

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TORAX
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

NEUMONÍA POR VIRUS DE EPSTEIN - BARR EN
NIÑOS.
REVISIÓN DE LA LITERATURA

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA EL:
DR. VINKO IVAN LLANES RIVERA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

MÉXICO D. F. 2002



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TORAX
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**NEUMONÍA POR VIRUS DE EPSTEIN - BARR EN NIÑOS.
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

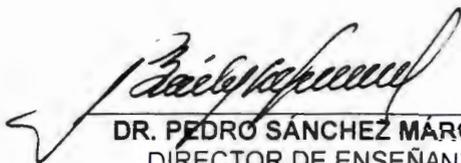
TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA EL:

DR. VINKO IVAN LLANES RIVERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA
PEDIATRICA

MÉXICO D. F. 2002

NEUMONÍA POR VIRUS DE EPSTEIN - BARR EN NIÑOS.
REVISIÓN DE LA LITERATURA



DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HSHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. LORENZO F. PÉREZ FERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
Y
CIRUGÍA DE TÓRAX PEDIÁTRICA
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS

DEDICATORIA

A MIS HIJOS, MAGALY , VINKO, MARCELA.

Los cuales hacen posible que el sol salga de noche, y que lo difícil y duro de la vida no lo sea. Simplemente un regalo de Dios.

A MI ESPOSA MAGALY

Más que cualquier proyecto de vida fue el hecho de haber aprendido a viajar en un alambre sin caer gracias a ti.

A MI MADRE

Más que darme la vida, ha sido ejemplo permanente de esfuerzo y valores, nada hubiera sido posible sin su existencia.

A LA JULIE

Por ser el pilar fundamental de nuestra familia, y ser nuestro ejemplo vivo de amor y entrega.

A MIS HERMANOS MARITZA Y RICARDO

Los cuales llenaron el espacio vacío en nuestra familia, siendo lo que nos faltaba.

A RICARDO

Por su apoyo brindado.

AGRADECIMIENTO

A MIS MAESTROS

Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández.

Quien hizo posible la realización de mis sueños, y me enseñó que " Parte del curso" es la experiencia de la vida.

Dr.Francisco Cuevas Schacht.

Por sus continuas enseñanzas.

Dra. Adriana Alva Chaire.

Por los conocimientos transmitidos.

A TODO EL PERSONAL DE ENFERMERÍA.

Por su apoyo diario, enseñanzas, cariño y amistad desinteresada siempre.

A MIS COMPAÑEROS

De manera especial a Vicente y Luis quienes me enseñaron un nuevo concepto de amistad, y fueron los hermanos que en algún momento hicieron falta, Paula, Sergio y Salvador por su apoyo siempre.

A MIS PACIENTES

Por ser los que me dan cada día no solo conocimientos médicos , sino valores humanos.

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	11
DEFINICIÓN	12
ANTECEDENTES HISTORICOS	13
EPIDEMIOLOGIA	14
PREVALENCIA	15
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	16
CUADRO CLÍNICO	22
DIAGNÓSTICO	24
TRATAMIENTO	29
PRONOSTICO	30
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	32
CITAS BIBLIOGRAFICAS	33

NEUMONÍA POR VIRUS DE EPSTEIN - BARR EN NIÑOS. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Llanes Rivera Vinko Ivan *, Pérez Fernández Lorenzo Felipe **, Cuevas Schacht Francisco Javier ***. Alva Chaire Adriana ****. Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos planteados fueron señalar los conocimientos actuales sobre neumonía por virus de Epstein - Barr en niños informados en la literatura médica, en relación con: cuadro clínico, estudios de imagen, exámenes paraclínicos, pruebas diagnósticas, etiología, curso clínico y los lineamientos generales del tratamiento y pronóstico. Proporcionar al personal médico pediátrico un informe actualizado claro y completo sobre ésta patología para su mejor entendimiento y mayor sensibilidad en el manejo de éstos pacientes.

Material y Método: El tipo de estudio realizado fue de revisión de la literatura. Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos de internet: Medline, Lilac, Artemisa y material impreso, nacional e internacional, de los últimos 50 años, limitado a la edad pediátrica. Los datos obtenidos fueron clasificados en función del nivel de evidencia y organizados de acuerdo a: Definición, Antecedentes Históricos, Epidemiología, Etiología y Patogenia, Cuadro Clínico, Tratamiento y Pronóstico.

Resultados y Conclusiones: En pacientes inmunocomprometidos con afección respiratoria baja, con cuadro clínico subagudo, crónico, insidioso, debe descartarse de manera intencionada la etiología por virus Epstein – Barr. Debido a lo poco frecuente de ésta entidad como patología pulmonar primaria, existe falta de sensibilización para su diagnóstico, lo que favorece el subdiagnóstico. El tratamiento continúa siendo controversial.

* Residente de Neumología pediátrica INP

** Cirujano de Tórax. Profesor titular del curso de Neumología Pediátrica y Cirugía de Tórax Pediátrica. INP. UNAM

*** Neumólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica y Servicio de Endoscopia. INP

**** Neumólogo Pediatra. Adscrito al Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax. INP

INTRODUCCIÓN

La infección respiratoria aguda se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad infantil en países en vías de desarrollo.¹⁻² Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus, siendo el virus sincitial respiratorio, los adenovirus, para influenza tipo 1, 2 y 3 los más frecuentemente aislados, seguido de causas bacterianas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Estafilococos*; otros agentes patógenos menos frecuentes son los llamados gérmenes atípicos, entre ellos el *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia tracomatis* y bacterias anaerobias y / o Gram negativas no habituales, frecuentemente resistentes a múltiples drogas tales como *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella*, *Legionella pneumophila*, entre otras.³⁻⁴

El virus de Epstein - Barr ha sido aislado ocasionalmente en pacientes con infección respiratoria aguda baja, la frecuencia de aislamiento es mayor en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana y con inmunodeficiencia secundaria a enfermedades neoplásicas e inmunológicas, sin embargo su participación como agente etiológico en los procesos neumónicos no ha sido precisada.

