

Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico

Macarena Pariente, Joaquín Bartolomé, Santiago Lorente y María Dolores Crespo

Laboratorio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España.

INTRODUCCIÓN. El objetivo de este trabajo fue estudiar la distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

MÉTODOS. Se estudiaron retrospectivamente las determinaciones de anticuerpos específicos frente al VEB realizadas en nuestro hospital entre 2003 y 2004.

RESULTADOS. La distribución por edad de las infecciones agudas fue bimodal, con un pico entre los 2 y 4 años y otro entre los 14 y 18 años de edad. En pacientes entre 21 y 30 años de edad, la proporción de sujetos seronegativos fue mayor en varones que en mujeres. La seroprevalencia en pacientes mayores de 30 años de edad fue del 99%.

CONCLUSIONES. La mayoría de las primoinfecciones por el VEB ocurrieron en la primera infancia o la adolescencia. El aumento en seroprevalencia fue más precoz en mujeres que en varones. La seroprevalencia en pacientes adultos fue muy elevada.

Palabras clave: Infecciones por el virus de Epstein-Barr. Anticuerpos. Estudios seroepidemiológicos.

Age distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus infection: review of results from a diagnostic laboratory

INTRODUCTION. The objective of this study was to examine the distribution of serological profiles of Epstein-Barr virus (EBV) infection according to age.

METHODS. We retrospectively review EBV specific antibody determinations performed at our hospital between 2003 and 2004.

RESULTS. The distribution of acute EBV infection by age showed a bimodal pattern, with peaks at the age of 2-4 years and 14-18 years. Among the 21-30 year-old age group, there was a higher percentage of seronegative men than women. Seroprevalence in patients aged 31 years or more was 99%.

CONCLUSIONS. Most primary EBV infections occur in early childhood or adolescence. The increase in seroprevalence takes place at an earlier age in females than in males. EBV seroprevalence in adult patients is very high.

Key words: Epstein-Barr virus infections. Antibodies. Seroepidemiological studies.

Introducción

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un miembro de la familia *Herpesviridae* (género *gammaherpesvirus*) que se transmite por contacto con secreciones orales y establece una infección latente persistente¹. La infección primaria por el VEB puede ser asintomática o causar una mononucleosis infecciosa, un síndrome caracterizado por la presencia de fiebre, adenitis y faringitis¹. Además, hay firmes indicios de que el VEB está implicado en la etiología de algunas neoplasias, como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante¹. La infección primaria es a menudo subclínica en la infancia. Sin embargo, en la adolescencia o en la edad adulta la primoinfección causa con mayor frecuencia una mononucleosis infecciosa¹. Padecer una mononucleosis infecciosa por el VEB se asocia a un riesgo incrementado de sufrir un linfoma de Hodgkin VEB-positivo en adultos jóvenes². La edad de adquisición de la infección, además de tener importantes implicaciones clínicas, varía de unas poblaciones a otras y depende en parte de factores sociales³. La seroprevalencia y las edades en que se producen las infecciones por el VEB en la población española han sido poco estudiadas⁴⁻⁶. Por ello, y con objeto de contribuir al conocimiento de la epidemiología de la infección por el VEB en nuestro medio, hemos estudiado la distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el VEB.

Métodos

Se estudiaron retrospectivamente los resultados de las determinaciones de anticuerpos específicos frente al VEB realizadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario de Albacete entre enero de 2003 y diciembre de 2004. Este laboratorio realiza la serología del VEB para todos los centros sanitarios públicos de su área, incluidos los centros de atención primaria. Se incluyó en el estudio a los pacientes a los que se les solicitó la determinación de anticuerpos específicos frente al VEB. Se excluyó a los pacientes cuya edad no constaba en la base de datos del laboratorio. También se ex-

Correspondencia: Dr. J. Bartolomé-Álvarez.
Laboratorio de Microbiología. Hospital General Universitario de Albacete.
Hermanos Falcó, 37. 02006 Albacete. España.
Correo electrónico: jbartolome@sescam.jccm.es

Manuscrito recibido el 1-2-2006; aceptado el 28-8-2006.

