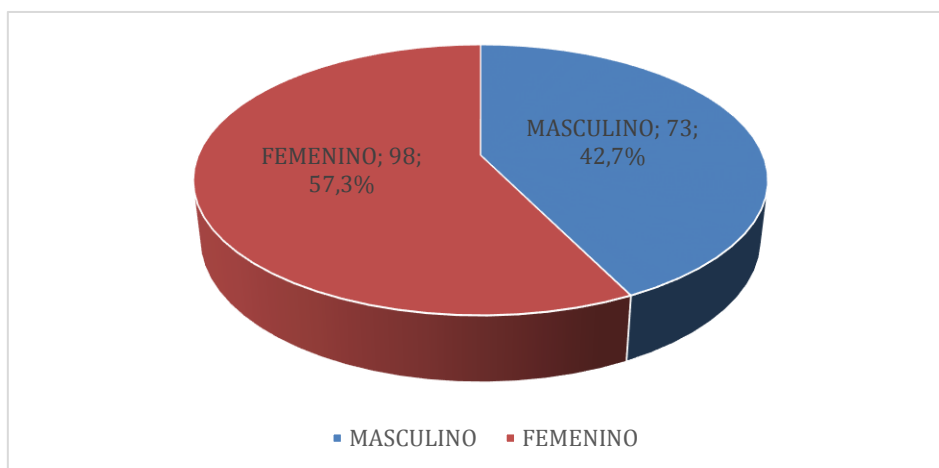


Fig.5. Positivos IgM anti VCA por género (13/18 años) en el Área Oeste de Valladolid

La muestra se ha fraccionado en diferentes grupos etarios y géneros que demostraron tener una serología de VCAM positiva durante el periodo de tiempo en el que transcurre el estudio (Tab.3.).

Tab.3. Distribución IgM anti VCA (+) por edades/género en pacientes del Área Oeste de Valladolid

EDAD	CASOS	FEMENINO	MASCULINO
13	11	9	2
14	17	10	7
15	35	21	14
16	42	25	17
17	35	15	20
18	31	18	13
TOTAL	171	98	73

4.6. Detección de IgM anti-VCA + por grupo etario

En la figura 6 se puede apreciar cómo a partir de los 14 años la incidencia se incrementa notablemente. La media y la moda que representa a la distribución son 16 años.

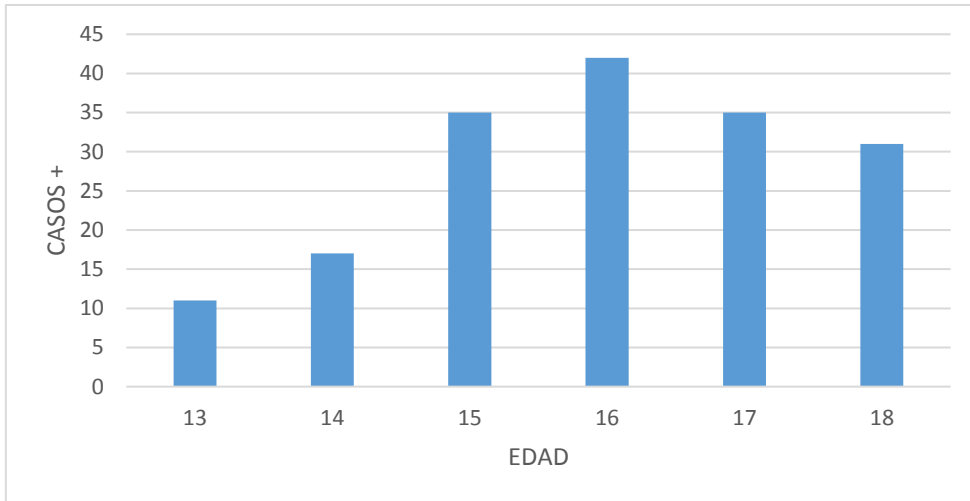


Fig.6. Distribución IgM anti VCA (+) por edades en pacientes del Área Oeste de Valladolid

4.7. Detección de IgM anti-VCA + por edad y género

Como ya hemos podido observar en resultados anteriores la prevalencia de VEB es mayor en mujeres, así mismo, la Figura 7 nos demuestra que hay mayor prevalencia en mujeres para los siguientes rangos de edad, siendo únicamente menor a los 17 años.

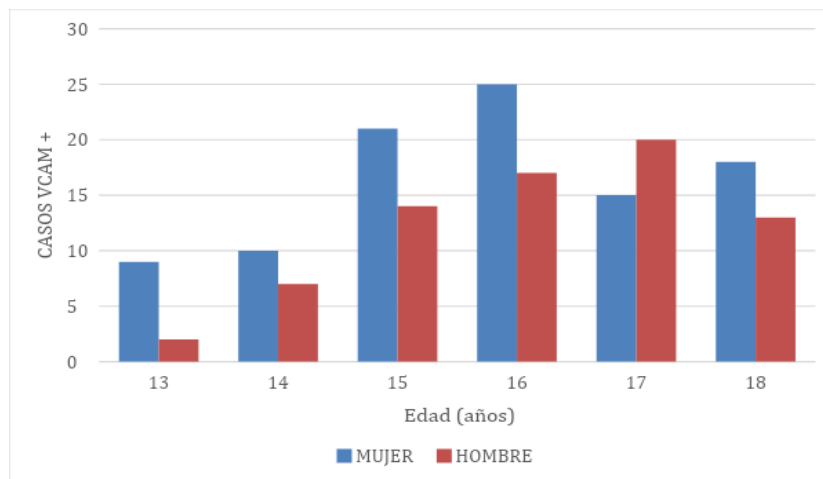


Fig.7. Distribución IgM anti VCA (+) por edades/género en pacientes del Área Oeste de Valladolid

4.8. Detección de IgM anti-VCA + por estacionalidad

En cuanto a los años en los que se realizaron las pruebas, podemos diferenciar claramente entre el año 2019 y el comienzo de la pandemia en el año 2020 con las consiguientes restricciones. En la figura 8 se puede observar el descenso de VCAM positivos a partir del año 2020, coincidiendo con el comienzo de la pandemia.