El virus de Epstein Barr (EBV) fue descubierto en 1964 por microscopía electrónica de células cultivadas de tejido de linfoma de Burkitt por Epstein Achong y Barr⁵, cuatro años mas tarde este virus demostró ser el agente etiológico de infección heterófilo positivo de mononucleosis⁶ El DNA del virus del EBV fue detectado en tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo en 1970 y desde entonces se ha demostrado que la adquisición del virus ocurre en 50% de niños en edad preescolar y en 80 - 100% de la población de países en vías de desarrollo.⁷ La presentación clínica es variable siendo la mas frecuente la forma asintomática o con escasa sintomatología y el cuadro típico mas frecuente, es el de la mononucleosis infecciosa, ha sido asociado con fatiga crónica y desordenes linfoproliferativos (linfoma de Burkit, carcinoma nasofaríngeo y carcinoma del timo)⁸ así como desordenes neurológicos⁹ y hematológicos¹⁰ En casos aislados se ha aislado EBV en asociación a infecciones respiratoria bajas tales como bronconeumonías.¹¹ Esta asociación ha aumentado en frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, con síndrome de inmunodeficiencia humana, tratamiento inmunosupresor, enfermedades inmunológicas y degenerativas.¹²

Sobre estas bases se justifica la revisión de la bibliografía especializada con el objeto de sistematizar la metodología diagnóstica para EBV y de señalar su participación como agente etiológico en procesos neumónicos.

JUSTIFICACIÓN

La difusión del conocimiento de la etiología y patogenia, manifestaciones clínicas, exámenes paraclínicos de presunción y confirmación, el manejo terapéutico médico y quirúrgico precisos y su pronóstico, son necesarios para brindar una orientación correcta al personal de salud en formación.

La existencia de poca bibliografía en español que reúna los conocimientos básicos y actualizados relacionados con neumonía por virus de Epstein - Barr en el niño, justifican ampliamente la realización de una revisión dirigida a la edad pediátrica, que recoja la experiencia de la literatura mundial clásica y nacional actualizada.

OBJETIVOS

- Señalar los conocimientos actuales sobre neumonía por virus de Epstein - Barr en niños reportados en la literatura.
- Describir las características del cuadro clínico, estudios de imágenes, paraclínicos, diagnóstico etiológico y curso clínico.
- Señalar los lineamientos generales del tratamiento, los resultados y pronóstico.
- Conocer el nivel de evidencia de las publicaciones informadas.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Estudio

De revisión de la literatura.

Material Objetivo

Todos los artículos reportados en la literatura mundial y nacional sobre neumonía por virus de Epstein Barr en niños en los últimos 50 años.

Material de Estudio

Todos los artículos sobre neumonía por virus de Epstein Barr de los últimos 50 años de texto completo impresos presentes en los sitios de recolección de la muestra.

Ubicación

Centro de Información y Documentación, Biblioteca – Hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Base de datos de Internet: Medline, Lilacs, Artemisa.

Criterios de Inclusión

Artículos sobre neumonía por virus de Epstein Barr en pacientes de 0 a 18 años, en Inglés y Español, Texto Completo, últimos 50 años. Fuentes Electrónicas: Medline, Gateway , como fuentes internacionales, Lilacs como fuente latinoamericana y Artemisa como fuente nacional. Fuentes Impresas: Index Medicus, Currents, Anuarios de Estadística de Salud, Textos de Neumología Pediátrica.

Criterios de Exclusión

Los artículos que se limitaron a comentar el contenido de un estudio.

Se procedió a recoger la información presente en los centros de recolección de la fuente electrónica utilizando la base de datos de Internet de Gateway y Medline para la bibliografía internacional, se introdujo la búsqueda de "Epstein – Barr Pneumonia", limitando la búsqueda a los últimos 50 años; la edad de 0 a 18 años, idioma inglés y ~~no~~ español, área de estudios en humanos, de las referencias obtenida se seleccionaron los artículos de texto completo presentes en las colecciones de los centros de recolección de datos. En cuanto a las publicaciones en Latinoamérica se consultó la base de datos Lilacs, siguiendo los mismos criterios de selección. Para la bibliografía nacional se consultó la base de datos Artemisa que recoge la información médica nacional desde 1970, introduciendo las palabras claves de "Neumonía Epstein – Barr en niños".

Se realizó la búsqueda de la información sobre neumonía Epstein – Barr en niños en los medios impresos Index Medicus, Currents, Anuarios de Estadísticas de Salud de la Secretaría de Salud y en los Textos de Neumología Pediátrica.

El contenido de los artículos obtenidos fue organizado en función del nivel de evidencia y de acuerdo a: Definición, Antecedentes Históricos, Epidemiología, Etiología y Patogenia, Cuadro Clínico, Tratamiento y Pronóstico.

RESULTADOS

De la investigación inicial se obtuvieron 150 referencias emanadas de la base de datos de la red electrónica de Medline, en Lilacs y Artemisa no se encontró ningún artículo referente al tema investigado. Se seleccionaron un total de 55 artículos impresos de texto completo de los centros bibliográficos. De la totalidad de artículos 27 correspondieron el más bajo nivel de evidencia siendo opiniones de expertos, series de casos o reportes de un caso; 19 artículos de nivel 4 dado por estudios descriptivos analíticos; 6 artículos de nivel de evidencia 3 siendo estudios de casos y controles; 3 estudios con nivel de evidencia 2 correspondiendo a estudios de cohortes. (Ver Cuadro No.1)

NIVEL DE EVIDENCIA	No. ARTÍCULOS	PORCENTAJE (%)
I	0	0
II	3	5.4
III	6	11
IV	19	34.5
V	27	49.1
TOTAL	55	100

Los resultados se expresaron en forma descriptiva, siguiendo el esquema de desarrollo propuesto en los objetivos y presentando las referencias bibliográficas correspondientes.

DEFINICIÓN

La neumonía es el proceso de consolidación pulmonar resultante de la sustitución del aire de los alvéolos y de los ductos alveolares por edema e infiltrado de células inflamatorias en las paredes alveolares y / o en el intersticio pulmonar . Este fenómeno inflamatorio es la respuesta orgánica a la invasión del tejido pulmonar por agentes extrínsecos o intrínsecos, sean de tipo físico, químico, inmunológico o infeccioso. ¹³ Para considerar la etiología de la neumonía por virus de Epstein - Barr, es necesaria la presencia de un cuadro clínico y radiológico de neumonía, en presencia de la confirmación serológica de infección aguda o reactivación de infección por virus de Epstein - Barr.

