

Características clínicas y parámetros hematológicos de pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa

Clinical features and Haematological Values of Patients with Dengue Fever and Infectious Mononucleosis

**Hannaoui R., Erika J.; Sulbarán, María Zulay
y Campos G. Miguel A.**

Departamento de Bioanálisis. Escuela de Ciencias.
Universidad de Oriente-Núcleo Sucre. Cumaná, Venezuela.
E-mail: erikajhr@yahoo.com

Resumen

Con la finalidad de valorar las características clínicas y parámetros hematológicos en pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa, se evaluó un grupo de 25 y 18 pacientes, respectivamente, con edades comprendidas entre 12 y 40 años que asistieron al ambulatorio "Arquímedes Fuentes Serrano" de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, en el período de febrero a octubre del año 2003. Ambas enfermedades fueron diagnosticadas por pruebas inmunoenzimáticas específicas para la detección de anticuerpos de la clase IgM, se aplicó una encuesta a los individuos para considerar datos clínicos y se le determinaron parámetros hematológicos. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante métodos de frecuencia simple y t-student. Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con fiebre dengue fueron: fiebre, malestar general, cefalea, escalofríos, dolor retro-orbital y osteoartralgia y se encontró leucopenia, neutropenia, linfocitosis relativa y trombocitopenia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los individuos con mononucleosis infecciosa fueron: fiebre, linfadenopatías, dolor faríngeo, malestar general y cefalea y se encontró neutropenia y linfocitosis. De todos los resultados obtenidos se observó variaciones en la clínica y hematología de los pacientes con fiebre dengue y los que padecen mononucleosis infecciosa.

Palabras clave: Fiebre dengue, mononucleosis infecciosa, características clínicas, parámetros hematológicos, enfermedades virales, pacientes febriles.

Abstract

With the purpose to evaluate the clinical characteristics and haematological values in patients with dengue-fever and infectious mononucleosis, a group of 25 and another of 18 patients was evaluated, respectively, between the ages of 12 and 40, that visited the ambulatory unit "Archimedes Fuentes Serrano" in the city of Cumana, Sucre State, over the period of February to October, 2003. Both diseases were diagnosed by specific immune-enzyme tests for the detection of IgM antibodies. A survey was applied to each individuals to consider clinical data, and hematological values were also determined in each case. The results obtained were analyzed through methods of Student T and simple frequency. The main clinical manifestations of patients with dengue-fever were: fever, general malaise, migraines, chills, retro-orbital pain and osteoarthritis, and leukopenia, neutropenia, relative lymphocytosis and thrombocytopenia were also found. The most frequent clinical manifestations in individuals with infectious mononucleosis were: fever, lymphadenopathias, pharynge pain, general malaise and migraines, and neutropenia and lymphocytosis were also found. Of all the results obtained, variations were observed in the clinical and hematological variables of patients with dengue fever and infectious mononucleosis.

Key words: Dengue fever, infectious mononucleosis, clinical characteristics, hematological parameters, viral diseases, patients with fevers.

Introducción

La fiebre dengue y la mononucleosis infecciosa son enfermedades virales que a pesar de ser provocadas por virus diferentes y de tener diversos modos de transmisión y patogenia, cursan con una clínica similar en determinados casos, en los que suele presentarse fiebre, erupción cutánea y manifestaciones respiratorias como: rinitis, faringitis, tos, dolor de garganta; lo cual hace posible que el clínico pueda confundir una enfermedad con otra (1, 2).

El dengue, es una enfermedad viral propia de zonas tropicales y subtropicales, transmitida por la picadura de un mosquito hembra infectado, del género *Aedes*. El virus pertenece a la familia *Flaviviridae*, y se registran cuatro serotipos (DEN-1, 2, 3 y 4). El mosquito hembra adquiere el virus de la sangre de un humano infectado antes de terminar el pico febril, y puede transmitirlo a otro individuo, luego de 7 a 14 días de incubación. El hu-

mano sano, que ha sido picado por un mosquito contaminado, puede desarrollar o no la enfermedad de 8 a 10 días después (3), una vez que el virus se replique en el tejido linfoide, principalmente en células fagocíticas, y se distribuya a través del sistema monocítico-macrofágico (4).

