



## Revisión

**Virus de Epstein-Barr y su relación con la estomatología pediátrica.  
Una revisión narrativa**

*Epstein-Barr virus and its relationship with pediatric stomatology.  
A narrative review*

Rubén Alejandro Rincón-Amador<sup>1</sup> y Rodolfo Fragoso-Ríos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alumno de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES-Zaragoza, UNAM

<sup>2</sup> Jefe del servicio de Estomatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## RESUMEN

**Introducción.** El Virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia *Herpesviridae* y se clasifica como herpesvirus humano 4 (HHV-4). La prevalencia estimada a nivel mundial de infección por VEB rebasa el 95%. La mononucleosis infecciosa (MI), es una enfermedad sistémica producida en el 90% de ocasiones por el virus de VEB y que infecta al 95% de la población. Además, existe evidencia de que el VEB es un factor de riesgo para numerosas enfermedades inflamatorias orales como liquen plano oral (LPO), enfermedad periodontal y síndrome de Sjögren. La actualización del personal en este ámbito es fundamental para asegurar que las medidas se lleven a cabo correctamente. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre el VEB y su relación con la estomatología pediátrica. **Desarrollo.** Se identificaron aquellos artículos que estudiaron las generalidades del VEB y de la MI en pacientes pediátricos a través de una revisión exhaustiva de la literatura. Se incluyeron artículos de investigación y revisión para la evaluación de esta relación. **Conclusión.** Debido a que la infección por VEB tiene una alta prevalencia, el estomatólogo general y pediatra deben tener conocimiento suficiente de los signos y síntomas de MI que se puedan presentar en la consulta debido a una infección sintomática por este virus, de esta manera podrá realizar un diagnóstico de la salud general del paciente y brindar una atención dental adecuada.

**Palabras clave:** Herpesvirus humano 4, Mononucleosis, infecciones pediátricas.

## ABSTRACT

**Introduction.** Epstein-Barr Virus (EBV) is a member of the Herpesviridae family and is classified as human herpesvirus 4 (HHV-4). Its worldwide estimated prevalence of infection exceeds 95%. Infectious mononucleosis (IM) is a systemic disease caused 90% of times by EBV and infects 95% of the population. In addition, there is evidence that EBV is a risk factor for numerous oral inflammatory diseases such as Oral Lichen Planus (OPL), periodontal disease, and Sjogren's syndrome. Updating of medical personnel in this area is essential to ensure that measures are carried out correctly. **Aim.** To present the state of the art of knowledge about Epstein Barr Virus and its relationship with pediatric stomatology. **Narrative.** Articles related to the generalities of Epstein Barr Virus and Infectious Mononucleosis in pediatric patients were identified through an exhaustive review of the literature. Research and review articles were included for the evaluation of this relationship. **Conclusion.** Because EBV infection has a high prevalence, stomatologists and pediatricians should have sufficient knowledge of IM signs and symptoms that may occur at the doctor visit due to a symptomatic infection by this virus. Thus, they will be able to make a diagnosis of the patient's overall health and provide adequate dental care.

**Keywords:** Human herpesvirus 4, Mononucleosis, Pediatric infections

**Correspondencia:** Rubén Alejandro Rincón-Amador

E.mail: rubenalejandrincon22@gmail.com

Artículo recibido: 14 de enero de 2021

Artículo aceptado: 5 de marzo de 2021

Rincón-Amador RA y Fragoso-Ríos R. Virus de Epstein-Barr y su relación con la estomatología pediátrica. Una revisión narrativa. *CyRS*. 2021; 3(1):60-73  
DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2021.3.1.7>

## INTRODUCCIÓN

El Virus de Epstein Barr (VEP) se presenta con una alta prevalencia a nivel mundial y su infección cursa en la mayoría de las veces, con un cuadro clínico asintomático. Sin embargo, en pacientes con un sistema inmunológico comprometido es posible desarrollar mononucleosis infecciosa (MI). Debido a que la MI se presenta principalmente en las dos primeras décadas de vida, el conocimiento de las diferentes manifestaciones clínicas de esta enfermedad brinda al odontopediatra consideraciones para el tratamiento y manejo de pacientes infectados por el VEB. En la consulta odontopediátrica se pueden considerar signos característicos recurrentes de la MI en los pacientes infectados por VEB, tales como: petequias, presencia de ganglios inflamados, fiebre, faringitis y gingivitis.<sup>1,2</sup> El estomatólogo odontopediatra deberá considerar el manejo del paciente como potencialmente infeccioso en todo momento y adoptar las adecuadas medidas de seguridad para tratamiento.

Por tal motivo, el presente artículo pretende realizar una descripción detallada de las generalidades del Virus de Epstein Barr y de la mononucleosis infecciosa en pacientes pediátricos, con el objetivo de integrar los aspectos más significativos de esta patología y relacionarlos con la estomatología pediátrica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Los grupos etarios en los que se presenta comúnmente este virus corresponden a las dos primeras décadas de la vida.<sup>3</sup> En países en vías de desarrollo y zonas rurales, la mayoría de los niños han adquirido la infección por VEB entre los 3 y los 6 años. En cambio, en zonas urbanas y en países desarrollados, la infección primaria ocurre en edades más tardías, debido a que cuentan con mejores condiciones de sanidad.<sup>4-6</sup>

No obstante, la prevalencia estimada a nivel mundial de infección por VEB sobrepasa el 95%.<sup>7</sup> En población mexicana, se desconoce la incidencia precisa de mononucleosis infecciosa, sin embargo, se debe considerar el diagnóstico sindrómico de la enfermedad (Cuadro 1).<sup>8</sup>

## ETIOPATOGENIA

El virus de Epstein-Barr (VEB) fue reportado por primera vez en 1964 por los científicos británicos Epstein, Barr y Achong, mediante microscopía electrónica, en células de tejido cultivadas con linfoma de Burkitt, lo cual impulsó a continuar su estudio hasta descubrir el ADN del virus en tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo.<sup>9</sup> Diez años más tarde, se observó que el VEB estaba asociado con linfomas no Hodgkinianos y con la leucoplasia vellosa oral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>10,11</sup>

El VEB pertenece a la familia Herpesviridae y se clasifica como herpesvirus humano 4 (HVH-4). Se trata de un virus con cápside icosaédrica que contiene ADN bicatenario lineal en su interior, con una longitud de 184 kilobases. Varias de las proteínas codificadas por su genoma son factores de virulencia, como las glicoproteínas B, H y L. El virus presenta cierta predilección por los linfocitos B y las células del epitelio bucal.<sup>4,12</sup> El VEB tiene la capacidad de infectar al huésped sin causar enfermedad, generando una infección primaria asintomática que se mantiene en un periodo de latencia, hasta que puede verse activado por otro virus o bien, cuando se den las condiciones ideales para su manifestación.<sup>3,4, 13</sup>