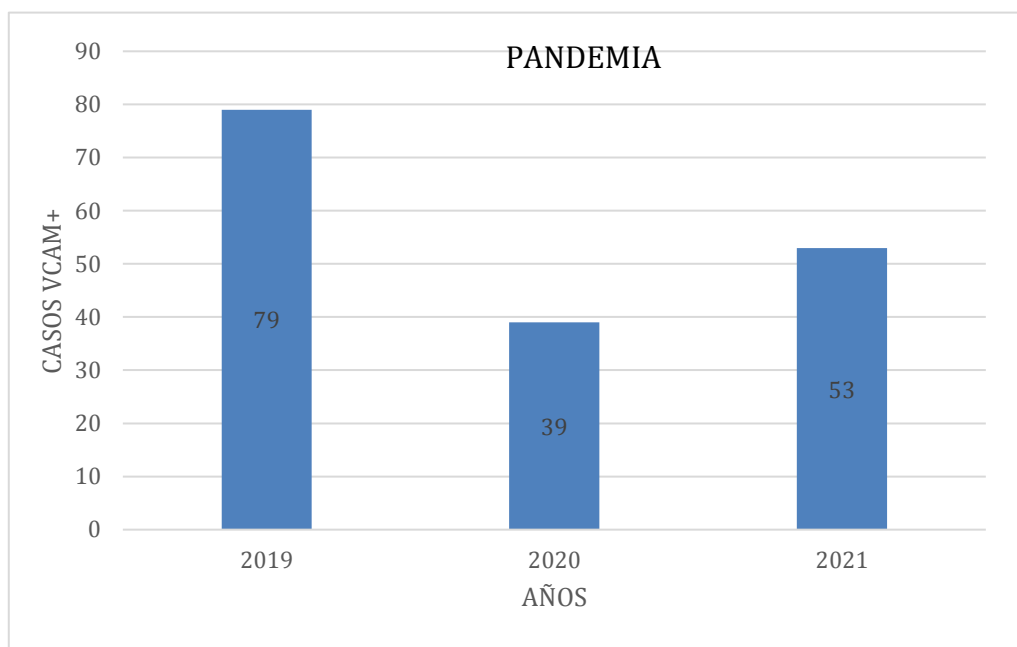


Fig.8. Distribución IgM anti VCA (+) por años en pacientes del Área Oeste de Valladolid

La figura 9 representa la prevalencia de anticuerpos VCAM positivos en los diferentes meses, durante los años en los que se realiza el estudio.

Se puede observar la ausencia de casos durante el confinamiento y la menor incidencia en los meses de primavera, con un incremento de casos a partir de agosto o septiembre.

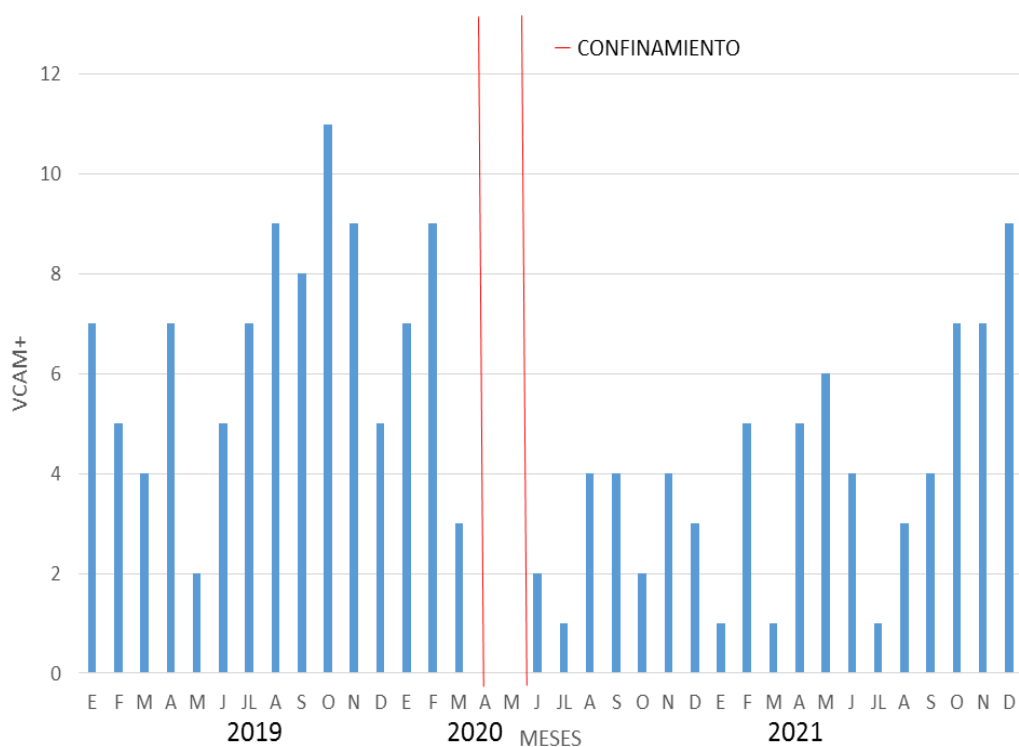


Fig.9. Distribución IgM anti VCA(+) por meses de pacientes del Área Oeste de Valladolid

4.9. Detección de IgM anti-VCA + por área geográfica

Los centros de salud de Parquesol y de Laguna de Duero son los de mayor número de positivos respecto al resto de centros de salud donde se realizaron las pruebas de detección de VEB. (Fig.10) (ANEXO VII)