Clínicamente se reconoce la fiebre dengue y la fiebre hemorrágica por dengue, ésta última se define en grados del I al IV (5). La sintomatología de la fiebre dengue dependerá del tipo serológico del virus que infecte al paciente, pero generalmente se presenta: fiebre, cefalea, escalofríos, dolor de garganta, malestar general, dolor abdominal, mialgias, dolor retroorbital, erupción y osteoartralgia (6, 7). Para confirmar ésta enfermedad es necesario realizar un diagnóstico serológico, el mismo se realiza mediante la detección de anticuerpos IgM contra el virus dengue, y la determinación de anticuerpos IgG, si existe diferencia de cuatro veces o más, los valores entre los títulos de anticuer-

pos de un suero agudo y un suero convaleciente (1, 8, 9).

Es necesario para un buen diagnóstico clínico y diferencial evaluar al paciente en forma individual, en el contexto de la epidemiología de cada lugar y época, teniendo en cuenta que todas las enfermedades que cursan con un síndrome febril y erupción pueden confundirse con fiebre dengue, entre ellas tenemos enfermedades virales como rubéola, sarampión, escarlatina, hepatitis, influenza y mononucleosis infecciosa.

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad cuya presentación clásica se caracteriza por la presencia de fiebre, faringitis y linfadenopatías generalizada, la misma es producida por el virus de Epstein Barr, el cual pertenece a la familia *Herpesviridae* (10). Esta enfermedad se adquiere por transmisión oral (saliva), el virus coloniza primero las células de la orofaringe y los linfocitos B. Las células B circulan y diseminan la infección por todo el organismo produciéndose un síndrome general y dando origen a una respuesta humoral y celular. El período de incubación es de 30 a 40 días, seguido de un período prodrómico de 7 a 14 días (2,11-13).

El diagnóstico definitivo de la enfermedad en su fase aguda puede realizarse por la detección de anticuerpos heterófilos y el uso de pruebas serológicas más precisas, que detecten la presencia de anticuerpos específicos frente a antígenos de cápside viral (VCA), antígenos precoces (EA) y antígenos del núcleo (EBNA) (14-16).

La fiebre dengue y mononucleosis infecciosa son enfermedades virales, cuya clínica sugestiva en determinados casos se muestra muy similar. Los virus tienen la propiedad de evolucionar variando su secuencia genética, y esa transformación puede cambiar la respuesta inmunitaria del huésped (17, 18), hallándose manifestaciones diferentes a las ya

conocidas y confundiendo aún más el diagnóstico, de allí la necesidad de recurrir al laboratorio clínico para realizar pruebas que confirmen la enfermedad, como los ensayos serológicos que detectan anticuerpos específicos producidos frente a antígenos del virus, pero dicha serología no es de rutina por su elevado costo, es por ello, que el propósito de dicha investigación fue evaluar la clínica y los parámetros hematológicos: hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario, recuento diferencial blanco y conteo plaquetario, en enfermedades producidas por el virus dengue y el virus de Epstein Barr en los pacientes que acudieron al ambulatorio "Arquímedes Fuentes Serrano", Cumaná-Venezuela, a fin de observar si existen variaciones en las mismas y encontrar algún dato que ayude al clínico a diferenciar una enfermedad de la otra.

Pacientes y Métodos

Selección de la muestra

De febrero a octubre de 2003 se evaluaron 150 pacientes con clínica presuntiva de fiebre dengue y mononucleosis infecciosa que acudieron al ambulatorio urbano "Dr. Arquímedes Fuentes Serrano" de Cumaná, estado Sucre, Venezuela, bajo un diseño analítico transversal.