La infección por VEB ocurre con mayor frecuencia durante la infancia, siendo las secreciones orales el principal medio de contagio; en este caso, la enfermedad comúnmente suele ser asintomática o presentar síntomas inespecíficos, lo cual dificulta su diagnóstico. Sin embargo, en ocasiones puede retrasarse su contagio hasta la adolescencia, manifestándose como MI.<sup>3</sup>

Desde hace más de cuarenta años se sabe que el ADN de este virus tiene la capacidad de codificar 100 proteínas virales y su mecanismo de acción se da a partir de que ingresa al cuerpo humano a través de la mucosa del anillo de Waldeyer, el cual está conformado por las amígdalas, las adenoides y otros tejidos linfoides, in-



**Cuadro 1. Estudios sobre evidencia del virus de Epstein-Barr.**

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Hallazgos
Sand <i>et al.</i> (2002) <sup>43</sup>	Determinar la prevalencia y factores de riesgo para VEB en carcinoma oral de células escamosas (COCE) y liquen plano oral (LPO).	52 pacientes ( 33 Hombres y 19 mujeres); edad media, 62,7 ± 15,5 años.	La prevalencia del VEB en mucosa oral clínicamente sana fue del 7.3%, está presente en enfermedades orales como COCE y LPO. No se encontró VEB en 30 lenguas normales, El VEB infecta fácilmente las células del carcinoma de células escamosas, existe en las células cancerosas como pasajero.
Pariante <i>et al.</i> (2007) <sup>10</sup>	Determinar la prevalencia de VEB por edad y patrones serológicos de infección.	3.299 pacientes (1.768 hombres y 1.531 mujeres), de 2 a 20 años.	<p>La prevalencia del VEB en el número de infecciones agudas en función de la edad fue bimodal, con un pico en la primera infancia y otro en la adolescencia. 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 presentó en el grupo de edad de 11-15 años, mientras que en varones se observó en el de 16-20 años.</p> <p>La posible variación en el tiempo de su patrón de transmisión indica la conveniencia de realizar un seguimiento de la epidemiología de esta infección.</p>
Hjalgrim <i>et al.</i> (2007) <sup>44</sup>	Determinar la relación entre Linfoma de Hoodking (LH) y mononucleosis infecciosa (MI) por infección con VEB.	586 pacientes de 18 a 74 años. Diagnosticados con linfoma de Hodgkin.	La MI está asociada con un mayor riesgo de desarrollar LH en general, es en proporción notablemente alta (18%) de los controles más jóvenes informaron antecedentes de MI. El VEB se mostró con más frecuencia en tumores en pacientes masculinos que en mujeres (P <0.001) y fue más prevalente a medida que aumentaba la edad. Encontraron poca evidencia de que alguno de estos factores de infección VEB se estuviera asociado con el riesgo de LH.
Lorenzetti <i>et al.</i> (2012) <sup>33</sup>	<p>Determinar la influencia del VEB en la patogénesis de diferentes procesos neoplásicos y linfomas de niños con mononucleosis infecciosa (MI) durante la infección primaria y su convalecencia.</p> <p>Pediátricos relacionados con el VEB.</p>	35 pacientes pediátricos. Quince tenían IM, tenían una mediana de edad de 4 años (rango, 1 a 17 años) y el 47% eran hombres. Veinte pacientes tenían linfomas positivos para VEB (14 Hodgkin [LH] y 6 no Hodgkin [LHN]), tenían una mediana de edad de 7 años (rango, 3 a 18 años) y eran 70% varones.	La MI está asociada con el VEB en entidades benignas y malignas. Estas, difieren significativamente de las descritas en portadores sanos, llevaron a sugerir la existencia de determinadas variantes que están estrechamente relacionadas con el desarrollo de patologías positivas al VEB en niños y son no solo relacionado con los tumores, demostrado que las personas con antecedentes de MI tienen un riesgo 3 veces mayor de (LH) (VEB) positivo.

**Cuadro 1. Estudios sobre evidencia del virus de Epstein-Barr.**

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Hallazgos
González et al. (2012) <sup>17</sup>	Describir las características clínicas y de laboratorio de la infección por el virus de Epstein-Barr en niños mexicanos con mononucleosis infecciosa.	163 pacientes infantes de 2 meses a 17 años con diagnóstico clínico y serológico de IM por el VEB desde noviembre de 1970 hasta julio de 2011 en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México.	Los signos clínicos más frecuentes fueron linfadenopatía (89.5%), fiebre (79.7%), dolor corporal general (69.3%), faringitis (55.2%), hepatomegalia (47.2%). Los hallazgos de laboratorio fueron linfocitosis (41.7%), linfocitos atípicos (24.5%) y aumento de las transaminasas (30.9%). El grupo de edad más afectado fueron niños en edad preescolar, las complicaciones más frecuentes fueron la anemia y la trombocitopenia en el 7.3% de los casos. MI apareció en edades más tempranas en comparación con lo reportado en los países industrializados.
García et al. (2013) <sup>7</sup>	Identificar los hallazgos de la exploración física y de un análisis básico en capacidad para diagnosticar la mononucleosis Infecciosa incluso antes de su tipificación serológica definitiva.	El estudio consistió en recolectar de forma longitudinal y retrospectiva los datos de pacientes que acudieron a los servicios de urgencias de un hospital asistencia primaria en agosto de 2005 y agosto de 2012, con valoración retrospectiva en siete años a pacientes que consultaron por dolor de garganta o amigdalitis.	La prevalencia de MI fue del 25.5% (113/442) secundaria a infección por el VEB, en 51 casos se identificó acertadamente la enfermedad y en 225 se descartó la misma, la asociación clínica y serología frente al VEB, mostró cinco casos con MI clasificados como falsos negativos. Se concluyó que la cronobiología de la infección permite establecer un protocolo clínico-analítico altamente fiable en la identificación del cuadro de la MI.
Acharya et al. (2014) <sup>45</sup>	Identificar la Prevalencia de infección por VEB asociado al Carcinoma oral de células escamosas (OSCC).	En un estudio de casos y controles; se residió en 91 pacientes adultos de 20 a 70 años con diagnóstico de cáncer oral confirmados por histopatología.	La prevalencia de VEB en los casos de OSCC fue significativamente mayor que los controles, con un 58.2% y un 59.6%, respectivamente, edad media de 62.7 años en OSCC casos y 62.0 en controles. En cuanto a los principales factores de riesgo para OSCC, fueron tabaquismo y consumo de alcohol, en un total de 185 muestras del exfoliado oral celular, 58 muestras dieron positivo para el ADN del VEB, lo que sugiere al VEB como un factor de riesgo potencial de OSCC. Se concluyó que el VEB no es el único factor de riesgo para OSCC.
Atdani et al. (2015) <sup>18</sup>	Analizar la relación de los infectados por VEB y el desarrollo de artritis reumatoide (AR) y liquen plano oral (LPO).	En un estudio de casos y controles; Se reclutaron 25 pacientes diagnosticados con AR y LPO del grupo de edad en el rango de 30 a 50 años del Departamento de Reumatología del Departamento de Patología Oral y	De los 25 casos de LPO analizados, cuatro mostraron positividad para VEB. Asimismo, de 25 pacientes con artritis reumatoide, seis mostraron positividad de IgG de VEB en LPO en comparación con los sujetos de control (P<0.0005).