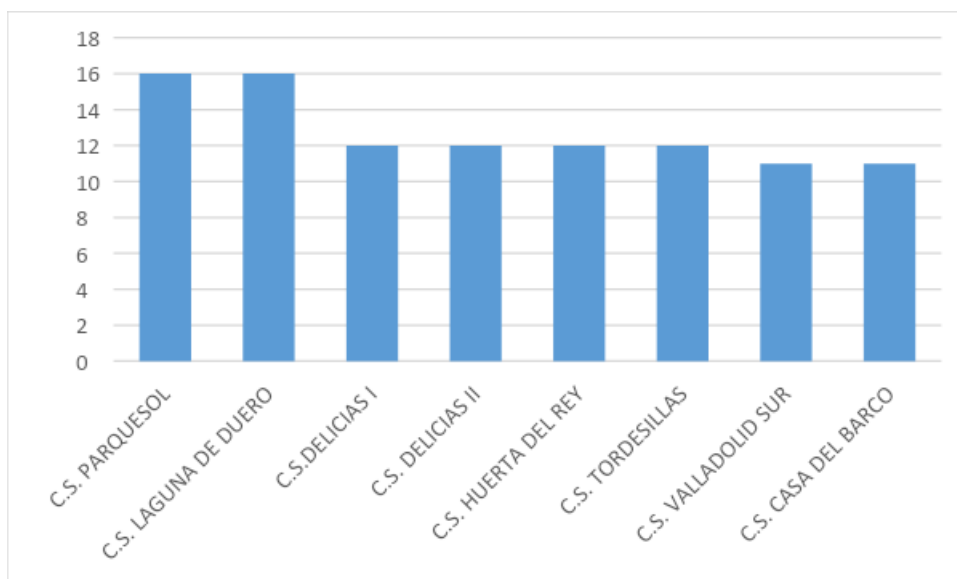


Fig.10. Distribución IgM anti VCA(+) por Centros de Salud en pacientes del Área Oeste de Valladolid

5. DISCUSIÓN

5.1. Comparación con otros estudios

Las diferentes categorías que hemos analizado, cómo la edad, el sexo, la estacionalidad, etc., han sido analizadas previamente en otros estudios, por lo que podemos contrastar nuestros datos obtenidos con la información de estos estudios.

Las edades con mayor prevalencia de VEB en nuestro estudio se ve reflejada en el grupo de 15 a 18 años siendo menor en los 13 y 14 años, lo que coincide con otros estudios analizados donde la edad media con mayor prevalencia de infectados por VEB son los pacientes de 17 años. ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾

Después de ver varios artículos en los que analizan la incidencia en el sexo masculino y en el sexo femenino, podemos sacar en claro que la incidencia del VEB no tiene relación con el sexo ya que hemos podido observar los diferentes resultados en distintos trabajos, como por el ejemplo en los estudios de MF García Díaz et al ⁽⁸⁾ o DH. Crawford et al., ⁽¹⁵⁾ donde la mayor incidencia de positivos se da en el sexo femenino, y, por el contrario, en el artículo de M. J. Carbonero Celis et al, la mayor incidencia se da en varones. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, según Macarena Pariente, et al., las mujeres serán infectadas por VEB antes que los hombres, ya que las mujeres tienden a relacionarse con varones más mayores que ellas. Por ello, la incidencia será mayor en mujeres de edades más tempranas que en hombres. ⁽¹⁶⁾ Esto, nos hace pensar que esta información puede llegar a ser cierta ya que en nuestro estudio, la incidencia es mayor en mujeres ya que el grupo etario que se analiza consta de pacientes de edades tempranas.

Según M. J. Carbonero Celis et. al., la incidencia más alta de infectados por VEB es en primavera,⁽¹⁰⁾ y según G. Merino-Coy et al., hay una mayor prevalencia durante los meses cálidos, siendo el pico en mayo ,⁽¹³⁾ mientras que en nuestra investigación la incidencia más baja es justo en primavera y uno de los meses con menos prevalencia es mayo, siendo el pico en octubre en el año 2019, y en diciembre en el 2021, lo que nos llevaría a pensar que no existe relación de la

infección con estacionalidad, aunque no se han encontrado más estudios en los que se verifique esta información.

Durante el tiempo en el que se realiza este estudio no se han encontrado más trabajos en los que analicen el diagnóstico del VEB durante los años de pandemia. Lo que podemos decir a través de los datos obtenidos, es que como era de esperar, el número de contagios ha disminuido en este periodo de tiempo ya que el contacto entre las personas estaba limitado y además la realización de pruebas se vio afectada en la salud pública en el momento de la pandemia y sobre todo en el confinamiento, donde llegamos a ver que durante esos meses no se pudo realizar ninguna prueba debido a la situación de saturación hospitalaria.

5.2. Fortalezas del estudio

Entre las fortalezas de este estudio puedo resaltar que es un estudio innovador donde se pueden comparar años normales con un periodo de pandemia (con restricciones importantes). Circunstancia esta, que no se ha dado en la época moderna del análisis de datos estadísticos.

Por otra parte, hay que considerar la consistencia de los datos y la representatividad del Área de salud Oeste de Valladolid.

5.3. Limitaciones del estudio

Es posible que durante los meses de mayor incidencia de la pandemia las limitaciones de capacidad hospitalaria afecten al número de pruebas diagnósticas realizadas. Hay que recordar que en el 2019 se realizaron 4.758 determinaciones y en el año 2020 (3.483 determinaciones) un 27 % menos. Lo que nos dificulta valorar los datos durante esos primeros meses de pandemia.

Por otro lado, la falta de otros estudios valorando la incidencia del VEB durante el periodo de pandemia no nos ha permitido comparar los datos de ellos con los obtenidos en este estudio.

5.4. Futuras líneas de investigación

Sería interesante completar el estudio con una visión prospectiva de la incidencia de casos en el rango de edad que estamos trabajando, para comprobar la incidencia después de los años de pandemia. Es decir, valorar si se produjera un incremento de casos con la llegada de la “nueva normalidad”.