ANTECEDENTE HISTORICO

La primera descripción de lo que hoy conocemos como síndrome clínico de mononucleosis infecciosa se atribuye a Filatov, un pediatra ruso que publicó sus observaciones en 1885, y a Emil Pfeiffer, un médico alemán que reportó sus observaciones 4 años más tarde. Pfeiffer describió dos formas de presentación, una llamada "Fiebre glandular", un episodio febril de corta duración con adenopatías cervicales, y otra forma subaguda o crónica con fiebre de mayor duración, linfadenopatías, dolor de garganta y organomegalias.⁸

La historia moderna del virus de Epstein – Barr comenzó con la identificación clínica temprana de la mononucleosis infecciosa en 1920 por Sprunt y Evans.¹⁴ Subsecuentemente Downey y Mckinlay describieron las anomalías hematológicas que caracterizaron la mononucleosis infecciosa, en la siguiente década la respuesta a anticuerpos heterófilos fue detectada en pacientes con mononucleosis infecciosa, pero también en pacientes con otras enfermedades. En 1958 Denis Burkitt hizo la observación que tumores de la mandíbula a menudo como metástasis distante y que ocurría predominantemente en niños pequeños en África Central, constituía una entidad clínica simple, estos tumores de crecimiento rápido y altamente fatal, se sospechó la etiología viral inicialmente, pero ningún agente pudo ser detectado en dichos tumores. No fue hasta que las biopsias in vitro de dichos tumores fue realizada, y que la propagación de partículas virales sugerían la presencia de un herpesvirus, más tarde identificado como Virus Epstein – Barr, el cual fue visualizado por microscopía electrónica por Epstein y Barr.⁵

Unos pocos años más tarde estudios de inmunofluorescencia indirecta desarrollaron la detección de anticuerpos a virus de Epstein – Barr y antígeno de cápside. Por hallazgo casual un técnico que trabajaba con ésta técnica de inmunofluorescencia condujo a la mononucleosis infecciosa. El estudio realizado tanto antes como después de la enfermedad demostró que se desarrollaban anticuerpos para Virus Epstein – Barr y antígeno de cápside en asociación con los episodios de mononucleosis infecciosa. Esto condujo a las primeras especulaciones que el virus Epstein – Barr era el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

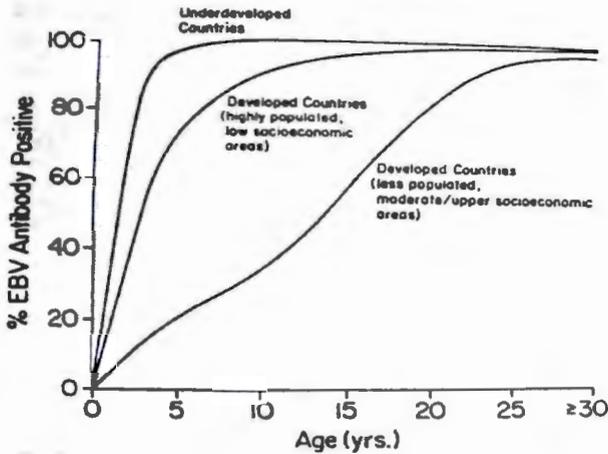
Las infecciones respiratorias representan la mayor causa de mortalidad en países en desarrollo. Uno de cada 3 niños menores de un año de edad, desarrollará una infección del tracto respiratorio inferior durante su primer año de vida. Estudios epidemiológicos prospectivos en Estados Unidos han revelado que la tasa de incidencia de neumonía es de 15 – 20 casos cada año por 1000 niños durante el primer año de vida. Otros estudios epidemiológicos han evaluado su prevalencia en niños menores de un año con infecciones del tracto respiratorio bajo y han encontrado que esta es del 30%, sólo superado por traqueobronquitis cuya prevalencia es del 34%.^{1,2,3}

La frecuencia relativa de enfermedades del tracto respiratorio de vía aérea inferior ya sea bacteriana o viral es difícil de determinar debido a la falta de sensibilidad y especificidad de la mayoría de los métodos de confirmación diagnóstica para infecciones bacterianas o virales, lo cual varía desde menos del 15% a más del 50% en diferentes series.¹⁵

La mononucleosis infecciosa es de distribución mundial, siendo el agente causal el virus de Epstein – Barr en más del 90% de los casos.¹⁶ La enfermedad es el resultado de una infección primaria que ocurre con mayor frecuencia en los primeros años de la vida.¹⁷

La exposición al virus de Epstein – Barr es extensa, y la mayoría de las infecciones ocurren durante la niñez. En países en vías de desarrollo y áreas densamente pobladas aproximadamente un 80 – 90% de los niños pueden haber tenido contacto con virus de Epstein – Barr al 5° día de vida. (Ver gráfico)

PREVALENCIA DE INFECCIÓN EBV EN VARIOS TIPOS DE POBLACIÓN



La frecuencia de infección es mayor en poblaciones con mejor nivel socioeconómico, y pocos adultos jóvenes en estos niveles sociales han escapado a la infección. La relación entre estrato socioeconómico y el inicio de la infección por virus de Epstein – Barr tiene consecuencias importantes, debido a que la infección que ocurre durante la niñez es usualmente asintomática, y la manifestación clínica puede ocurrir hasta la etapa adulta. De forma similar la baja evidencia de mononucleosis infecciosa entre población negra en países desarrollados pareciera estar relacionado a su bajo estrato socioeconómico y por ende su infección en los primeros años de vida, a diferencia de la población blanca, ya que el inicio de la infección por virus Epstein – Barr es a edades tempranas de la vida, hay menos probabilidades de un episodio clínico de mononucleosis infecciosa.¹⁸

El título promedio de anticuerpos a virus Epstein – Barr y antígenos de cápside es elevado en los extremos de la vida, jóvenes y ancianos. Durante la niñez temprana este fenómeno es posiblemente relacionado a la frecuencia elevada de infección primaria, los títulos en gotas de saliva durante la adolescencia y el incremento gradual con el aumento en edad se debe probablemente a la reactivación de infecciones latentes tempranas a mayor edad, en todos los grupos de edad el sexo femenino tiene títulos más elevados de anticuerpos que el sexo masculino.¹⁴

En los Estados Unidos al menos un 40% de niños han sido infectados con virus Epstein – Barr antes de la adolescencia.¹⁹

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Una clasificación útil de las infecciones respiratorias agudas, las divide o categoriza según la localización anatómica, por debajo de la epiglotis, como de tracto respiratorio inferior o bajo.