A cada paciente, se le solicitó su consentimiento por escrito, y posteriormente se le realizó una encuesta donde se consideraron datos personales, epidemiológicos y clínicos, siguiendo un protocolo previamente diseñado con la ayuda de un personal médico. Posteriormente se procedió a tomar la muestra sanguínea a los pacientes con edades entre 12 y 40 años, tomando como criterios de inclusión que presentaran fiebre y 3 o más de los siguientes signos y síntomas: cefalea, malestar general, dolor retroorbital, linfadenopatías, erupción, dolor de garganta, mialgias,

faringitis, dolor abdominal y osteoartralgia. El grupo de individuos evaluados se encontraba entre el 4to y 6to día de evolución de la enfermedad.

Toma de muestra

A cada individuo se le extrajo 10 ml de sangre, de la cual 5 ml se utilizaron para extraer suero y realizar las pruebas serológicas, esta muestra se tomó a partir del 5to día de fiebre; y los 5 ml restantes se mezclaron con 50 µl de anticoagulante (EDTA), para determinar hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario, fórmula leucocitaria, y contaje plaquetario.

Determinación de anticuerpos IgM contra el virus Dengue

Se realizó por el método UMELISA dengue IgM del laboratorio Suma, el cual está basado en la técnica de ELISA en su variante de captura, en la cual la fase sólida está constituida por tiras de ultramicro ELISA (10 µl por pocillo) revestidas con anti IgM humana. Las muestras se incuban en los pocillos, y si estas contienen anticuerpos IgM específicos, se fijarán a la anti IgM humana del recubrimiento. A continuación, previo lavado que elimina los componentes no fijados, se añade el antígeno específico de dengue, seguido nuevamente, de incubación y lavado. Se añade entonces un anticuerpo monoclonal de ratón específico al virus dengue, conjugado con fosfatasa alcalina. En caso de reacción positiva, este anticuerpo marcado se unirá al complejo formado previamente sobre la fase sólida. Un nuevo lavado de la tira, elimina entonces el conjugado en exceso. Se añade un sustrato fluorogénico (4-metilumbeliferil fosfato), que será hidrolizado, y la intensidad de la fluorescencia emitida permite detectar la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el virus del dengue. La lectura de fluo-

rescencia se realiza utilizando un lector de la serie SUMA. Las muestras de suero se considerarán positivas cuando: $(Fi-BB)/(P-BB) \geq 0,300$. Siendo: Fi= fluorescencia de la muestra; BB= valor promedio del blanco; y P= menor valor de fluorescencia de los duplicados del control positivo.

Determinación de anticuerpos IgM contra el antígeno de cápside del virus de Epstein Barr

Se realizó mediante técnica inmunoenzimática ELISA, para la detección de IgM específica contra el antígeno de cápside del virus de Epstein Barr (péptido sintético p18), según el método de laboratorio Diasorin, basado en la captura de anticuerpos. Los pocillos están recubiertos con IgG monoclonal de ratón anti-IgM humana al que se le une la IgM anti-p18 encontrada en la muestra. La presencia de IgM específica anti-p18, media el enlace del trazador enzimático (IgG monoclonal de ratón anti-p18 conjugada con peroxidasa de rábano) en la fase sólida con la interposición del péptido sintético p18, por lo tanto, la actividad enzimática es proporcional a la concentración de IgM anti-p18 presente en la muestra. La medida de la actividad enzimática se realiza mediante la adición de un sustrato que, seguida de la acción de una enzima, produce una coloración que puede ser medida en un fotómetro a 450/630nm.

Análisis hematológico

La determinación de hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario, y contaje plaquetario se realizó de manera automatizada, utilizando un analizador hematológico marca Coulter (19). Los valores de referencia para estos parámetros son: 12-18 g/dl; 37-54%; 4,50-11,00 x 10⁹/l; y 170,00-440,00 x 10⁹/l, respectivamente.