6. CONCLUSIONES

1. Entre los años 2019-2021 se han realizado 8.943 determinaciones de IgG anti-EBNA en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. En el año 2020 se observa un descenso de las pruebas coincidiendo con el inicio de la pandemia y los momentos más críticos de esta, que nos llevaron a un confinamiento.
2. Del total de determinaciones Ig G anti-EBNA realizadas en pacientes entre 13 y 18 años, un 51,9% correspondía a mujeres y el 48,1%, a varones. Un 3,8 % superior en las mujeres que no parece un hecho diferencial relevante.
3. Más de la mitad de los pacientes estudiados (53,8%) mostraron resultados compatibles con infección pasada y no actual por VEB, ya que se detectaron anticuerpos Ig G anti-EBNA.
4. En 171 pacientes (19,4 %) se obtuvo un resultado compatible con infección actual o reciente por VEB, ya que se detectaron anticuerpos Ig M anti-VCA.
5. Más de la mitad de los pacientes (57,3 %) con infección actual o reciente por VEB eran mujeres, detectándose en un 42,7% de varones.
6. Los resultados obtenidos al analizar los datos de VCAM positivos nos demuestran que la incidencia crece a partir de los 15 años; lo que muestra cómo la positividad aumenta en las edades que más socializan y se relacionan los adolescentes.
7. En todos los grupos etarios hay mayor positividad en mujeres, excepto en el grupo de 17 años, donde la detección de VEB es mayor en varones. Se desconoce la causa de ello, sin embargo, la prevalencia en mujeres puede llevarnos a pensar que las mujeres en esas edades, se relacionan más que los varones.

8. En 2020, al inicio de la pandemia, hubo el menor número de positivos respecto a los 3 años que analizamos, coincidiendo también con el confinamiento donde el contacto con el resto de personas no convivientes estaba completamente restringido.
9. Teniendo en cuenta que el virus tiene un periodo de incubación de 4 a 8 semanas, un mayor número de contagios ocurren durante el verano y el comienzo de curso ya que son las épocas del año donde los adolescentes más se relacionan al conocer nuevas personas y tener más tiempo libre.
10. No encontramos ninguna característica socioeconómica que nos demuestre un mayor número de contagios en alguna de las zonas que pertenecen al área oeste de Valladolid más allá de la proporcionalidad de la población asistencial de cada zona.

7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mendoza Montero J, Rojas González A. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR [Internet]. Seimc.org. [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/ebvrev.pdf>
2. Gómez Ayala A. Mononucleosis infecciosa. Revisión y actualización [Internet]. Elsevier.es. 2009 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-mononucleosis-infecciosa-revision-actualizacion-13132075>
3. Martín Ruano J, Lázaro Ramos J. Mononucleosis infecciosa en la infancia [Internet]. Cdn.pediatriaintegral.es. 2014 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii03/01/141-152_mononucleosis_infecciosa.pdf
4. Alberto Fica C. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos [Internet]. 2003 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/262662965_Sindrome_de_mononucleosis
5. Cocho Gomez p. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN BARR [Internet]. Aepap.org. 2014 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: https://www.aepap.org/sites/default/files/diagnostico_de_mni_en_la_edad_pediitrica_final.pdf
6. Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus Medicine (Madr) 2014 Mar; 11(50): 2954–2964. Spanish. Published online 2014 Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143684/>
7. de Oña Navarro M, Gimeno Cardona C, Mendoza Montero J. Procedimientos en Microbiología Clínica: Diagnóstico de laboratorio de las

- infecciones por herpesvirus [Internet]. Seimc.org. [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientos_microbiologia/seimc-procedimientomicrobiologia8.pdf
8. García Díaz MF, Iglesias Fernández N, Menéndez Ordás RE, Pardo Vega R, García González V, Sánchez Fontecha MC. Utilidad de la serie blanca en el diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa Pediatría Atención Primaria [Internet]. Redalyc.org. 2022 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.redalyc.org/pdf/3666/366634032003.pdf>
 9. Hess RD. Routine Epstein-BarrVirus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. J Clin Microbiol 2004; 42(8): 3381-3387. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497621/>
 10. Carbonero Celis M, Torronteras Santiago R, Cintado Bueno C. Mononucleosis infecciosa: Estudio en niños hospitalizados [Internet]. Aeped.es. 1999 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/51-6-12.pdf>
 11. Vera-Izaguirre DS, Chávez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J, Méndez-Sánchez N. Mononucleosis infecciosa [Internet]. Medigraphic.com. 2003 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2003/ms032b.pdf>
 12. Gamadiel Peniche N, Martínez Martínez M, Martín Pérez N, Domínguez Berdejo S, Álvarez Navarro E, Simón Palacian N. Mononucleosis infecciosa. [Internet]. ▷ RSI - Revista Sanitaria de Investigación. 2021 [citado 12 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/mononucleosis-infecciosa/>
 13. Merino-Coy G, Gómez-Hervás J, Merino-Gálvez E. REPERCUSIÓN DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL ASISTENCIAL [Internet]. Actualidadmedica.es. 2020 [citado 16 de

- mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://actualidadmedica.es/wp-content/uploads/811/pdf/am-811-or04.pdf>
14. Hervas Angulo A, Arizcuren Domeño M, Tiberio López G, Oteiza Olaso J. Características clinicoanalíticas y complicaciones de pacientes con mononucleosis infecciosa derivados desde atención primaria a atención especializada [Internet]. Elsevier.es. 2022 [citado 16 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-caracteristicas-clinicoanaliticas-complicaciones-pacientes-con-13051601>
 15. Crawford D, Swerdlow A, Higgins C., et. al. Sexual History and Epstein-Barr Virus Infection [Internet]. Watermark.silverchair.com. 2002 [citado 16 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/jid/article/186/6/731/2191050?login=false>
 16. Pariente M, Bartolomé J, Lorente S, Crespo MD. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico [Internet]. Elsevier.es. 2006 [citado 16 de mayo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13098571>

ANEXO I. Ejemplos de informes microbiológicos

I.i Ejemplo prueba microbiológica EBNA

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA</p>	INFORME DE LABORATORIOS Analítica solicitada en H. U. Río Hortega	
Nombre: Apellidos: Fecha nacimiento: Nº Historia: Nº Seg. S.: Nº Tarj. sanitaria:	Nº petición: Doctor: Origen: Recepción: 27/12/21 Diagnóstico: Ver comentario	Cama: Finalización: 22/05/22 19:42:04

Copia de Laboratorio. Tipo de informe: Parcial

MICROBIOLOGÍA

SEROLOGÍA. *Revisado y validado por: Dra. Puente Fuertes*

Serología de Citomegalovirus

Serología de Citomegalovirus

Citomegalovirus, anticuerpos IgG	151	AU/mL	Positivo
Citomegalovirus, anticuerpos IgM			Negativo