**Cuadro 1. Estudios sobre evidencia del virus de Epstein-Barr.**

Autor/Año	Objetivo	Universo de estudio	Hallazgos
Topp <i>et al.</i> (2015) <sup>47</sup>	Describir la forma clásica en la que se presenta la MI asociada a VEB en adolescentes en comparación a una infección en edades más tempranas.	Estudio retrospectivo en el que se reclutaron 95 niños en un rango de edad del año a los 15 años que presentaron características clínicas y pruebas de laboratorio con presencia de anticuerpos específicos de VEB.	La MI asociada al VEB es común en niños pequeños y que los síntomas en los niños en edad preescolar pueden ser más inespecífico que en niños mayores.
Drop <i>et al.</i> (2017) <sup>48</sup>	Analizar la prevalencia por virus del papiloma humano (VPH), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus del poliovirus BK (BKV) en carcinomas de células escamosas (CCE) orales, orofaríngeas y laríngeas en pacientes polacos adultos.	Recolectaron muestras de tejido tumoral recién congeladas de 146 pacientes adultos con un CCE diagnosticado y confirmado histopatológicamente de laringe, orofaringe y cavidad oral que estaban infectados con al menos un virus: VPH, EBV o BKV.	Se detectó coinfección con al menos un virus en el 56.2% de los casos con cáncer oral, orofaríngeo y laríngeo. En este sentido, En este sentido, se identificó coinfección por VPH / VEB en el 34.1% de los casos, VEB / BKV en el 23.2%, VPH / BKV en el 22.0% y VPH / VEB / BKV en el 20.7%. Se concluyó que el VPH estabiliza el VEB en las células epiteliales orales. El aumento de la persistencia del VEB en las células epiteliales de la cavidad oral podría contribuir a la probabilidad de malignidad en este tejido.

fectando a los linfocitos B.<sup>14</sup> Posteriormente, las células B infectadas pasan al torrente sanguíneo, donde permanece persistente el virus. Cuando las células infectadas regresan a multiplicarse en el anillo de Waldeyer, se convierten en células plasmáticas, ocasionando fragilidad de las células ante el sistema inmune y manifestándose los síntomas de la enfermedad.<sup>4,15</sup>

Su transmisión ocurre principalmente a través del fluido salival, no obstante, se ha reportado su presencia en otros fluidos corporales tales como: orina, leche materna, secreciones vaginales y semen. Sin embargo, no se ha comprobado una relevancia de estos como medios de transmisión en comparación con la transfusión sanguínea, el compartir de alimentos y utensilios con personas infectadas o bien por medio de los besos; de ahí su identificación popular como la “enfermedad del beso”. El período de incubación del VEB se da entre 30 y 45 días, seguidos del período prodrómico, que dura entre 7 y 14 días. Después del período agudo, la

infección puede persistir hasta 18 meses en la faringe y reaparecer en forma intermitente.<sup>16</sup>

En la fase inicial, las células Natural Killer, células supresoras y algunos linfocitos T citotóxicos inespecíficos llevan a cabo la respuesta inmune tras la infección.<sup>5,16</sup> Posteriormente, las células T CD8+ citotóxicas específicas frente a proteínas de membrana del VEB destruyen las células infectadas y originan la mayoría de los síntomas de la MI. Una glucoproteína de la cápside del VEB se une a la proteína CD21, presente en células epiteliales y linfocitos B. Al citoplasma de las primeras accede por infusión directa con la membrana plasmática, y al de las segundas por fisión de membranas endosomales.<sup>17</sup> La afectación de las células B produce la lisis de una pequeña población de ellas con liberación de viriones que re-infectan el epitelio orofaríngeo y contaminan la saliva, pero en la mayor parte de los linfocitos infectados el virus se une a su genoma, provocando la infección latente y promoviendo una actuación policlonal y su proliferación sostenida (Figura 1).<sup>7</sup>