cluyó del estudio a los pacientes menores de un año de edad, por poder ser atribuibles sus IgG a los anticuerpos maternos. Se revisaron los resultados de los siguientes marcadores de infección por el VEB: IgG e IgM frente al antígeno p18 de la cápsida (VCA) e IgG frente al antígeno nuclear (EBNA-1), determinados mediante ELISA (ETI-VCA-G, ETI-EBV-M reverse y ETI-EBNA-G; DiaSorin, Saluggia, Italia). Se realizó la determinación de los tres marcadores a todos los pacientes. Se clasificó a los pacientes, en función del patrón serológico que presentaban, de la siguiente forma: a) infección aguda: EBNA-IgG negativo, VCA-IgG positivo o negativo y VCA-IgM positivo; b) susceptibles: EBNA-IgG negativo, VCA-IgG negativo y VCA-IgM negativo; c) infección pasada: EBNA-IgG positivo, VCA-IgG positivo y VCA-IgM negativo; d) patrones indeterminados: EBNA-IgG negativo, VCA-IgG positivo y VCA-IgM negativo, o EBNA-IgG positivo, VCA-IgG positivo y VCA-IgM positivo; e) patrón anómalo: EBNA-IgG positivo, VCA-IgG negativo y VCA-IgM negativo. Los pacientes con un patrón anómalo se excluyeron del análisis por ser un patrón no interpretable.

Para determinar el porcentaje de seropositivos se excluyó a los pacientes con infección aguda, porque se asumió que fueron estudiados por padecer una infección primaria sintomática por el VEB. Puesto que los patrones indeterminados pueden corresponder a una infección pasada o a una infección aguda, se calcularon dos valores de seroprevalencia para cada grupo de edad: a) un límite inferior de seroprevalencia (LI), asumiendo que todos los casos con patrón indeterminado correspondían a una infección aguda (y por tanto excluyéndolos del cálculo) y b) un límite superior de seroprevalencia (LS), asumiendo que todos los casos con patrón indeterminado correspondían a una infección pasada. Dichos límites se calcularon de la siguiente manera:

$$LI = (n^{\circ} \text{ de casos con infección pasada} / [n^{\circ} \text{ de susceptibles} + n^{\circ} \text{ de casos con infección pasada}]) \times 100.$$

$$LS = [(n^{\circ} \text{ de casos con infección pasada} + n^{\circ} \text{ de patrones indeterminados}) / (n^{\circ} \text{ de susceptibles} + n^{\circ} \text{ de casos con infección pasada} + n^{\circ} \text{ de patrones indeterminados})] \times 100.$$

Para comparar proporciones se usó la prueba de la chi cuadrado (χ^2) con la corrección de Yates y se calculó la *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 3.299 pacientes, de los cuales 1.768 eran varones y 1.531 mujeres. La distribución de los pacientes en función de los patrones sero-

lógicos que presentaron fue: 202 con infección aguda, 387 susceptibles, 2.188 con infección pasada, 473 con patrones indeterminados y 49 con patrón anómalo.

En 175 de los 473 casos con patrones indeterminados se realizó la prueba de anticuerpos heterófilos, con resultado negativo en todos ellos.

Treinta y cuatro de los 202 pacientes con infección aguda tuvieron VCA-IgM positivo y VCA-IgG negativo. Diez de los 34 tuvieron una prueba de anticuerpos heterófilos con resultado positivo y/o mostraron una seroconversión en VCA-IgG en un suero posterior. En 15 de los 24 pacientes restantes se demostró la presencia de linfocitos atípicos en una extensión de sangre periférica. En 21 de los 34 pacientes se realizó la determinación de IgM anticito-megalovirus, con resultado negativo en todos los casos.

La distribución del número de infecciones agudas en función de la edad fue bimodal, con un pico en la primera infancia y otro en la adolescencia o comienzo de la edad adulta (fig. 1). El mayor número de infecciones agudas en estos períodos se observó entre los 2 y 4 años (25 casos, 12% del total) y entre los 14 y 18 años de edad (76 casos, 38% del total). En mujeres el mayor número de infecciones agudas se observó en el grupo de edad de 11-15 años, mientras que en varones se observó en el de 16-20 años.