Serología de Varicela-Zoster

Serología de Varicella


Varicela-Zoster, anticuerpos IgG			Positivo.
	Negativo	<0.9	
	Dudoso	0.9 - 1.1	
	Positivo	>1.1	
Varicela-Zoster, anticuerpos IgM			Negativo.
	Negativo	<0.9	
	Dudoso	0.9 - 1.1	
	Positivo	>1.1	

Serología de Mononucleosis infecciosa

Virus Epstein-Bar EBNA, IgG			Positivo
-----------------------------	--	--	----------

Compatible con infección pasada, no actual por el YEB

I.ii Ejemplo prueba microbiológica VCAM

		INFORME DE LABORATORIOS			
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA		Analítica solicitada en H. U. Río Hortega			
Nombre: Apellidos: Fecha nacimiento: Nº Historia: Nº Seg. S.: Nº Tarj. sanitaria:		Nº petición: Doctor: Origen:		Cama:	
		Recepción: 27/12/21 Diagnóstico: Ver comentario	Finalización: 22/05/22	19:42:04	
Copia de Laboratorio. Tipo de informe: Parcial					
MICROBIOLOGÍA					
SEROLOGÍA.		Revisado y validado por: <i>Dra. Puente Fuertes</i>			
<u>Serología de Citomegalovirus</u>					
<u>Serología de Citomegalovirus</u>					
Citomegalovirus, anticuerpos IgG	151	AU/mL	Positivo		
Citomegalovirus, anticuerpos IgM			Negativo		
<u>Serología de Varicela-Zoster</u>					
<u>Serología de Varicella</u>					
Varicela-Zoster, anticuerpos IgG	Negativo <0.9 Dudoso 0.9 - 1.1 Positivo >1.1		Positivo.		
Varicela-Zoster, anticuerpos IgM	Negativo <0.9 Dudoso 0.9 - 1.1 Positivo >1.1		Negativo.		
<u>Serología de Mononucleosis infecciosa</u>					
Virus Epstein-Bar EBNA, IgG			Positivo		
Compatible con infección pasada, no actual por el YEB					

ANEXO IV. Insert técnica EBV EBNA-1

Alinity i

EBV EBNA-1 IgG Reagent Kit

**es**

EBV EBNA-1

09P20

G83078R02

B9P203

Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en marzo de 2020.

REF 09P2022

REF 09P2032

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

■ NOMBRE

Alinity i EBV EBNA-1 IgG Reagent Kit (equipo de reactivos, denominado también EBV EBNA-1)

■ FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i EBV EBNA-1 IgG es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente al antígeno nuclear 1 del virus Epstein-Barr (EBNA-1) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i EBV EBNA-1 IgG se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa (MI), y como ayuda para determinar el estadio de la infección por el virus Epstein-Barr (VEB).

■ RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El virus Epstein-Barr (VEB), también denominado virus del herpes humano tipo 4 (VHH-4), es uno de los virus humanos más comunes. El VEB es un virus de doble cadena de DNA con membrana, linfotrópico. Pertenece a la familia herpesviridae, subfamilia gamma de los herpesvirus. La seroprevalencia en adultos mayores de 25 años es > 95 %.¹

El virus se transmite principalmente por la saliva; aunque también se ha observado transmisión por vía sexual, trasplante o hemoderivados que contenían linfocitos.^{2, 3} El VEB es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI) y también se asocia con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.

Durante el ciclo lítico, el virus se replica en los linfocitos B y en células epiteliales de las glándulas salivales y de la mucosa bucal, y se secreta en la saliva. Después de la infección primaria, el VEB permanece en los linfocitos B en estado de infección latente. Las reactivaciones son frecuentes durante la vida, aunque no constituyen datos clínicos relevantes en huéspedes inmunocompetentes.

Después de la infección primaria, el virus se secreta durante toda la vida en la saliva, de manera intermitente.

Las infecciones por VEB en niños son a menudo asintomáticas, mientras que del 35 % al 50 % se convierten en MI en adolescentes. El periodo de incubación es de 4 a 6 semanas.

El diagnóstico de la MI puede establecerse en presencia de la triada: fiebre, faringitis y linfadenopatía, junto con los resultados hematológicos. Los análisis serológicos se utilizan para la estadificación de la infección, para diferenciar la infección por el VEB de otras infecciones, p. ej. por citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, virus de la hepatitis A, VIH con síntomas clínicos similares⁴ y para determinar el estado inmunológico en donantes y receptores de trasplantes.

Para determinar el estadio de la infección, se utilizan habitualmente análisis para la detección de anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápsida (VCA, *viral capsid antigen*) del VEB, y los anticuerpos IgG frente al antígeno nuclear 1 del virus Epstein-Barr (EBNA-1).⁵

En pacientes con infecciones primarias agudas, generalmente se encuentran anticuerpos IgG e IgM anti-VCA y ausencia de anticuerpos IgG anti-EBNA-1. Por el contrario, las infecciones pasadas se caracterizan por la presencia de anticuerpos IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA-1, y la ausencia de anticuerpos IgM anti-VCA. En algunos casos, los anticuerpos IgM anti-VCA permanecen más tiempo, hasta que ya se han producido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1. La serología puede complicarse porque algunos individuos no producen anticuerpos IgM anti-VCA durante la infección primaria, y porque algunos carecen de anticuerpos IgG anti-EBNA-1 (ya sea porque no responden al EBNA-1 o porque han perdido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1 por razones como la inmunosupresión), algunas veces, años después de la infección primaria o incluso sólo meses después de ella.⁶ En estos casos es necesario el uso de más métodos diagnósticos.

Para la determinación fiable del estadio de la infección, los ensayos EBV VCA IgM, EBV VCA IgG y EBV EBNA-1 IgG se deben evaluar en paralelo, como se muestra en la tabla a continuación. Los especímenes clasificados como: infección transitoria, infección primaria aguda en estadio temprano, IgG anti-VCA aisladas, IgG anti-EBNA-1 aisladas o que muestren reactividad para IgM anti-VCA e IgG anti-EBNA-1 en ausencia de reactividad para IgG anti-VCA se consideran no resueltas y será necesario hacer un seguimiento o volverlas a analizar.