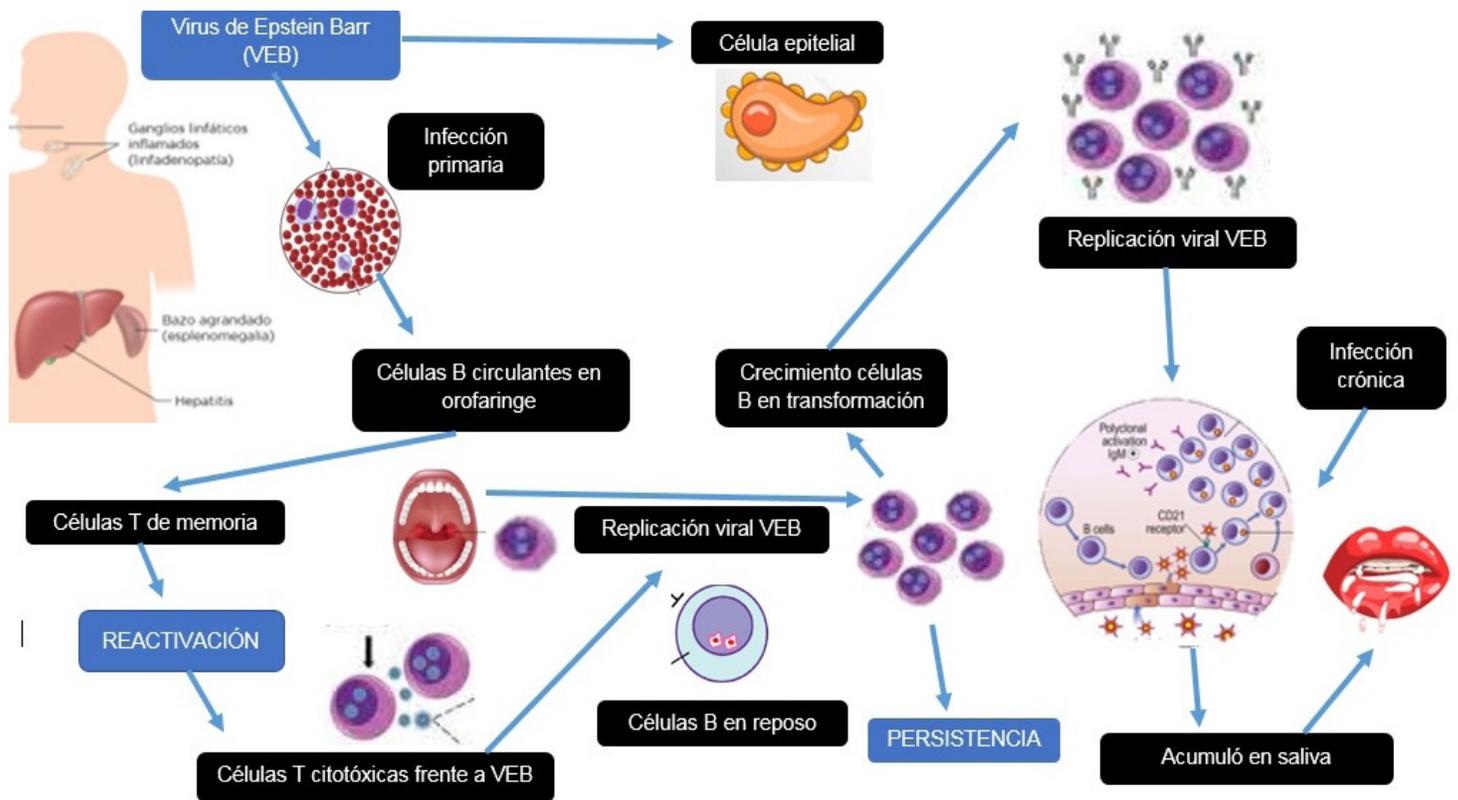


Figura 1. El mecanismo desencadenado por la interacción inmunitaria entre el virus de Epstein-Barr (VEB) con interacciones inmunológicas de los linfocitos B en la infección primaria, y T en la reactivación que generan un conjunto de linfocinas que son la causa de la sintomatología de la primo infección, donde las células T+ citotóxicas específicas frente a proteínas de membrana del VEB destruyen las células infectadas al citoplasma de las primeras que accede por infusión directa con la membrana plasmática, y al de las segundas por fusión de membranas endosomales, las células B se transforman, replicando una pequeña cantidad de células liberando partículas de virus que infectan en gran medida el epitelio orofaríngeo y contaminan la saliva, pero en la mayoría de los linfocitos infectados, el virus se une al genoma y causa una infección latente.

Si bien alrededor de 100 genes virales se expresan durante la replicación del VEB, únicamente 11 lo hacen durante el periodo de latencia (seis antígenos EBNA, tres antígenos de membrana, y dos ARN de pequeño tamaño EBER 1 y 2).<sup>18</sup> Dependiendo de la expresión de estos genes en la célula huésped se producen las diferentes formas de latencia. Esta expresión génica limitada impide que las células sean reconocidas por las células T citotóxicas, manteniendo el virus en el huésped permanentemente y reactivándose en determinadas situaciones de inmunodepresión. Una glucoproteína de la cápside del VEB se une a la proteína CD21, presente en células epiteliales y linfocitos B, el citoplasma de la primera accede por infusión directa con la membrana plasmática, y al de las segundas por fusión sobre membranas endosomales. La afectación de las células B produce la lisis de una pequeña pobla-

ción de ellas con la liberación de viriones que re-infectan el epitelio orofaríngeo y contaminan la saliva, en la mayor parte de los linfocitos infectados el virus se une a su genoma, provocando la infección latente y promoviendo una activación polyclonal y su proliferación sostenida.<sup>19-21</sup>

### RESPUESTA INMUNE

En la enfermedad aguda de la MI, la presencia del VEB desencadena una respuesta inmunitaria mediada principalmente por las células NK y linfocitos CD8+ mediante la producción de anticuerpos de IgM que actúan contra el antígeno de la cápside viral del VEB (VDC).<sup>22</sup> Todos los pacientes con MI desarrollan anticuerpos IgG contra VCA. Las pruebas de anticuerpos específicos más útiles son VCA IgM, VCA IgG y EBNA-1 IgG, los anticuerpos VCA IgM están presentes



en el 75% de los pacientes durante la enfermedad aguda. La respuesta de anticuerpos IgG a varias proteínas EBV son distintas dependiendo del tiempo transcurrido de la infección y el periodo de latencia en el que se encuentre. Durante la fase de latencia el VEB limita la expresión de las proteínas virales para evitar el reconocimiento por parte del sistema inmunitario del huésped. En este periodo se observan más de 80 productos genéticos de VEB que presentan una gran cantidad de antígenos virales al sistema inmunitario cebado. EBNA1 es expresado en todas las formas de latencia viral y está implicado en la patogénesis de diversas neoplasias malignas asociadas con VEB, incluido el linfoma de Burkitt.<sup>22,23</sup> Los anticuerpos contra el EBNA-1 se desarrollan lentamente y generalmente se detectan posterior a los 3 meses del inicio de la enfermedad, y permanecen presentes el resto de la vida.<sup>8</sup> EBNA2 está implicado en la transformación del crecimiento de células B y regula la codificación de CD23, CD21, LMP1 y LMP2. LMP1 es una proteína de membrana integral estudiada por su relación con el proceso de adhesión celular y como protector antiapoptótico en las células B.<sup>6</sup> La expresión de este gen activa múltiples vías de señalización que desencadenan la supervivencia celular y las vías proliferativas.<sup>10,24</sup> Estudios realizados en ratones demuestran que esta proteína afecta el crecimiento de las células epiteliales, induciendo hiperplasia epidérmica. En los últimos años se han realizado estudios preclínicos a partir de esta proteína para el desarrollo de tratamientos contra el crecimiento tumoral y metástasis.<sup>11</sup>

### MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad sistémica producida, el 90% de las veces, por el virus de Epstein-Barr (VEB) y que infecta al 95% de la población.<sup>7</sup> Se caracteriza por fiebre, adenomegalias, faringoamigdalitis y, ocasionalmente, esplenomegalia y exantema, especialmente tras la administración de ampicilina. Otros gérmenes (citomegalovirus, toxoplasma, rubéola y VIH) también pueden ocasionar sintomatología similar, mejor conocidos como "síndromes mononucleósicos".<sup>8</sup> En los niños, la infección primaria es a menudo asintomática, y en menores de 1 año es baja la seroconversión

debido a la protección de los anticuerpos maternos. La fiebre suele ser la primera manifestación de enfermedad y la odinofagia el principal motivo de consulta. La complicación local más frecuente es la sobreinfección bacteriana faringoamigdalar, la rotura esplénica es una complicación grave pero poco común.<sup>9,25</sup>