La neumonía es consecuencia de una deficiencia en los mecanismos de defensa pulmonar normal. Entre los más frecuentemente descritos tenemos la pérdida del filtro que representa la vía aérea superior (mecanismo abolido en pacientes con traqueostomía o intubados), deglución anormal, o deficiencias en los mecanismos de defensa inmune local o en el aclaramiento mucociliar. Otros mecanismos que pueden predisponer a su desarrollo incluyen anomalías anatómicas en el parénquima pulmonar, condiciones inflamatorias no infecciosas, estados de flujo sanguíneo pulmonar alterado y edema pulmonar.¹

Los agentes infecciosos pueden alcanzar la vía aérea distal por una de dos rutas: la vía aérea o el torrente sanguíneo. El proceso infeccioso puede extenderse al espacio pleural y resultar en empiema o puede inducir pleuritis con una efusión pleural reactiva.¹

La organización de la reacción inflamatoria en el área infectada usualmente ocurre en una a dos semanas con degradación enzimática de los leucocitos acumulados. Pueden sin embargo presentarse resultados menos favorables como formación de abscesos pulmonares, neumatoceles y organización de la respuesta inflamatoria que lleve a largo plazo a fibrosis pulmonar.

La mayoría de las neumonías pediátricas son de origen viral, pero siempre debe descartarse una etiología bacteriana en el diagnóstico diferencial dado que la administración de antibióticos es crucial en el manejo de esta última. La dificultad diagnóstica estriba en la incapacidad de infantes y niños pequeños de expectorar suficiente esputo para la tinción de Gram y cultivos. Los cultivos sanguíneos de un niño con neumonía bacteriana revelan el agente causal en menos del 17% de los casos en los pacientes ambulatorios. Las pruebas de antígenos séricos tienen sensibilidad y especificidad variables en dependencia del patógeno involucrado, y las radiografías de tórax no pueden distinguir entre una neumonía viral y una neumonía bacteriana en estadios tempranos.

La edad del niño parece ser el determinante más importante del patógeno causal de neumonías pediátricas. Los neonatos menores de 5 días de vida con neumonías bacterianas adquieren la infección en el canal del parto o por bacteremia materna justo antes o durante el nacimiento. Los neonatos que requieren manejo invasivo como intubación endotraqueal, ventilación mecánica, colocación de catéteres intravasculares incrementan su riesgo para neumonías nosocomiales causadas por estafilococos coagulasa positivos y negativos,

enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, E. Coli u otros gérmenes Gram negativos.

Las neumonías bacterianas en niños usualmente ocurren por inhalación de patógenos bacterianos . La bacteria puede ser transmitida al niño por estrecho contacto de persona a persona ò por la vía aérea. No es raro encontrar colonización bacteriana en el tracto respiratorio superior lo cual es variable en dependencia del germen. Al menos 20-50% de los niños con neumonía bacteriana tiene una infección viral acompañante, la mayoría por el virus sincitial respiratorio, influenza ò sarampión. El mecanismo podría ser la interferencia del virus con las barreras anatómicas y fisiológicas que previenen normalmente al tracto respiratorio inferior de las infecciones. ⁴

Aunque raro como patógeno pulmonar en niños sanos , todos los miembros de la familia Herpesvirus (Herpes simple virus tipos I y II, varicela zoster, citomegalovirus , epstein- barr y virus herpes tipo VI) pueden causar infección del tracto respiratorio inferior en pacientes inmunocomprometidos, generalmente con diseminación hematògena o parte de una infección sistémica. ¹⁹

Como los otros Herpesvirus, el virus Epstein – Barr produce a largo plazo infección y causa una variedad de síndromes clínicos, incluyendo mononucleosis infecciosa, afección del sistema nervioso central, enfermedades malignas linfoproliferativas y carcinoma nasofaríngeo. La Neumonitis puede ocurrir como parte de una infección primaria por virus de Epstein – Barr , pero es poco común, aunque quizás subdiagnosticada. ¹¹

El virus Epstein Barr, es uno de los siete herpesvirus con potencial para infectar a los seres humanos, fue descubierto en 1964 por Epstein y colaboradores por microscopía electrónica en líneas celulares derivadas de linfoma de Burkitt en un intento de aislar un agente transmisible asociado a éste. ^{1,2,3,4}

En 1968, se demostró que es el agente etiológico de mononucleosis infecciosa. Desde entonces ha sido asociado a carcinoma nasofaríngeo, linfoma no Hodgkin, leucoplasia oral en pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, linfoma de Hodgkin y linfoma de células T. Otras entidades a la que se ha descrito asociación son tonsilofaringitis aislada, episodios de trombocitopenia y desórdenes neurológicos agudos y posiblemente crónicos. ⁵

El genoma viral está encapsulado dentro de una nucleocápside la cual está a su vez rodeada por la cubierta viral. La nucleocápside es icosaédrica (162 capsómeros), tiene diámetro de 100 a 110 nm, y todo el virión recubierto mide de 150 a 220 nanómetros. El genoma viral está formado por una molécula de DNA lineal, de doble hebra con cerca de 170,000 a 175,000 pares de nucleótidos, el cual codifica para casi 100 proteínas virales. Durante la replicación viral, estas proteínas son importantes para regular la expresión de genes virales, replicación de DNA viral, formación de componentes estructurales del virión y modulación de la respuesta inmune del huésped. ^{2,9,10}

El virión VEB infecta de manera preferencial a los linfocitos B. Antes de que éste entre a la célula, una glicoproteína mayor de la cubierta, gp350 se une al receptor viral, la molécula CD21 (receptor del complemento C3d) en la superficie de la célula B. Existen otros factores adicionales a CD21 que son importantes para la infección, uno de ellos es el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, el que sirve como cofactor para la infección de células B.^{2,10}

Aunque 60% o más de las infecciones respiratorias de vía aérea inferior son virales, la consecuencia a menudo es la sobreinfección bacteriana, de los gérmenes bacterianos el *Streptococcus pneumoniae* es el germen más común, seguido por *Haemophilus influenzae* y el *Staphylococcus aureus*, otros agentes no virales incluyen *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*.