El porcentaje de seropositivos aumentó con la edad, alcanzando el 95% en el grupo de edad de 21-25 años y el 99% en el grupo de 31-35 años (fig. 1). Los mayores aumentos en seroprevalencia se observaron de 1-5 a 6-10 años y de 11-15 a 16-20 años de edad (fig. 1). Las mujeres alcanzaron una seroprevalencia superior al 95% a una edad más temprana que los varones. En el grupo de edad de 21-30 años la proporción de susceptibles fue mayor en varones que en mujeres: 14 de 186 varones eran susceptibles frente a 2 de 187 mujeres (OR: 7,53; IC 95%: 1,68-68,9; $p = 0,0048$; fig. 2).

Discusión

La distribución por edad de las infecciones agudas y del porcentaje de seropositivos sugiere que, en nuestro me-

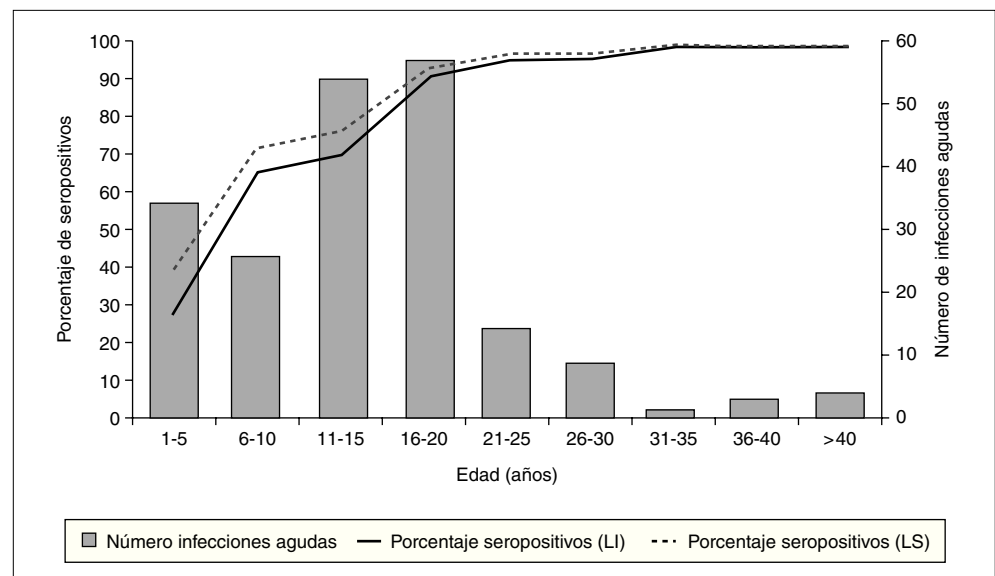


Figura 1. Distribución por edad de las infecciones agudas y del porcentaje de pacientes seropositivos.

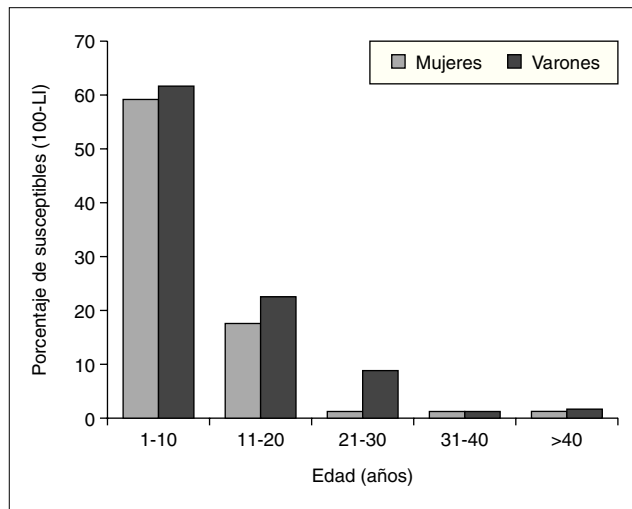


Figura 2. Porcentaje de pacientes susceptibles en función de la edad y el sexo.