Es importante que los dentistas no confíen sólo en la información derivada de los padres o en los registros médicos, ya que por sí mismos, no proporcionan el registro médico completo. El paciente puede tener condiciones médicas adicionales que los padres omiten informar o fallas en la actualización del expediente. Una práctica útil para evitar la falta de información, sería que los estomatólogos pediátricos obtengan un historial médico inicial del niño y se revise su adecuada actualización en el expediente dental. Adicionalmente, obtener un historial médico pediátrico completo.<sup>26</sup>

El historial médico preciso, completo y actualizado es necesario para el diagnóstico correcto y planificación efectiva del tratamiento, además puede ayudar al diagnóstico de afecciones dentales y médicas. Es por esto que los componentes de un examen clínico oral completo deben incluir la evaluación de la salud general del paciente.<sup>27</sup>

### DIAGNÓSTICO

La MI es una enfermedad benigna y auto limitada en personas sanas, que se transmite por contacto oral por medio de la saliva. El periodo de incubación es de 30 a 50 días y la infectividad del VEB permanece en la saliva por lo menos 6 meses posteriores al desarrollo de MI aguda.<sup>1</sup>

La edad del paciente es un factor fundamental para la expresión de los signos en la enfermedad sintomática. Los niños son considerados una población de alto riesgo para VEB y CMV (citomegalovirus), ya que estos pueden deprimir la respuesta inmune del hospedero, ocasionando recurrentes enfermedades bacterianas en la edad pediátrica.<sup>10</sup>

El diagnóstico de la MI es clínico y debe sospechar ante la presencia de faringitis con hipertro-

fia amigdalar y secreción pultácea, adenopatías cráneo cervical o generalizadas y fiebre persistente. Deben realizarse diferentes pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, dado que pueden presentarse manifestaciones atípicas de la enfermedad.<sup>8</sup>

En las pruebas de laboratorio utilizadas pueden manifestarse valores elevados de linfocitos (10.000-20.000 células/ $\mu$ l), linfocitos atípicos (mayor tamaño, abundante citoplasma, vacuolas e indentaciones en la membrana), neutropenia y linfocitopenia durante el primer mes de la enfermedad, indicadores de función hepática anormales en el 90% de los pacientes con valores elevados de transaminasas y fosfatasa alcalina.<sup>9,28</sup>

Un estudio retrolectivo realizado por González-Saldaña et al. (2012), en el que llevó a cabo la revisión de los archivos clínicos de pacientes menores de 18 años con diagnóstico clínico y serológico de MI por el VEB, en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención médica de la Ciudad de México, observó que la presencia de linfocitos atípicos por encima del 15 % es altamente indicativo de MI por VEB. En este estudio, el 24.5% de los casos presentaron este resultado, que fue similar a los informes de otros autores. La elevación de la transaminasa común a la MI se asoció al 30.9% de los casos, una frecuencia marcadamente menor que la reportada en otros estudios donde se reporta hasta el 80%. La hiperbilirrubinemia se observó en el 42.1% de los pacientes. Es importante señalar que los valores de transaminasa y bilirrubina solo se midieron en pacientes con datos clínicos de ictericia o hepatitis.<sup>17, 29</sup>

La prueba de Paul-Bunnell es el test serológico más específico, está basado en la detección de anticuerpos heterófilos que aparecen en el 65% de los pacientes en la primera semana de la enfermedad clínica y en el 85% de los pacientes en la tercera y cuarta semana.<sup>30</sup> Sin embargo, esta prueba puede resultar en falsos positivos si el paciente presenta leucemia, linfoma, hepatitis viral, entre otras patologías, o en edades muy tempranas.<sup>31</sup>

El diagnóstico diferencial debe realizarse contrastando el seguimiento de toxoplasmosis,

rubéola, neoplasias, adenovirus, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A y difteria. Como el diagnóstico definitivo lo ofrece la serología específica y sus resultados demoran varios días, la observación de peculiaridades clínicas y citológicas en la sangre periférica que ocurren más rápidamente desde el inicio clínico supone el uso de herramientas que el facultativo no debe despreciar con la intención de etiquetar causalmente el cuadro.<sup>31</sup> Las titulaciones específicas podrían deferirse con el objetivo de vigilar la enfermedad.<sup>7</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la enfermedad aguda está caracterizado por altas cargas virales en la cavidad oral y en la sangre. El 98% de los casos de la MI está caracterizada por la presencia de fiebre, linfadenopatía y faringitis.<sup>8</sup> Las principales manifestaciones referidas por el paciente son la aparición repentina de dolor de garganta y sensación de un cuello hinchado que refleja el agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales. Otra presentación típica es el lento desarrollo de malestar, mialgia y fatiga. Los signos y síntomas más frecuentes son: dolor de garganta (95%), linfadenopatía cervical (80%), fatiga (70%), síntomas de las vías respiratorias superiores (65%), dolor de cabeza (50%), disminución del apetito (50%), fiebre (47%) y mialgia (45%).<sup>32</sup> La mayoría de las alteraciones clínicas duran 10 días o menos, pero la fatiga y la linfadenopatía cervical a menudo persisten durante al menos 3 semanas. Otros hallazgos clínicos, poco comunes, incluyen dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, náuseas, vómitos, petequias palatales, edema periorbitario y de párpado. La hepatitis ocurre en el 75% de los pacientes, pero generalmente es subclínica (elevación de los niveles de alanina aminotransferasa sin ictericia o dolor abdominal). Por lo general, no se observa erupción, excepto en pacientes que reciben derivados de penicilina, en cuyo caso es el resultado de hipersensibilidad transitoria a la penicilina.<sup>4, 33</sup>

El periodo prodrómico está caracterizado por fiebre que persiste durante 10 a 14 días. La faringitis se caracteriza por dolor en la orofaringe, enrojecimiento y crecimiento de tejido adenoides. Puede formarse una membrana blanque-



cina que sangra al desprenderse y es muy dolorosa, puede ser exudativa y se acompaña de crecimiento amigdalino.<sup>33</sup>

En un estudio se describe que sólo el 55.2% de los casos presentaron faringitis y que el grupo más afectado son los niños en edad preescolar, con una edad promedio de 5.2 años. En el estudio, se encontró fiebre en el 70.7% de los pacientes con MI, la faringitis se observó solo en la mitad de los pacientes (55.2%) y en el caso de la linfadenopatía, se encontró que el 89.5% de los casos tenían esta manifestación. Con respecto a los hallazgos en la exploración física, se encontró hepatomegalia en 47.2% de los casos. Para la esplenomegalia, el resultado fue de 36.8%, 16.5% de casos de exantema y 9.8% para la ictericia.<sup>17</sup>