IgM anti-VCA del VEB	IgG anti-VCA del VEB	IgG anti-EBNA-1 del VEB	Puede indicar.../ recomendación de análisis
-	-	-	Seronegativo (no hay infección)
+	-	-	Infección primaria aguda en estadio temprano*
+	+	-	Infección primaria aguda
+	+	+	Infección transitoria*
-	+	+	Infección pasada
-	+	-	IgG anti-VCA aisladas*
-	-	+	IgG anti-EBNA-1 aisladas*

- no reactivo

+ reactivo

* tome y analice una nueva muestra de 1-2 semanas después de la muestra inicial

■ PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de 2 pasos para la detección cualitativa de anticuerpos IgG anti-EBNA-1 en suero y plasma humanos utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antígeno EBNA-1 y el diluyente del ensayo. Las IgG anti-EBNA-1 presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de antígeno EBNA-1. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anticuerpos anti-IgG humana marcado con acridínio para crear una mezcla de reacción y se incuban. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

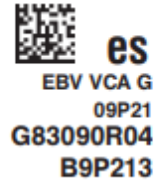
La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de IgG anti-EBNA-1 en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

1

ANEXO V. Insert técnica EBV VCA IgG

Alinity i

EBV VCA IgG Reagent Kit



Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en marzo de 2020.

REF 09P2122

REF 09P2132

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

NOMBRE

Alinity i EBV VCA IgG Reagent Kit (equipo de reactivos, denominado también EBV VCA G)

FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i EBV VCA IgG es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente al antígeno de la cápsida (VCA, *viral capsid antigen*) del virus Epstein-Barr (VEB) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i EBV VCA IgG se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa (MI) y como ayuda para determinar el estadio de la infección por el VEB.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El virus Epstein-Barr (VEB), también denominado virus del herpes humano tipo 4 (VHH-4), es uno de los virus humanos más comunes. El VEB es un virus de doble cadena de DNA con membrana, linfotrópico. Perteneciente a la familia herpesviridae, subfamilia gamma de los herpesvirus. La seroprevalencia en adultos mayores de 25 años es > 95 %.¹

El virus se transmite principalmente por la saliva; aunque también se ha observado transmisión por vía sexual, trasplante o hemoderivados que contenían linfocitos.^{2, 3} El VEB es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI) y también se asocia con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.

Durante el ciclo lítico, el virus se replica en los linfocitos B y en células epiteliales de las glándulas salivales y de la mucosa bucal, y se secreta en la saliva. Después de la infección primaria, el VEB permanece en los linfocitos B en estado de infección latente. Las reactivaciones son frecuentes durante la vida, aunque no constituyen datos clínicos relevantes en huéspedes inmunocompetentes. Después de la infección primaria, el virus se secreta durante toda la vida en la saliva, de manera intermitente.

Las infecciones por VEB en niños son a menudo asintomáticas, mientras que del 35 % al 50 % se convierten en MI en adolescentes. El periodo de incubación es de 4 a 6 semanas.

El diagnóstico de la MI puede establecerse en presencia de la tríada: fiebre, faringitis y linfadenopatía, junto con los resultados hematológicos. Los análisis serológicos se utilizan para la estadificación de la infección, para diferenciar la infección por el VEB de otras infecciones, p. ej. por citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, virus de la hepatitis A, VIH con síntomas clínicos similares⁴ y para determinar el estado inmunológico en donantes y receptores de trasplantes.

Para determinar el estadio de la infección, se utilizan habitualmente análisis para la detección de anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápsida (VCA, *viral capsid antigen*) del VEB, y los anticuerpos IgG frente al antígeno nuclear 1 del virus Epstein-Barr (EBNA-1).⁵

En pacientes con infecciones primarias agudas, generalmente se encuentran anticuerpos IgG e IgM anti-VCA y ausencia de anticuerpos IgG anti-EBNA-1. Por el contrario, las infecciones pasadas se caracterizan por la presencia de anticuerpos IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA-1, y la ausencia de anticuerpos IgM anti-VCA. En algunos casos, los anticuerpos IgM anti-VCA permanecen más tiempo,

hasta que ya se han producido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1. La serología puede complicarse porque algunos individuos no producen anticuerpos IgM anti-VCA durante la infección primaria, y porque algunos carecen de anticuerpos IgG anti-EBNA-1 (ya sea porque no responden al EBNA-1 o porque han perdido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1 por razones como la inmunosupresión), algunas veces, años después de la infección primaria o incluso sólo meses después de ella.⁶ En estos casos es necesario el uso de más métodos de diagnóstico.

Para la determinación fiable del estadio de la infección, los ensayos EBV VCA IgM, EBV VCA IgG y EBV EBNA-1 IgG se deben evaluar en paralelo, como se muestra en la tabla a continuación. Los especímenes clasificados como: infección transitoria, infección primaria aguda en estadio temprano, IgG anti-VCA aisladas, IgG anti-EBNA-1 aisladas o que muestren reactividad para IgM anti-VCA e IgG anti-EBNA-1 en ausencia de reactividad para IgG anti-VCA se consideran no resueltos y será necesario hacer un seguimiento o volverlos a analizar.

IgM anti-VCA del VEB	IgG anti-VCA del VEB	IgG anti-EBNA-1 del VEB	Puede indicar.../ recomendación de análisis
-	-	-	Seronegativo (no hay infección)
+	-	-	Infección primaria aguda en estadio temprano*
+	+	-	Infección primaria aguda
+	+	+	Infección transitoria*
-	+	+	Infección pasada
-	+	-	IgG anti-VCA aisladas*
-	-	+	IgG anti-EBNA-1 aisladas*

- no reactivo

+ reactivo

* tome y analice una nueva muestra de 1-2 semanas después de la muestra inicial

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de 2 pasos para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente al VCA del VEB en suero y plasma humanos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antígeno VCA y el diluyente del ensayo. Los anticuerpos IgG anti-VCA del VEB presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de antígeno VCA. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anticuerpos anti-IgG humana marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuban. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de IgG anti-VCA del VEB en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

La presencia o ausencia de IgG anti-VCA del VEB en la muestra se determina comparando las URL quimioluminiscentes de la reacción con las URL del punto de corte determinadas a partir de una calibración activa.