A pesar de estas posibilidades diagnósticas, las infecciones virales representan las causas más comunes de infección respiratoria baja, especialmente entre niños menores de 5 años de edad. De éstos el virus sincitial respiratorio, el virus de parainfluenza tipo 1, 2 y 3 el virus de la influenza tipo A y B y el adenovirus. Otros virus tales como virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y el Herpes virus humano tipo 6 han sido asociados ocasionalmente con infección del tracto respiratorio inferior como patógeno primario o como patógeno cofactor con otros agentes.²⁰ Aunque poco frecuente como patógeno pulmonar en niños sanos, todos los miembros de la familia herpes virus, pueden causar infección del tracto respiratorio inferior en pacientes inmunocomprometidos, generalmente por diseminación hematológica de una infección sistémica.

El citomegalovirus primariamente puede afectar pacientes que reciben transplantes alogénicos de médula ósea, sin embargo niños sanos con síntomas de tracto respiratorio inferior pueden tener cultivos positivos para citomegalovirus.

El virus de Epstein Barr como se mencionó no es un agente común de neumonía primaria en niños sanos. En un grupo de 113 niños sanos con mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr, 6 niños todos menores de 4 años desarrollaron neumonía durante la enfermedad.

Las infecciones en el paciente inmunocomprometido comienzan con el daño o la ruptura de la piel o superficies mucosas por organismos microbianos. El tipo y la extensión de la infección son influenciados por el número, virulencia y el tropismo de los organismos, así como la competencia de la respuesta del sistema inmune.²¹

Aunque la piel y las superficies mucosas del tracto alimentario proveen grandes superficies para la adherencia y colonización de organismos oportunistas, los pulmones ofrecen la mayor superficie del cuerpo expuestos a agresores ambientales. El área total de superficie pulmonar se ha estimado cerca de 200 m².^{22,23}

La posibilidad que el virus Epstein – Barr pudiera ser involucrado en la etiología de neumonía intersticial linfocítica fue sugerida primeramente por Liebow y Carrington en 1973.

La etiología de la neumonía Intersticial difusa es desconocida, pero varios mecanismos patogénicos han sido propuestos ; Fenómeno autoinmune, una infección viral latente, como una manifestación pulmonar de una alteración inmune generalizada.²⁴ En años recientes, la proliferación pulmonar linfoidea difusa ha sido descrita en niños y adultos con SIDA, y en pacientes que han sido tratados con terapia inmunosupresora después de trasplantes de órganos, en la mayoría de estos pacientes inmunodeprimidos se ha definido una relación entre la proliferación linfocítica y el virus de Epstein – Barr. El virus de Epstein – Barr es un herpes virus ubicuo que ha sido consistentemente asociado con alteraciones linfoproliferativas benignas y malignas, se ha demostrado en las glándulas salivares de pacientes con síndrome de Sjogren, y puede jugar un rol patogénico en esta enfermedad.

El pulmón puede ser reservorio del virus de Epstein – Barr debido a que el virus fue prevalente en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con carcinoma broncogénico, la presencia continua del virus de Epstein – Barr en las vías aéreas periféricas pueden predisponer al pulmón a proliferación linfocítica relacionada a virus Epstein – Barr tal como se ha reportado en pacientes inmunodeprimidos.

Los resultados de éste estudio mostraron que hay una elevada presencia de DNA de virus Epstein – Barr en muestras de tejido pulmonar de pacientes con neumonía intersticial linfocítica en comparación con algunos pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, lo que sugería que el virus Epstein – Barr podría jugar un papel en la proliferación linfocítica en algunos casos de neumonía intersticial linfocítica.²⁴

Así mismo análisis de tejido pulmonar mostraron que sólo un pequeño número de células contenían genoma viral, células de tejido pulmonar revelaron signos de hibridización positiva que contenían probablemente formas latentes de DNA viral. Las formas de replicación activa se han visto primariamente en células epiteliales de la orofaringe, dentro de linfocitos usualmente conteniendo formas latentes, las señales de hibridización variaron en intensidad, sugiriendo que dichas células pueden también contener variantes en número de copias de DNA viral. El virus Epstein – Barr es un gamma – herpes virus con un gran potencial etiológicamente involucrado en alteraciones linfoproliferativas. Se ha mencionado tropismo para linfocitos B y la capacidad para transformar éstas células in vitro e inducir su proliferación continua. El virus ha sido asociado con linfoma pulmonar en pacientes inmunocomprometidos, y en niños con neumonía intersticial linfocítica con SIDA.

Recientemente el DNA de virus Epstein – Barr las secuencias fueron también identificadas en 72% de casos de granulomatosis linfomatoide usando reacción en cadena de polimerasa.

La localización pulmonar de Epstein – Barr relacionado a proliferación linfoidea puede ser favorecida por la presencia habitual del Epstein – Barr dentro del parenquima pulmonar, sin embargo la evidencia de esto es incierta. Lung y colaboradores encontraron que el genoma de Epstein – Barr estaba presente en muestras de lavado broncoalveolar de un 47% de pacientes con sospecha de carcinoma broncogénico. En contraste usando reacción en cadena de polimerasa Katzenstein y Paiper fallaron en comprobar la secuencia de DNA del virus Epstein – Barr en siete sujetos control con linfoma pulmonar.²⁴

Considerando la densidad de las bacterias, virus y hongos en el aire, y que las personas respiran entre 10000 y 20000 litros de aire diariamente es comprensible que pacientes con daño severo en sus mecanismos de defensa son propensos a infecciones pulmonares serias.²⁵

Los mecanismos de defensa del huésped consisten de un sistema inmune innato filogenéticamente más primitivo que actúa como defensa inicial contra varios patógenos y sirve como facilitador de la inmunidad específica en organismos superiores.^{26,27}