#### MANIFESTACIONES BUCALES

En la MI se observan petequias entre la unión del paladar blando y el paladar duro que duran entre 3-4 días.<sup>15</sup> La literatura indica que existen manifestaciones asociadas a enfermedades autoinmunes con VEB, siendo el liquen plano oral (LPO) uno de los más comunes.<sup>16</sup> También existe evidencia de que el VEB es un factor de riesgo para numerosas enfermedades inflamatorias orales, LPO, enfermedad periodontal y síndrome de Sjögren.<sup>17</sup>

El LPO se presenta como pápulas blancas, grises, aterciopeladas, con forma de hilo en una disposición lineal, anular y retiforme. Generalmente se presentan en la mucosa bucal, el dorso de la lengua y la encía, pero rara vez en el paladar o el labio. Existen diferentes manifestaciones clínicas de LPO que incluyen los tipos reticular, papular, en forma de placa, erosivo, atrófico o ampolloso y se ha observado su alto riesgo a malignidad.<sup>18</sup>

Con respecto a la enfermedad periodontal, el genoma del VEB se encuentra abundantemente en diferentes tipos de periodontitis progresiva en niños, adolescentes y adultos. Se ha observado una relación de la presencia del VEB con la gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes seropositivos mediante el hallazgo de células periodontales que contienen secuencias de ácido nucleico del virus.<sup>34</sup> Existe evidencia

de que el VEB participa en la patogénesis de Sjögren primario (SS) debido al tropismo que este presenta para las glándulas salivales donde permanece latente en cantidades muy bajas. El VEB puede estimular una fuerte respuesta de las células T y B en las glándulas salivales y contribuir al daño del tejido glandular. Además, se sabe que los pacientes con SS tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma asociado con VEB.<sup>35,36</sup>

#### TRATAMIENTO

La Guía de prácticas clínicas se recomienda que, al no contar con una vacuna, el procedimiento sea de carácter sintomático, administrando antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.<sup>24</sup>

La hidratación en estos pacientes es primordial. No debe prescribirse ácido acetilsalicílico en niños, ya que éste puede desencadenar el síndrome de Reye, por tratarse de una enfermedad de origen vírico.<sup>37</sup>

Otros tratamientos eficaces para aliviar las molestias de la orofaringe son de naturaleza tópica, a base de antisépticos, anestésicos y antiinflamatorios, que deben acompañarse de recomendaciones no farmacológicas como el consumo de líquidos en abundancia y reposo relativo. Cuando se presenta una faringoamigdalitis exudativa con sospecha bacteriana que acompaña a la enfermedad, se recomienda la administración de antibióticos, como penicilina o eritromicina durante diez días para prevenir secuelas de tipo postestreptocócicas. Por otra parte, es importante advertir al paciente evitar actividades que impliquen riesgo de traumatismo o deportes de contacto al menos durante un mes, o hasta la resolución de la esplenomegalia, una vez que ésta ya ha sido confirmada. Se han utilizado compuestos para el tratamiento antiviral como el aciclovir, ganciclovir, zidovudina o foscarnet, sólo en caso de complicación, o que el paciente se encuentre inmunocomprometido con otra enfermedad subyacente como VIH, tuberculosis o diabetes mellitus.<sup>38</sup>

El interferón alfa, beta, y gamma, inhiben la replicación viral del VEB, o la transformación inicial del virus in vitro. En caso de complicaciones

graves, el tratamiento de elección dependerá del tipo de problema del que se trate; sin embargo, la administración de corticosteroides durante períodos cortos (dos semanas), suele ser eficaz ante la presencia de una obstrucción del tracto respiratorio, así como para tratar la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia combinada con sangrado, y la meningitis.<sup>39,40</sup>

### MANEJO ESTOMATOLÓGICO INFANTIL

Debido a que los pacientes pediátricos pueden actuar como portadores asintomáticos de infecciones virales con VEB, varias organizaciones dentales afirman que sólo deben realizarse procedimientos de emergencia. La Asociación Americana de Odontología Pediátrica (AAPD) aconseja a los odontólogos pediátricos que posterguen todos los procedimientos electivos durante al menos 3 semanas, y que continúen la atención de emergencia.<sup>19</sup>

También sugieren que los casos de anestesia general electiva se pospongan para que no se estresen los recursos de la sala de operaciones. Las recomendaciones que la Asociación Internacional de Odontología Pediátrica ha hecho para que los padres mantengan una salud oral óptima de los niños y eviten las visitas a la clínica dental incluyen: cepillado al menos dos veces al día con pasta dental fluorada o beber únicamente agua entre comidas, la leche y los jugos deben tomarse sólo durante las comidas. Limitar los refrigerios, no comer más de cinco veces durante el día (desayuno, merienda, almuerzo, merienda y cena). Los alimentos que contienen azúcar deben consumirse con moderación. Deben evitarse los dulces masticables que se pegan en la boca durante períodos prolongados.<sup>19</sup>

Los padres deben mantenerse en contacto con su odontólogo pediátrico en caso de que tengan dudas sobre la salud bucal o necesiten asistencia. Aunque estas sugerencias pueden parecer redundantes, son de vital importancia cuando el distanciamiento social y el confinamiento en el hogar son cruciales.<sup>20</sup>

La mínima intervención en estomatología (MIE) puede ser definida como la filosofía de cuidados estomatológicos que se preocupa de la primera aparición, la detección temprana, y el

tratamiento de la enfermedad lo más oportuna y rápidamente posibles, seguida de tratamiento mínimamente invasivo; apropiado y de buena aceptación para el paciente en el proceso de reparación de procesos cariosos, y para el profesional por la sencillez de los procedimientos a realizar.<sup>40</sup>

El uso de esta filosofía en el tratamiento de pacientes que requieran procedimientos de emergencia, es una herramienta que en la actualidad se deberá considerar para la consulta en niños infectados. Los tratamientos de la caries dental con mínima intervención incorporan a la ciencia estomatológica: detección, diagnóstico y tratamientos a niveles microscópicos. Estos enfoques han evolucionado rápidamente con el incremento del conocimiento acerca de la aparición de la caries dental; y del desarrollo de los sistemas adhesivos y de materiales restauradores biomiméticos. Existen en la actualidad diferentes métodos y técnicas para la remoción mecánica de la dentina; entre ellas, la utilización de láser y preparación de cavidades quimiomecánicas, que sustituyan el uso de piezas de mano que emitan aerosoles probablemente contaminados.<sup>40,41</sup>