Si desea información adicional sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el Manual de operaciones de Alinity ci-series, capítulo 3.

1



ANEXO VI. Insert técnica EBV VCA IgM

Alinity i

EBV VCA IgM Reagent Kit



Consulte las modificaciones marcadas. Revisado en marzo de 2020.

REF 09P2222

REF 09P2232

Siga cuidadosamente estas instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

NOMBRE

Alinity i EBV VCA IgM Reagent Kit (equipo de reactivos, denominado también EBV VCA M)

FINALIDAD DE USO

El ensayo Alinity i EBV VCA IgM es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la detección cualitativa de anticuerpos IgM frente al antígeno de la cápside (VCA, *viral capsid antigen*) del virus Epstein-Barr (VEB) en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

El ensayo Alinity i EBV VCA IgM se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa (MI) y como ayuda para determinar el estadio de la infección por el VEB.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El virus Epstein-Barr (VEB), también denominado virus del herpes humano tipo 4 (VHH-4), es uno de los virus humanos más comunes. El VEB es un virus de doble cadena de DNA con membrana, linfotrópico. Perteneció a la familia herpesviridae, subfamilia gamma de los herpesvirus. La seroprevalencia en adultos mayores de 25 años es > 95 %.¹

El virus se transmite principalmente por la saliva; aunque también se ha observado transmisión por vía sexual, trasplante o hemoderivados que contenían linfocitos.^{2, 3} El VEB es el agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI) y también se asocia con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo.

Durante el ciclo lítico, el virus se replica en los linfocitos B y en células epiteliales de las glándulas salivales y de la mucosa bucal, y se secreta en la saliva. Después de la infección primaria, el VEB permanece en los linfocitos B en estado de infección latente. Las reactivaciones son frecuentes durante la vida, aunque no constituyen datos clínicos relevantes en huéspedes inmunocompetentes. Después de la infección primaria, el virus se secreta durante toda la vida en la saliva, de manera intermitente.

Las infecciones por VEB en niños son a menudo asintomáticas, mientras que del 35 % al 50 % se convierten en MI en adolescentes. El periodo de incubación es de 4 a 6 semanas.

El diagnóstico de la MI puede establecerse en presencia de la triada: fiebre, faringitis y linfadenopatía, junto con los resultados hematológicos. Los análisis serológicos se utilizan para la estadificación de la infección, para diferenciar la infección por el VEB de otras infecciones, p. ej. por citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, virus de la hepatitis A, VIH con síntomas clínicos similares⁴ y para determinar el estado inmunológico en donantes y receptores de trasplantes.

Para determinar el estadio de la infección, se utilizan habitualmente análisis para la detección de anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápside (VCA, *viral capsid antigen*) del VEB, y los anticuerpos IgG frente al antígeno nuclear 1 del virus Epstein-Barr (EBNA-1).⁵

En pacientes con infecciones primarias agudas, generalmente se encuentran anticuerpos IgG e IgM anti-VCA y ausencia de anticuerpos IgG anti-EBNA-1. Por el contrario, las infecciones pasadas se caracterizan por la presencia de anticuerpos IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA-1, y la ausencia de anticuerpos IgM anti-VCA. En algunos casos, los anticuerpos IgM anti-VCA permanecen más tiempo, hasta que ya se han producido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1. La serología puede complicarse porque algunos individuos no producen anticuerpos IgM anti-VCA durante la infección primaria, y porque algunos carecen de anticuerpos IgG anti-EBNA-1 (ya sea porque no responden al EBNA-1 o porque han perdido los anticuerpos IgG anti-EBNA-1 por razones como la inmunosupresión), algunas veces, años después de la infección primaria o incluso sólo meses después de ella.⁶ En estos casos es necesario el uso de más métodos diagnósticos.

Para la determinación fiable del estadio de la infección, los ensayos EBV VCA IgM, EBV VCA IgG e EBV EBNA-1 IgG se deben evaluar en paralelo, como se muestra en la tabla a continuación. Los especímenes clasificados como: infección transitoria, infección primaria aguda en estadio temprano, IgG anti-VCA aisladas, IgG anti-EBNA-1 aisladas o que muestren reactividad para IgM anti-VCA e IgG anti-EBNA-1 en ausencia de reactividad para IgG anti-VCA se consideran no resueltas y será necesario hacer un seguimiento o volverlas a analizar.

IgM anti-VCA del VEB	IgG anti-VCA del VEB	IgG anti-EBNA-1 del VEB	Puede indicar.../ recomendación de análisis
-	-	-	Seronegativo (no hay infección)
+	-	-	Infección primaria aguda en estadio temprano*
+	+	-	Infección primaria aguda
+	+	+	Infección transitoria*
-	+	+	Infección pasada
-	+	-	IgG anti-VCA aisladas*
-	-	+	IgG anti-EBNA-1 aisladas*

- no reactivo

+ reactivo

* tome y analice una nueva muestra de 1-2 semanas después de la muestra inicial

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

Este ensayo es un inmunoanálisis de 2 pasos para la detección cualitativa de anticuerpos IgM frente al VCA del VEB en suero y plasma humanos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Se combinan y se incuban la muestra diluida, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antígeno VCA y el diluyente del ensayo. Los anticuerpos IgM anti-VCA del VEB presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de antígeno VCA. Se lava la mezcla. Se añade el conjugado de anticuerpo anti-IgM humana marcado con acridinio para crear una mezcla de reacción y se incuba. Después de un ciclo de lavado, se añaden las soluciones reactivadora y activadora.