El recuento diferencial blanco se realizó por el método visual en extendido sanguíneo. Los valores absolutos y relativos de referencia son: segmentados neutrófilos: $2,5-6,0 \times 10^9/l$ y 40-65%; linfocitos: $1,2-3,0 \times 10^9/l$ y 25-35%; y segmentados eosinófilos: $0,05-0,3 \times 10^9/l$ y 1-6%, respectivamente (20).

Análisis estadístico

Los datos clínicos fueron analizados a través de métodos de frecuencia simple, y se aplicó la prueba estadística t-student a un nivel de confiabilidad del 95% (21), para establecer si existía variación entre los parámetros hematológicos de los pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa.

Resultados

Se evaluó un grupo de 25 individuos que resultó con serología positiva de anticuerpos IgM para virus dengue, confirmándose así el diagnóstico de fiebre dengue, ya que ninguno mostró manifestaciones de sangramiento activo ni hemoconcentración en más del 20%; y un grupo de 18 individuos que resultaron seropositivos de anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno de la cápside del virus de Epstein Barr, ambos grupos con edades comprendidas entre 12 y 40 años. Las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes que padecen fiebre dengue y mononucleosis infecciosa se muestran en la Tabla 1.

La evaluación estadística de los valores de concentración de hemoglobina, porcentaje de hematocrito, conteo leucocitario y conteo plaquetario en los dos grupos de pacientes evaluados, se resumen en la Tabla 2. En la misma se muestra que no existen diferencias estadísticas para la hemoglobina y el hematocrito, pero se obtuvieron diferencias altamente significativas en el conteo leucocitario y plaquetario.

La Tabla 3 muestra los resultados del recuento diferencial blanco (valores relativos y absolutos). En la misma no se hallaron diferencias estadísticas en los valores relativos, mientras que en los valores absolutos, se observaron diferencias muy significativas en el recuento de segmentados neutrófilos y linfocitos, sin embargo, el recuento de segmentados eosinófilos no arrojó diferencias estadísticas.

Discusión

Las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con fiebre dengue estuvieron conformadas por: fiebre (100,00%), malestar general (68,00%), cefalea (60%), escalofríos (52,00%), dolor retroorbital (52,00%) y osteoartralgia (52,00%); mientras que para los pacientes con mononucleosis infecciosa fueron: fiebre (100,00%), linfadenopatías (83,33%), dolor faríngeo (72,22%), malestar general (50,00%) y cefalea (44,44%). Cabe destacar que algunos de estos signos y síntomas son comunes entre sí, proporcionando esta clínica un diagnóstico presuntivo, que no es suficiente para definir cualquiera de las dos enfermedades (1, 12, 22).

La concentración de hemoglobina y hematocrito se encuentra dentro de los valores de referencia, y estos parámetros no muestran diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos de pacientes evaluados.

De los resultados obtenidos en el conteo leucocitario, se observó en los pacientes con fiebre dengue una leucopenia moderada ($< 4,00 \times 10^9/l$), la misma es atribuida a la depresión de las células mielopoyéticas por el virus (20, 23). El conteo leucocitario en los pacientes con mononucleosis infecciosa se encuentra en promedio dentro del valor de referencia, no obstante, en la infección por el virus de Epstein Barr, existe proliferación intensa de linfocitos dentro de los ganglios

Tabla 1. Manifestaciones clínicas presentes en los en pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa que asistieron al ambulatorio “Dr. Arquímedes Fuentes Serrano”, en el período de febrero a octubre del año 2003.