El ambiente odontológico resulta ser un lugar de suma importancia para la transmisión de agentes patógenos entre personal de la salud y pacientes infectados que cursen asintomáticos. Además del contagio directo que podría ocasionarse debido al contacto con sangre y fluidos orales del paciente, también se puede presentar un contagio indirecto por medio de aerosoles que portan microorganismos y son expelidas a una corta distancia a través de la tos o una conversación sin máscara, el contacto con instrumentos contaminados o en el procedimiento de diferentes terapéuticas dentales que ocasionan la expulsión de partículas en forma de aerosoles, generados por las piezas de mano de alta velocidad, jeringa triple, ultrasonido, entre otros; los cuales pueden permanecer suspendidos en el aire y entrar a las vías aéreas de las personas, ocasionando múltiples contagios.<sup>19,24</sup>

El trabajo del odontólogo profesional a una corta distancia de la cara del paciente infectado y las diferentes formas en que los agentes patógenos puedan generar infecciones cruzadas dentro del



ambiente odontológico motivan a la aplicación de protocolos eficaces para el control de infecciones y la prevención de la propagación de enfermedades ocasionadas por estos patógenos.<sup>24</sup>

Debido a que es muy difícil identificar a los pacientes infectados por virus que no generan sintomatología como el VEB en algunos huéspedes, se recomienda que los profesionales de la salud trabajen con todos sus pacientes como si estuvieran contagiados y adoptar medidas de seguridad que formen parte de la rutina para la atención odontológica.<sup>21, 24</sup>

En el Manual de Buenas Prácticas en Bioseguridad en Ambientes Odontológicos de la OMS,<sup>24</sup> se establecen las siguientes medidas de seguridad para el odontólogo y el manejo de superficies que deben aplicarse a todos los pacientes, independientemente de que presenten infecciones o no. Se establece que el personal de la salud debe disponer de máscaras quirúrgicas para cubrir la nariz y la boca, además de contar con alcohol en gel en concentraciones mayores a 60%, pañuelos desechables para la higiene nasal, lavabo y jabón líquido en la recepción de la clínica para higienización de las manos y rostro. Se sabe que el rociado producido por una pieza de mano de alta rotación alcanza un radio de 2 metros, por lo que, para minimizar la producción de aerosoles se debe succionar constantemente la saliva, por lo que el trabajo a cuatro manos es necesario. El ambiente de la clínica debe ser cerrado y tener un área mínima de 9 m<sup>2</sup>. Con el objeto de minimizar la formación de aerosoles que contengan partículas contaminadas se recomienda optar por secar con algodón o gasa en vez de utilizar la jeringa triple en forma de rociador o niebla. Para la desinfección de superficies inanimadas pueden utilizarse agentes como hipoclorito de sodio al 1%, cuaternario de amonio 7-9% o alcohol al 70%.<sup>22</sup>

El equipo personal de protección (EPP) que debe considerar el odontólogo profesional incluye bata o delantal impermeable, gorro, guantes, máscara quirúrgica y protecciones de superficies. El EPP se debe utilizar durante la atención odontológica y debe retirarse en el momento administrativo de la consulta; éste se desechará en el basurero para materiales infecciosos. Se deberá utilizar la máscara N95 en procedi-

mientos que generan aerosoles en pacientes sospechosos o confirmados con infección por COVID-19 y se debe complementar con el uso de protector facial.<sup>22-25, 42</sup>

## CONCLUSIONES

El VEB es un patógeno que se encuentra en la saliva de las personas infectadas y que puede ser transmisible por medio de gotas o contacto directo con utensilios contaminados. La infección por VEB puede cursar asintomática, en la mayoría de los casos de la población infantil durante la primera década de la vida. Sin embargo, cuando los pacientes presentan síntomas pueden desarrollar un cuadro clínico de MI. La identificación de linfadenopatía, fiebre y faringitis previos a la consulta pueden brindar al estomatólogo pediatra información precisa para el diagnóstico de esta enfermedad y con ello brindar las mejores opciones de tratamiento al paciente pediátrico.

La recopilación de información durante la elaboración del expediente clínico es fundamental, y se debe concientizar a los padres que los datos proporcionados son importantes para una consulta segura que considere el estado físico general del paciente y se le puedan brindar tratamientos alternativos que se adecuen a la situación.

La actualización del especialista en este ámbito es esencial para asegurar que las medidas de atención clínica se lleven a cabo correctamente, debido a que la infección por VEB tiene una alta prevalencia, el estomatólogo pediatra deberá tener conocimiento suficiente de los signos y síntomas de MI que se puedan presentar en la consulta debido a una infección sintomática por este virus. Así podrá realizar un diagnóstico de la salud general del paciente y brindar una atención dental adecuada.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de la CD. Esp. Laura Elena Allende-Trejo, profesora de la Especialización en Estomatología del Niño y del Adolescente, FES Zaragoza, UNAM. El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

## REFERENCIAS

1. Gallart-Catalá A. Infecciones por el virus de Epstein-Barr: mononucleosis infecciosa. En: Cruz M, (Editor) Tratado de Pediatría. 9ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 449-455.
2. Sandoval MA, Anzures GS, Díaz PH, Vázquez RJ, Anda GM, Pacheco RD. Guía de la práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la Mononucleosis Infecciosa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010; 42(4):1-51.
3. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol. 2018; 102:84-92.
4. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. Annu Rev. Immunol. 2015; 33:787-821.
5. Trastoy-Pena R et al. Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo. Rev Esp Quimioter. 2017; 30(6):468-447.
6. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015;4(2):e33. doi: 10.1038/cti.2015.1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346501/>
7. García CFJ, Bécares MC, Escorihuela GV, et al. Aproximación no serológica para el diagnóstico rápido de mononucleosis infecciosa mediante la orientación clínica, analítica y citológica. Int Arch Otorhinolaryngol. 2013; 58(1):26-34.
8. Ressing ME, van Gent M, Gram AM, Hooykaas MJG, Piersma SJ, Wiertz EJHJ. Immune evasion by Epstein-Barr virus. In: Münz C. (eds) Epstein Barr virus Volume 2. Current topics in microbiology and immunology, vol 391. Switzerland: Springer, Cham; 2015.p.355-381. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_12)
9. Baumforth KRN, Young LS, Flavell KJ, Constantinou C, Murray PG. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. J Clin Pathol. 2017; 52(2):307-322.
10. Pariente M, Bartolomé J, Lorente S, Crespo DM. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25(2):108-110.
11. Lin M, Lin Y, Chen S et al. Therapeutic vaccine targeting Epstein-Barr virus latent protein, LMP1, suppresses LMP1-expressing tumor growth and metastasis in vivo. Cancer BMC. 2017; 2(1):17-18.
12. Klaus R, Henry H, Balfour J, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS ONE. 2019; 14(12):22-55.
13. Long HM, Taylor GS, Rickinson AB. Immune defence against EBV and EBV-associated disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 23(1): 258-264.
14. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsaouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. J Pediatr Pediatr Med. 2016; 92(2): 113-121.
15. García-PM, Jiménez CI, Mañes JY, Pariente MM, González GD, Calvo RF. Epstein-Barr virus primary infection in healthy children. Anales de Pediatría. 2019; 90(6): 376-385.
16. Clarkson E, Mashkoo F, Abdulateef S. Oral Viral Infections. Dent Clin North Am. 2017;61(2): 351-363.
17. González Saldaña N, Monroy Colín VA, Piña Ruiz G, Juárez Olguín H. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. BMC Res Notes. 2012;5:361. doi: 10.1186/1756-0500-5-361. Available from: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-361>
18. Adtani P, Malathi N. Epstein-Barr virus and its association with rheumatoid arthritis and oral lichen planus. J Oral Maxillofac Pathol. 2015;19(3): 282-85.