ANEXO VII. ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE

ÁREA DE SALUD DE VALLADOLID OESTE

HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL RÍO HORTEGA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL RÍO HORTEGA
RONDILLA DE SANTA TERESA, 9
47010 VALLADOLID
TLF.: 983420400 FAX: 983331566

CENTRO DE ESPECIALIDADES ARTURO EYRIES
C/ PUERTO RICO, S/N
47014 VALLADOLID
TLF.: 983478850 FAX: 983274420

ZONAS BÁSICAS DE SALUD

Z.B.S. ARTURO EYRIES

Centro de Salud:
CENTRO DE SALUD ARTURO EYRIES
C/ PUERTO RICO, S/N
47004 VALLADOLID
TLF.: 983471508 FAX: 9833221970

Hospital de Referencia:
HOSPITAL UNIV. DEL RÍO HORTEGA
RONDILLA DE SANTA TERESA, 9
47010 VALLADOLID
TLF.: 983420400 FAX: 983331566

URBANA

Número de:

Municipios 1

Localidades 1

Población TSI
19772

Avda. de Salamanca (acera izquierda) desde su cruce con la Ronda Interior Sur hasta su cruce con la calle Puente Colgante, margen derecha del río Pisuerga desde el Puente Colgante hasta el puente de la División Azul, plaza de la División Azul (acera izquierda) desde la margen izquierda del río Pisuerga hasta su cruce con calle Paseo de Zorrilla, Paseo de Zorrilla (acera derecha) desde la Plaza de la División Azul hasta su cruce con la calle Daniel del Olmo González, calle Daniel del Olmo González (acera izquierda) desde su cruce con el Paseo de Zorrilla hasta su cruce con la calle Avda. de Irún, calle Avda. de Irún desde su cruce con calle Daniel del Olmo González hasta su cruce con la Ronda Interior Sur, Ronda Interior Sur desde su cruce con la Avda. de Irún hasta su cruce con la Avda. de Salamanca.

Municipio Entidad Singular y sus nucleos

VALLADOLID

VALLADOLID

VALLADOLID



Z.B.S. CAMPO GRANDE

Centro de Salud:
CENTRO DE SALUD CASA DEL BARCO
Pº. FILIPINOS, S/N - BAJO
47007 VALLADOLID
TLF.: 983362070 FAX: 983362072

Hospital de Referencia:
HOSPITAL UNIV. DEL RÍO HORTEGA
RONDILLA DE SANTA TERESA, 9
47010 VALLADOLID
TLF.: 983420400 FAX: 983331566

URBANA

Número de:

Municipios 1

Localidades 1

Población TSI
16955

La Z.B.S. queda delimitada por:
Río Pisuerga desde el Puente Colgante hasta el Puente de Isabel la Católica, calle del Puente Colgante desde su cruce con el puente hasta el cruce con el Paseo del Arco Ladrillo incluido el número 17 -bis del Paseo del Arco de Ladrillo, continuando por la calle Recondo incluidos los números 2, 4, 6, y 8 de la calle Recondo, calle Estación del Norte, atravesando la Plaza de Colón hasta Acera de Recoletos, esta calle completa hasta Plaza de Zorrilla, continuando por el Paseo de Zorrilla hasta la calle de San Ildefonso y su unión con el Paseo de Isabel la Católica, hasta su cruce con el Puente de Isabel la Católica.

Municipio Entidad Singular y sus nucleos

VALLADOLID

VALLADOLID

VALLADOLID



Área de Salud de Valladolid Oeste

ÁREA DE SALUD DE VALLADOLID OESTE

Z.B.S. LAGUNA DE DUERO		URBANA	
Centro de Salud: CENTRO DE SALUD DE LAGUNA DE DUERO AVDA. DE LA LAGUNA, 1 47140 LAGUNA DE DUERO TLF.: 983543193 FAX: 983540720		Hospital de Referencia: HOSPITAL UNIV. DEL RÍO HORTEGA RONDILLA DE SANTA TERESA, 9 47010 VALLADOLID TLF.: 983420400 FAX: 983331566	
		Número de:	
		Municipios	3
		Localidades	15
		Población TSI	24519

Municipio	Entidad Singular y sus nucleos
BOECILLO	BOECILLO BARCO DE LOS FRAILES (EL) BODEGAS (LAS) BOECILLO CAMPING CARRETERA LAS MARICAS MIRALALBA PARQUE TECNOLÓGICO DE BOECILLO PINAR DEL PEREGRINO URBANIZACION PAGO DE LA BARCA VEGAMERINA
LAGUNA DE DUERO	LAGUNA DE DUERO CORALA (LA) HIBRIDOS AMERICANOS LAGUNA DE DUERO PINAR (EL)
VIANA DE CEGA	VIANA DE CEGA VIANA DE CEGA

Z.B.S. PARQUESOL		URBANA	
Centro de Salud: CENTRO DE SALUD PARQUESOL C/ CIUDAD DE LA HABANA, 17 47014 VALLADOLID TLF.: 983380002 FAX: 983379957		Hospital de Referencia: HOSPITAL UNIV. DEL RÍO HORTEGA RONDILLA DE SANTA TERESA, 9 47010 VALLADOLID TLF.: 983420400 FAX: 983331566	
		Número de:	
		Municipios	1
		Localidades	1
		Población TSI	27325

En Valladolid capital, delimitada por las siguientes calles y accidentes geográficos:
Avda. del Puente Colgante hasta su cruce con la Ctra. De Salamanca, hasta el límite del término municipal.
Ctra. de Salamanca (acera derecha) desde su cruce con la Avda. de Puente Colgante, hasta el final del término municipal.

Municipio	Entidad Singular y sus nucleos
VALLADOLID	VALLADOLID VALLADOLID

Z.B.S. VALLADOLID SUR		URBANA	
Centro de Salud: CENTRO DE SALUD PARQUE ALAMEDA - COVAR AVDA. DE CASTILLA Y LEÓN, 137 47008 VALLADOLID TLF.: 983479704 FAX: 983220409		Hospital de Referencia: HOSPITAL UNIV. DEL RÍO HORTEGA RONDILLA DE SANTA TERESA, 9 47010 VALLADOLID TLF.: 983420400 FAX: 983331566	
		Número de:	
		Municipios	1
		Localidades	5
		Población TSI	17236

Avda. de Salamanca desde el límite del término municipal hasta su cruce con la Ronda Interior Sur, Ronda Interior Sur desde su cruce con la Avda. Salamanca hasta su cruce con las vías del ferrocarril, vías del ferrocarril hasta el límite del término municipal.