Muchas complicaciones pulmonares no infecciosas ocurren en pacientes pediátricos inmunocomprometidos incluyendo algunos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, por lo que debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de neumonía infecciosa.^{28,29}

El uso del término huésped inmunocomprometido es relativamente nuevo, Utz describió el término patógenos oportunistas e inmunodeficiencia en 1962, y en 1967 Raskin y Remington usaron el término huésped comprometido.³⁰

Durante la década de los 60 la mejoría de programas terapéuticos para niños con cáncer, principalmente leucemia linfocítica aguda resultaron en prolongar el tiempo de supervivencia e incrementar el riesgo de niños con infecciones por gérmenes oportunistas. Los niños que no murieron rápidamente durante la terapia inicial presentaron riesgo para infecciones pulmonares por arriba de períodos prolongados de remisión que mantenían quimioterapia por al menos 5 años. El germen *Pneumocystis carinii* previamente identificado como un patógeno primario en niños malnutridos, emergió como un problema mayor en estos niños.^{31,32}

La neumonía por varicela zoster fue también un problema mayor debido a su frecuencia en niños y la falta de terapia antiviral efectiva.³³ Más tarde durante la década de los 60 el primer trasplante de médula ósea fue realizado en niños, con malignidad refractaria, las neumonías bacterianas fueron generalmente tratables con terapia antimicrobiana efectiva pero las neumonías por hongos llegaron a ser

un problema mayor en niños con neutropenia prolongada, tales como algunos con anemia aplásica o niños recibiendo quimioterapia intensiva.

Las neumonías por aspergillus fue un problema común, y se reconoció la asociación de esto con construcciones hospitalarias y otros factores de riesgo tales como neutropenia prolongada.³⁴ En 1976 y 1977 Hughes y colaboradores describieron el tratamiento efectivo y profilaxis para neumonía por pneumocystis carinii en pacientes oncológicos con trimetoprim- sulfametoxazol. En la década de los 80 la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultaron en un nuevo grupo de niños inmunocomprometidos, algunos recibiendo transfusión de sangre contaminada, hemofilia u otras indicaciones y más tarde en niños con madres infectadas de H.I.V . El Pneumocystis carinii reemergió como el mayor patógeno pulmonar en este grupo, tanto como causa de infección y muerte.³⁵

En suma a lo anterior, pacientes con SIDA, nuevos grupos de alto riesgo, incluyendo pacientes con leucemia aguda no linfocítica, linfoma y tumores sólidos, incluyendo tumores de cerebro, que han estado recibiendo terapia agresiva combinada con quimioterapia y radioterapia.³⁶

El número de pacientes con trasplantes de médula ósea y otros tejidos también ha continuado expandiéndose y más complicaciones pulmonares no infecciosas se han descrito en estos grupos, incluyendo bronquiolitis obliterante en receptores de trasplantes de médula ósea y neumonía intersticial linfoidea en pacientes pediátricos con SIDA.

En base a lo anterior en pacientes inmunocomprometidos debe considerarse de forma sistemática como posibilidad diagnóstica la neumonía por virus de Epstein - Barr.

CUADRO CLINICO

La infección primaria con virus Epstein - Barr ocurre comúnmente durante la niñez, pero usualmente es asintomática.³⁷

Raramente la infección por virus Epstein - Barr produce síndromes clínicos característicos, de forma adicional un niño desarrolla ocasionalmente los síntomas y signos de mononucleosis infecciosa, lo cual es diagnosticado más frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes.³⁸

Mientras que la mayoría de infecciones por virus Epstein - Barr de infantes y niños son asintomáticas o no tienen síntomas específicos, la infección de adultos y jóvenes frecuentemente resulta en mononucleosis infecciosa.³⁹ Más del 50 % de pacientes con mononucleosis infecciosa manifiestan la tríada clásica de fiebre, linfadenopatía y faringitis; esplenomegalia, petequias en el paladar y hepatomegalia están presentes en más del 10% de pacientes, complicaciones menos frecuentes incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica, miocarditis, hepatitis, úlceras genitales, ruptura esplénica, rash y complicaciones neurológicas tales como síndrome de Guillain - Barre, encefalitis y meningitis. La mayoría de pacientes con mononucleosis infecciosa tienen leucocitosis con un incremento absoluto en el número de células mononucleares periféricas, anticuerpos heterófilos, niveles séricos elevados de aminotransferasas y linfocitos atípicos. Los linfocitos atípicos son primariamente células T, muchos de los cuales responden a células B infectadas por virus Epstein - Barr. La mayoría de los síntomas de mononucleosis infecciosa son atribuidos a la proliferación y activación de células T en respuesta a la infección. Se ha comprendido que el inicio de una infección primaria aguda por virus Epstein - Barr no es sinónimo de mononucleosis infecciosa a menos que un mínimo de hallazgos clínicos típicos y hematológicos estén presentes.¹⁴ En general el espectro de manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa por virus Epstein - Barr en niños es similar a la forma clásica descrita en adultos jóvenes, la fiebre comúnmente dura 1 a 2 semanas, el aumento de los nódulos linfáticos es marcado o mínimo, los nódulos linfáticos están localizados principalmente en la cadena cervical de forma bilateral, y menos frecuentemente en la axila u otros sitios, el exudado usualmente acompaña el tejido tonsilofaríngeo afectado, sin embargo niños pequeños parecieran tener elevada frecuencia de rash y dolor abdominal que lo reportado en jóvenes y adultos. Así mismo niños menores de 4 años parecieran tener una elevada frecuencia de hepatoesplenomegalia, infección del tracto respiratorio superior, y rash en la piel. La fuerte correlación observada en pacientes adultos jóvenes entre la administración de ampicilina y el desarrollo subsecuente de rash en la piel, no es aparente entre pacientes pediátricos, esto puede deberse al menos en parte a la frecuencia general elevada de manifestaciones cutáneas en niños no relacionadas a la administración de antimicrobianos, o al tipo de antimicrobianos administrados.

Aproximadamente uno de cada cinco niños con mononucleosis infecciosa desarrollan uno o más complicaciones significativas que involucran principalmente los sistemas; pulmonar, neurológico, y hematológicos.¹⁴ Los niños parecieran desarrollar trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas, obstrucción importante de la vía aérea, complicaciones neurológicas, más frecuentemente que los adultos.