Manifestaciones Clínicas	Fiebre Dengue		Mononucleosis Infecciosa	
	Fa	Fr (%)	Fa	Fr (%)
Fiebre	25	100,00	18	100,00
Cefalea	15	60,00	8	44,44
Malestar General	17	68,00	9	50,00
Escalofríos	13	52,00	4	22,22
Linfadenopatías	7	28,00	15	83,33
Osteoartralgia	13	52,00	2	11,11
Dolor Retroorbital	13	52,00	1	5,55
Dolor Faríngeo	4	16,00	13	72,22
Síntomas Respiratorios (tos, rinitis, dolor de garganta)	6	24,00	5	27,78
Mialgias	5	20,00	3	16,67
Alteraciones Gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal, náuseas)	4	16,00	3	16,67
Erupción	6	24,00	2	11,11
Hepatomegalia	1	4,00	1	5,55
Esplenomegalia	1	4,00	2	11,11

Fa: frecuencia absoluta; Fr: frecuencia relativa.

afectados que pueden elevar la cuenta leucocitaria, pudiéndose hallar en algunos pacientes leucocitosis ($>11,00 \times 10^9/l$), en dicha investigación un 44,44% de los casos presentó leucocitosis leve, siendo el mayor valor $16,50 \times 10^9/l$, aunque un 16,67% de los pacientes presentó leucopenia (2, 24).

El conteo de plaquetas se encontró en promedio disminuido en los pacientes con fiebre dengue, hallándose una trombocitopenia leve ($< 150,00 \times 10^9/l$), debido a que en dicha enfermedad se reporta una depresión del sistema megacariopoyético, sin embargo, también puede deberse a mecanismos inmunitarios, a través, de la infección de los megacariocitos por el virus, que induce a la destrucción de éstos por los anticuerpos (25, 26).

En los pacientes con mononucleosis infecciosa se observó en promedio un recuento plaquetario dentro del valor de referencia, aunque 6 pacientes (33,33%) presentaron contajes por debajo de dicho valor (indicado en la sección pacientes y métodos), siendo la cuenta más baja $152,00 \times 10^9/l$, esta ligera disminución es quizá producida por acción del virus sobre los megacariocitos (23, 27).

Ambos grupos de pacientes evaluados presentaron neutropenia relativa y absoluta (valores inferiores al rango de referencia usado para esta investigación), la cual puede ocurrir por una producción disminuida o ineficaz de segmentados neutrófilos, debido a la acción del virus sobre las células precursoras, o por aumento de la destrucción celular como

TABLA 2. Prueba t-student para los parámetros hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario y conteo plaquetario, en los pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa que asistieron al ambulatorio “Dr. Arquímedes Fuentes Serrano”, en el período de febrero a octubre del año 2003.

Parámetros	Grupos	n	X ± DS	t	p
Hemoglobina (g/dl)	FD	25	13,2 ± 2,26	1,119	0,260ns
	MI	18	12,5 ± 1,36		
Hematocrito (%)	FD	25	39 ± 5,41	1,116	0,273ns
	MI	18	37 ± 3,99		
Contaje Leucocitario (10 ⁹ /l)	FD	25	3,77 ± 1,35	-4,28	0,000***
	MI	18	7,10 ± 3,08		
Contaje Plaquetario (10 ⁹ /l)	FD	25	124 ± 38,10	-7,09	0,000***
	MI	18	252 ± 60,85		

ns: no significativo; ***= P<0,001 (altamente significativo).

respuesta inmunitaria al proceso patológico (20, 23).

En los individuos con fiebre dengue se halla una linfocitosis relativa, la cual es más común que la absoluta en las infecciones virales. Se observó linfocitos activados en un 80,00% de los pacientes, con valores entre 8 y 15% (5, 17). En la mononucleosis infecciosa existe linfocitosis relativa y absoluta, esto se debe a la alta proliferación de linfocitos como respuesta al proceso patológico, en el frotis sanguíneo se observó valores de linfocitos activados en el 88,89% de los pacientes, con un rango de 10 a 29%, aunque se observó un valor de linfocitos activados mayor en la mononucleosis infecciosa, estos no nos permiten diferenciar una enfermedad de otra, pues suelen aparecer en otras afecciones virales (24, 28).

En los segmentados eosinófilos no se observaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos de pacientes, para el momento en que fue evaluada la muestra.