19. Tonoyan L, Vincent-Bugnas S, Olivieri, CV, Doglio A. New Viral Facets in Oral Diseases: The EBV Paradox. *Int J Mol Cell Med.* 2019;20(23): 58-61.
20. Briceño A, Nachón G, Zavaleta H, Castillo G, Izquierdo J, Bautista H, et al. La Mononucleosis Infecciosa como riesgo potencial para el odontólogo. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana.* 2016;16(2): 41-56.
21. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol.* 2015; 60(3):22-29.
22. Singh V, Lehl GK, Talwar M, Luthra A. The novel coronavirus and challenges for general and paediatric dentists. *Ann Occup Environ Med.* 2020; 55(6): 33-44.
23. Leah H, Yoke PA. A tale of two mononucleosis syndromes: cytomegalovirus and epstein-barr virus for the primary care provider. *Physician Assist Clin.* 2017; 2(2): 287-296.
24. Geninho T, Sérgio B, Sérgio G. Manual de buenas prácticas en bioseguridad para ambientes odontológicos. *Int J Oral Sci.* 2020;3;12(1): 9-34.
25. Frieden TR, Lee CT. Identifying and interrupting superspreading events—implications for control of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Emerg Infect Dis.* 2020; 2(4):12-55.
26. Takamasa I, Yosuke S, Tadashi M, Fumiya K, Takeshi S, Yoshihisa U. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother.* 2019; 25(6): 431-436.
27. Speidel TM, Jerrold LJ. Record keeping to avoid or defend lawsuits: A defense attorney's perspective. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;125(6): 754-6.
28. Phan AT, Fernandez SG, Somberg JJ, Keck KM, Miranda JL. Epstein-Barr virus latency type and spontaneous reactivation predict lytic induction levels. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2016; 20;474(1): 71-75.
29. Martín-Ruano J, Lázaro-Ramos. Mononucleosis infecciosa en la infancia. *Int J Pediatr.* 2014; 29(3): 141-52.
30. Huang WT, Lin CW. EBV-encoded miR-BART20-5p and miR-BART8 inhibit the IFN-gamma-STAT1 pathway associated with disease progression in nasal NK-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2014; 184: 1185–97.
31. Qiu J, Smith P, Leahy L, Thorley-Lawson DA. The Epstein-Barr virus encoded bart mirnas potentiate tumor growth in vivo. *PLoS Pathog.* 2015;11(1): 10-61.
32. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsabouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(2): 113-121.
33. Lorenzetti MA, Gantuz M, Altcheh J, De Matteo E, Chabay PA, Preciado MV. Distinctive Epstein-Barr virus variants associated with benign and malignant pediatric pathologies: LMP1 sequence characterization and linkage with other viral gene polymorphisms. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(1): 609–618.
34. El-Guindy A, Lopez-Giraldez F, Delecluse HJ, McKenzie J, Miller G. A locus encompassing the Epstein-Barr virus bglf4 kinase regulates expression of genes encoding viral structural proteins. *PLoS Pathog.* 2014; 10: 124-154.
35. Sheridan V, Polychronopoulos L, Dutia BM, Ebrahimi B. A shutoff and exonuclease mutant of murine gammaherpesvirus-68 yields infectious virus and causes RNA loss in type I interferon receptor knockout cells. *J Gen Virol.* 2014; 95: 1135–1143.
36. Stratus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med.* 1993; 118:45-58.

37. McKenzie J, El-Guindy A. Epstein-Barr Virus Lytic Cycle Reactivation. Münz C. Epstein Barr Virus. *Immunol. Cell Biol.* 2015; 3(2): 300-391.
38. Quinn LL, Zuo J, Abbott RJM, Shannon-Lowe C, Tierney RJ, Hislop AD et al. Cooperation between Epstein-Barr virus immune evasion proteins spreads protection from CD8+ T cell recognition across all three phases of the lytic cycle. *PLoS Pathog.* 2014; 10(1): 334-398.
39. Chapple-Gil, AM. Generalidades sobre la mínima intervención en cariología. *Rev Cubana Estomatol.* 2016; 53(2): 37-44.
40. Jingarwar MM, Bajwa NK, Pathak A. Minimal Intervention Dentistry – A New Frontier in Clinical Dentistry. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(7): 1-15.
41. Van Gent M, Gram AM, Boer IGJ, Geerdink RJ, Lindenbergh MFS, Lebbink RJ, et al. Silencing the shutoff protein of Epstein-Barr virus in productively infected B cells points to (innate) targets for immune evasion. *J Gen Virol.* 2015; 96(4): 858–865.
42. Feederle R, Klinke O, Kutikhin A, Poirey R, Tsai MH, Delecluse, HJ. Epstein-Barr Virus: From the Detection of Sequence Polymorphisms to the Recognition of Viral Types. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390(2): 119–148.
43. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 93(5): 586-592.
44. Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 2007; 67(5): 2382-2388.
45. Acharya S, Ekalaksananan T, Vatanasapt P et al. Association of Epstein-Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44(4): 252-257.
46. Adtani P, virus Malathi N. Epstein-Barr y su asociación con artritis reumatoide y liquen plano oral. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015; 19: 282-285.
47. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond).* 2015; 47(12): 908-914.
48. Drop B, Strycharz-Dudziak M, Kliszczewska E, Polz-Dacewicz M. Coinfection with Epstein-Barr virus (EBV), human papillomavirus (HPV), and BK polyoma virus (BKPyV) in cancer of the larynx, oropharynx, and oral cavity. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (12): 27-52.