La infección crónica activa por virus Epstein – Barr es una alteración muy rara que ha sido definida por la presencia de las siguientes tres características: Enfermedad severa de más de seis meses de duración que comienza como una infección primaria por virus de Epstein – Barr, o que está asociada con títulos anormales de anticuerpos para virus Epstein – Barr, evidencia histológica de enfermedades orgánicas tales como neumonitis, hepatitis, hipoplasia de médula ósea, uveítis y demostración de antígenos de virus de Epstein – Barr, o DNA de Epstein – Barr en tejidos. Hay a menudo elevación extrema de títulos específicos de anticuerpos para el virus, en contraste el síndrome de fatiga crónica es una alteración diferente en la cual los pacientes tienen ligera elevación de títulos de anticuerpos para el virus de Epstein – Barr y otras virosis.³⁹ La Neumonitis Intersticial linfoidea ocurre primariamente en niños, pero también ocurre en adultos infectados con HIV. Es caracterizado por infiltrado pulmonar Intersticial difuso, los cambios patológicos en la lesión incluyen infiltrado de los septos alveolares por linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos.⁴⁰ La Neumonía Intersticial linfocítica es una proliferación linfoidea difusa que afecta los espacios intersticiales del pulmón. Es comúnmente asociada con hipergammaglobulinemia y ha sido relacionada a alteraciones sistémicas e inmunológicas particularmente al síndrome de Sjogren.

El cuadro clínico de los pacientes con neumonía por Epstein – Barr, está precedido generalmente de una enfermedad crónica, se caracteriza por síntomas respiratorios de presentación insidiosa, crónica. El inicio de la enfermedad es a menudo subclínico, con curso lento, progresivo, hipoxemia leve, los pacientes usualmente están afebriles, y tienen linfadenopatía generalizada, agrandamiento de glándulas salivales, el hipocratismo digital puede ser evidente, la presencia de taquipnea, tos y retracciones costales pueden o no estar presentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mononucleosis infecciosa ha dependido por largo tiempo de tres criterios básicos, mencionados por Hoagland., éstos han sido modificados a través del tiempo pero los principios básicamente son los mismos: a) manifestaciones clínicas compatibles. b) la presencia de una linfocitosis con linfocitos atípicos presentes. c) títulos de anticuerpos heterófilos anormales. ⁴¹ El virus Epstein – Barr comunmente produce infección en etapas tempranas de la vida, esta infección usualmente es asintomática o asociada con manifestaciones leves inespecíficas. ⁴² El virus fue primeramente encontrado en líneas celulares de linfoblastos persistentemente infectados derivados de linfoma de Burkitt. A inicios de 1960 se demostró el advenimiento de test serológicos y virológicos específicos para virus Epstein – Barr. Métodos cualitativos y cuantitativos son ahora disponibles para detectar respuesta de anticuerpos a varios antígenos de virus de Epstein – Barr, los test serológicos han sido el método más ampliamente usado para propósitos de diagnóstico e investigación. ⁴³

Un número de antígenos virales específicos de estructura diferente, entre ellos antígenos de cápside, antígeno temprano, y antígeno nuclear, entre otros, y sus correspondientes anticuerpos han sido descritos. El patrón de respuesta de esos anticuerpos provee el conocimiento de inicio temporal de infección por virus de Epstein – Barr, tanto en fase aguda, convalescente o antigua. ⁴³ El desarrollo de anticuerpos de virus de Epstein – Barr ha sido mejor estudiado en pacientes con virus de Epstein – Barr inducida por mononucleosis infecciosa, el prototipo de infección primaria sintomática por Epstein – Barr. La fase aguda de esta enfermedad es caracterizada por respuesta de anticuerpos IgM o IgG, al antígeno de cápside de Epstein – Barr, y una respuesta IgG al antígeno temprano a Epstein – Barr. La respuesta IgM al antígeno de cápside es transitoria, durando sólo 1 o 2 meses, ésto se presenta en niños más pequeños, la respuesta IgG a éste antígeno probablemente dura el resto de la vida, el antígeno temprano de Epstein – Barr está compuesto de dos componentes llamados : Difuso (D), y restringido (R), basado en sus características de inmunofluorescencia. ⁴³ (Cuadro 2)

CUADRO N° 2.**COMPORTAMIENTO DE ANTICUERPOS EN INFECCIÓN POR VEB**

	IgM Ag de Cápside	IgG Ag de Cápside	IgG Tem prano- D	Ag R	Ac Anti Nuclear
Susceptible	-	-	-	-	-
Inf. Prim. Aguda (Sd.)	+	+	+	-	-
Mononucleosis Inf. Prim. Aguda (Asintomática)	+	+	-	+	-
Inf. Antigua	-	+	-	-	+
Reactivación	+/-	+	+	+	+

La respuesta de anticuerpos al antígeno temprano en mononucleosis infecciosa aguda, en la gran mayoría de adultos y niños es debido al componente D, sin embargo la respuesta dirigida al componente R, se ha visto en un número modesto en niños pequeños. La respuesta de anticuerpos al antígeno temprano de Epstein – Barr inicialmente se creyó persistía por pocos meses y que podría servir como marcador de infección reciente. Sin embargo hallazgos más tarde revelaron que ésta respuesta frecuentemente no se detecta por varios meses o años, después de un episodio de mononucleosis infecciosa en adultos y niños. Los anticuerpos al antígeno nuclear se desarrollan posteriormente, usualmente hasta varias semanas o pocos meses después del inicio clínico de mononucleosis infecciosa. Con la excepción de una respuesta de anticuerpos al antígeno temprano de Epstein – Barr, dirigido característicamente al componente R, la evolución de un patrón similar de anticuerpos probablemente ocurre con la infección primaria por Epstein – Barr, no asociada con mononucleosis infecciosa.