En los individuos con fiebre dengue en general, no se produce anemia, existe leucopenia con tendencia a la linfocitosis relativa, neutropenia y trombocitopenia, coincidiendo

esto con lo ya definido para esta enfermedad, y correspondiéndose además con los estudios efectuados por Huang *et al.* (29) que determinaron la cuenta de plaquetas, en 17 pacientes con fiebre dengue y encontraron trombocitopenia. Los resultados obtenidos en esta investigación, también concuerdan con los obtenidos por Gascon *et al.* (30), quienes estudiaron la clínica y la epidemiología a 57 viajeros españoles con fiebre dengue y encontraron leucopenia, linfocitosis y trombocitopenia en el 70% de los pacientes.

En los pacientes con mononucleosis infecciosa, hubo presencia de neutropenia y linfocitosis relativa y absoluta, esto coincide con estudios realizado por Grotto *et al.* (16), que evaluaron adultos jóvenes con mononucleosis infecciosa y hallaron fiebre, linfadenopatías, leucocitosis y linfocitosis, con presencia de linfocitos activados.

Como puede notarse de todos los resultados obtenidos, existen ciertas diferencias en la clínica y la fórmula hematológica de los pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa, que dan una idea de ante cual enfermedad se encuentra determinado paciente, sin embargo, esto no es suficiente

TABLA 3. Prueba t-student para el recuento diferencial blanco, en los pacientes con fiebre dengue y mononucleosis infecciosa que asistieron al ambulatorio “Dr. Arquímedes Fuentes Serrano”, en el período de febrero a octubre del año 2003.

Parámetros	Grupos	Valores relativos (%)			Valores absolutos (10 ⁹ /l)		
		X ± DS	t	p	X ± DS	t	p
Seg. Neutrófilos	FD	38,6 ± 13,22	0,24	0,81ns	1,54 ± 0,88	2,77	0,009**
	MI	37,6 ± 15,58			2,43 ± 1,22		
Linfocitos	FD	59,9 ± 13,67	-0,11	0,91ns	2,12 ± 0,64	3,86	0,001**
	MI	60,5 ± 17,09			4,44 ± 2,50		
Seg. Eosinófilos	FD	1,5 ± 1,56	-0,70	0,48ns	0,08 ± 0,16	-0,87	0,386ns
	MI	1,9 ± 3,08			0,13 ± 0,19		

ns: no significativo; **= p < 0,01 (muy significativo).

para definir una de otra patología, por lo tanto, es muy necesario relacionar la clínica con la hematología y a la vez realizar pruebas serológicas específicas, que confirmen el diagnóstico presuntivo de estas interesantes enfermedades, que aún constituyen un problema de salud pública, por sus inadecuados diagnósticos.

Referencias Bibliográficas

- (1) Organización Panamericana de la Salud, OPS. Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guías para su Prevención y Control. Publicación científica 1995; 548:109.
- (2) Ebell M. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70(7):1279-87.
- (3) Savage H, Smith G. *Aedes albopictus* y *Aedes aegypti* en las Américas: Implicaciones para la Transmisión de Arbovirus e Identificación de Hembras Adultas Dañadas. *Bol Sanit Panam* 1995;118(6):473-478.
- (4) Halstead B. The pathogenesis of dengue. *Am J Epidemiol* 1981;114(5):632-48.
- (5) Finizola, F. Normas Básicas en el Manejo del Paciente con Fiebre Dengue, Dengue Hemorrágico y Dengue Shock. *Act Cient Venez* 1998; 49(1):18-24.
- (6) Pan American Health Organization, PAHO. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: Guidelines for Prevention and Control. Scientific Publication 1994;548:94.
- (7) Rodríguez T, Weir M. Dengue: a Review. *Tex Med* 1998;94:53-59
- (8) Guzmán M, Kourí G. Advances in Dengue Diagnosis. *Clin Diagn Lab Immun* 1996;3(6): 621-627.
- (9) Pulido S. Sintomatología y Serología de Pacientes con Diagnóstico Clínico de Dengue que Acuden al Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Tesis de Grado. Departamento de Bioanálisis. UDO. Cumaná, Venezuela, 1996. p. 48.
- (10) Cohen J. Infecciones por virus de Epstein-Barr. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 14^a ed. Madrid: Mc Graw Hill -Interamericana; 1998. p.1247-1250.
- (11) Andersson J. Clinical aspects of Epstein-Barr virus infection. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;80:94-104.
- (12) Kawa K. Epstein Barr virus associated diseases in humans. *Int J Hematol* 2000;71(2):108-117.
- (13) Pérez C, Alfaro W, Yock I. Estudio de anticuerpos contra el Virus Epstein-Barr en pacientes del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera 1995-2002. *Rev Med Hosp Nac N Dr C Saenz H* 2004;39(2):25-31.
- (14) Elgh F, Linderholm M. Evaluation of six commercially available kits using purified heterophile antigen for the rapid diagnosis