dio, la mayoría de las primoinfecciones ocurren en dos períodos de la vida: la primera infancia y la adolescencia o el comienzo de la edad adulta. Este patrón de transmisión es similar al descrito en Inglaterra y Gales⁷, y difiere del que se observa en países subdesarrollados, en los que la transmisión de la infección durante la infancia es mucho más frecuente³. El único estudio español sobre incidencia de infección aguda por el VEB que hemos encontrado, realizado a finales de los años 1980 en Cádiz⁵, encontró también una distribución bimodal de las infecciones agudas, con un pico en la infancia y otro en la juventud. Sin embargo, en ese estudio los picos de incidencia estaban en los 6-10 años y los 16-25 años de edad⁵, unas edades algo superiores a lo que hallamos en nuestro trabajo. El significado de esta diferencia es difícil de evaluar, dada la ausencia de otros estudios similares en España, y desconocemos si se debe a diferencias entre las poblaciones estudiadas, a un cambio en el patrón de transmisión del VEB en los 15 años que separan ambos estudios o a otras causas.

En nuestro trabajo la seroprevalencia en pacientes adultos fue muy elevada, superior al 95%. Un estudio realizado en Madrid a finales de los años 1980 encontró una seroprevalencia del 86% en individuos mayores de 20 años⁴. No hemos encontrado ningún otro estudio español con el que comparar nuestros resultados. No obstante, la seroprevalencia que hemos encontrado en pacientes adultos es consistente con lo descrito en la población adulta de otros países desarrollados⁸.

El aumento más precoz de la seroprevalencia en mujeres se ha descrito también en otros estudios^{7,9} y, aunque se desconoce su causa, se ha sugerido que podría deberse a que las mujeres tienden a tener relaciones sexuales con varones mayores que ellas y, por lo tanto, más frecuentemente seropositivos⁹.

Debido a que los sujetos de nuestro estudio fueron los pacientes a los que se les solicitó la determinación de anticuerpos frente al VEB, nuestro trabajo no es un estudio de seroprevalencia poblacional en sentido estricto. Por lo tanto, los valores de seroprevalencia hallados en nuestro estudio no son directamente extrapolables a la población general. Esto es especialmente cierto para los grupos de edad de menos de 20 años, en los que son más frecuentes las primoinfecciones por el VEB. No obstante, la elevada seroprevalencia que encontramos en pacientes mayores de 20 años (edades en las que las primoinfecciones son relativamente poco frecuentes) y su aumento más precoz en mujeres son hallazgos difícilmente explicables por un sesgo de selección.

Dada la importancia sanitaria del VEB, la posible variación en el tiempo de su patrón de transmisión indica la conveniencia de realizar un seguimiento de la epidemiología de esta infección.

Bibliografía

1. Cohen JI. Epstein Barr virus infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481-92.
2. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1324-32.
3. Schooley RT. Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*, 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 1954-71.
4. Cour MI, Giménez A, Martínez JA, González-Cuadrado S, González-Gómez C, Martín CF, et al. Prevalencia del virus de Epstein-Barr en diferentes poblaciones de la zona centro. *An Med Interna.* 1991;8:529-32.
5. Castaño MA, Gacia-Martos P, Díaz J, González ML, Fernández C, Agudo E. Infección por virus Epstein-Barr en la población de Cádiz. *Rev Diag Biol.* 1991;40:110-3.
6. Martínez JA, Gimeno C, González A, Gascuña M, Calvo MJ, Caballero LL. Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos en población adolescente de la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:151-8.
7. Morris MC, Edmunds WJ, Hesketh LM, Vyse AJ, Miller E, Morgan-Capner P, et al. Sero-epidemiological patterns of Epstein-Barr and Herpes Simplex (HSV-1 and HSV-2) viruses in England and Wales. *J Med Virol.* 2002;67:522-7.
8. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: Still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3381-7.
9. Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, McAulay K, Harrison N, Williams H, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 2002;186:731-6.