- of infectious mononucleosis compared with Epstein-Barr virus-specific serology. *Clin Diagn Virol* 1996;7:17-21.
- (15) Bruu A, Hjetland R, Holter E, Mortensen L, Natas O, Petterson W, et al. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:451-6.
- (16) Grotto I, Mimouni D, Huerta M, Mimouni M, Cohen D, Robin G, et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol Infect* 2003;131:683-9.
- (17) Lin S, Hsieh S, Yueh Y, Chao D, Chen W, King C, Wang W. Study of sequence variation of dengue type 3 virus in naturally infected mosquitoes and human hosts: implications for transmission and evolution. *J Virol* 2004;78:12717-12721.
- (18) Schelcher C, Valencia S, Delecluse H, Hicks M, Sinclair A. Mutation of a single amino acid residue in the basic region of the Epstein-Barr virus (EBV) lytic cycle switch protein Zta (BZLF1) prevents reactivation of EBV from latency. *J Virol* 2005;79(21):13822-8.
- (19) Bauer J. *Análisis Clínicos, Métodos e Interpretación*. Barcelona: Reverté; 1986. p. 193-223.
- (20) Pérez J. *Hematología*. 3ra ed. Caracas: Disinlimed C A; 1995. p. 399-455.
- (21) Sokal R, Rohlf J. *Biometría principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. España: H. Blume ediciones; 1979. p. 832.
- (22) Leiva H, Castro O, Parra J. Clinical aspects of the syndrome of dengue fever with manifestations hemorrhagies in pediatrics. *Diagn* 2004;43(1):23-27.
- (23) McKenzie S. *Hematología Clínica*. México: El Manual Moderno; 1991. p. 257-277.
- (24) Brigden M, Au S.; Thompson S, Brigden S, Doyle P, Tsaparas Y. Infectious mononucleosis in an outpatient population: diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity of Hoagland's criteria in heterophile-positive patients. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:875-81.
- (25) González X, Notario M. Alteraciones de la Hemostasia en las Enfermedades Virales. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 1999;15:21-24.
- (26) García S, Morales R, Hunter R. Dengue fever with thrombocytopenia: studies towards defining vulnerability of bleeding. *Bol Asoc Méd P R* 1995;87(1/2):2-7.
- (27) MacGowan J, Mahendra P, Ager S, Marcus R. Thrombocytopenia and spontaneous rupture of the spleen associated with infectious mononucleosis. *Clin Lab Haematol* 1995;17:93-4.
- (28) Maia D, Peace-Brewer A. Chronic, active Epstein Barr virus infection. *Curr Opin Hematol* 2000;7(1):59-63.
- (29) Huang Y, Liu Ch, Wang S, Lei H, Liu H, Lin Y, et al. Activation of Coagulation and Fibrinolysis During Dengue Virus Infection. *J Med Virol* 2001;63:247-251.
- (30) Gascon J, Giner V, Vidal J, Jou J, Mas E, Corachan M. Dengue: A reemerging Disease. A Clinical and Epidemiological Study in 57 Spanish Travelers. *Med Clin* 1998; 111(15):583-586.