Diagnóstico serológico de infección primaria aguda:

Una muestra de sangre usualmente 3 a 4 semanas y algunas veces más tarde del inicio clínico de mononucleosis infecciosa.⁴⁴ En la mayoría de los casos, contiene respuesta IgM, la detección de anticuerpos IgM al antígeno de cápside Epstein – Barr, lo cual probablemente es suficiente para hacer el diagnóstico de una infección aguda. La presencia de anticuerpos al antígeno temprano, particularmente el componente D, es evidencia de infección reciente, pero ésta respuesta no se detecta en 10 – 20% de niños con infección aguda por mononucleosis. Los test serológicos específicos de Epstein – Barr indicados para propósito diagnóstico en pacientes, que experimentan una infección por mononucleosis basado en características clínicas y hematológicas, (más del 50% de linfocitosis con más del 10% de formación de células atípicas).

La respuesta de anticuerpos heterófilos en esos pacientes puede no ser detectado debido a haberse realizado éstos en etapa temprana de la enfermedad. Esta respuesta, por algunas causas desconocida también puede no desarrollarse en mononucleosis infecciosa por virus Epstein – Barr, así como a menudo se ha visto en niños muy pequeños , así como en cuadros clínicos que simulan mononucleosis infecciosa tales como , citomegalovirus, toxoplasma gondi, u otros agentes y no por virus Epstein – Barr.

Diagnóstico serológico de infección antigua: Una infección antigua por virus Epstein- Barr se diagnóstica por la ausencia de anticuerpos IgM para antígeno de cápside Epstein – Barr, y la presencia de relativamente pocos cambios de títulos de anticuerpos IgG para antígeno de cápside Epstein – Barr y antígeno nuclear.

Diagnóstico serológico de reactivación: En contraste a los criterios relativamente claros de infección primaria y antigua, hay alguna confusión en relación a los hallazgos serológicos que indican reactivación. La persistencia y usualmente títulos elevados de anticuerpos a virus Epstein – Barr, componentes de antígeno temprano, ha sido interpretado como indicador de reactivación de estudio viral latente. La neumonía Intersticial difusa es un grupo heterogéneo de enfermedades, sólo algunas de las cuales son de causa conocida, agentes ambientales, drogas , toxinas, son las causas más conocidas.^{42,45,46}

La detección del genoma del virus de Epstein – Barr fue basado en la hibridación con una prueba que incluía el BAM HI-V de la región del genoma viral. Esta prueba sirve como un método sensitivo para el virus de Epstein – Barr debido a que la región 3071 bp Bam HI-V se repite cerca de 10 veces en el DNA viral. Recientemente se ha reportado que ésta prueba, unido con métodos de detección colorimétrica, es lo suficientemente sensible para detectar dos copias de DNA de Epstein – Barr en células Namalwa.⁴⁷

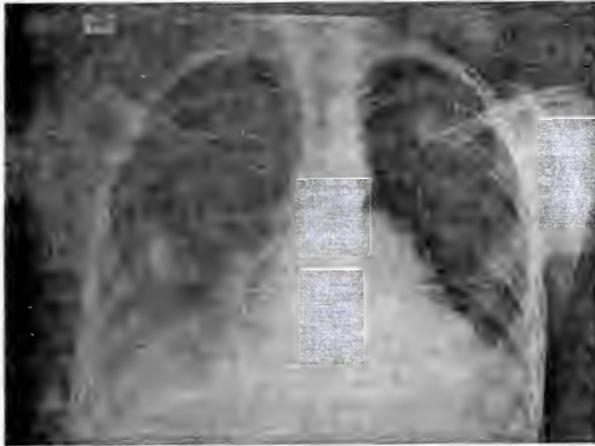
El virus de Epstein - Barr clásicamente se ha asociado con mononucleosis infecciosa y dos enfermedades neoplásicas, linfoma africano de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo.

Más recientemente ha sido asociado con alteraciones linfoproliferativas en inmunodeficiencia primaria y secundaria, en un caso de carcinoma linfoepitelial tímico y con una variedad de alteraciones no neoplásicas, teniendo un número de características infrecuentes inmunológicas y hematológicas.⁴⁸

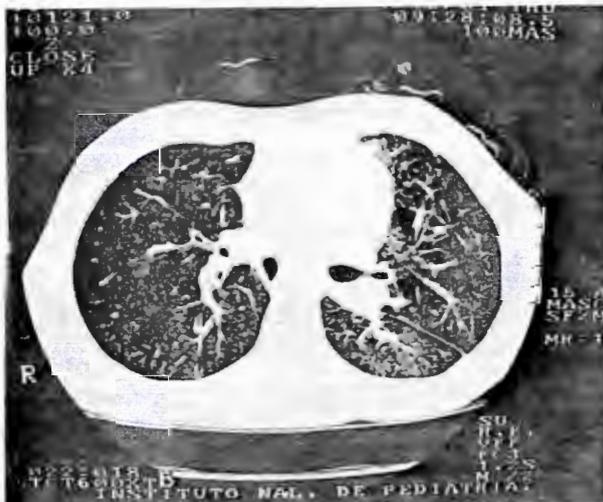
Reportes publicados acerca de la relación de mononucleosis infecciosa con afección pulmonar puede ser dividida en tres categorías:

1. Descripción de anomalías radiológicas en pacientes los cuales no necesariamente tienen síntomas respiratorios.
2. Descripción de hallazgos hisopatológicos en especímenes de autopsia de pacientes que morían por causa no respiratoria.
3. Reportes de pacientes en los cuales la afección pulmonar fue la primera manifestación de mononucleosis infecciosa.^{49,50,51,52}

Aunque la radiografía de tórax en la mononucleosis infecciosa a menudo es normal, una variedad de cambios radiológicos pueden ser vistos, tales como adenopatía hiliar, neumonía bilateral con derrame. Como se ha descrito los cambios radiológicos pueden ocasionalmente ser observados en pacientes con mononucleosis infecciosa, dando la alta prevalencia de infiltración pulmonar con células mononucleares atípicas encontradas en pacientes sin hallazgos clínicos respiratorios.



Rx. No. 1 Adolescente 14 años Neumonía por VEB, que muestra un patrón alvéolo Intersticial bibasal, con sobredistensión.



TAC No. 1 Adolescente 14 años Neumonía por VEB, con afección Intersticial, bronbriectasias basales y destrucción parenquimatosa.

El diagnóstico patológico de Neumonitis viral usualmente requiere evidencia histopatológica de inflamación Intersticial , la presencia de células de inclusión viral, y el aislamiento del virus de tejido pulmonar o cultivo de lavado broncoalveolar.

La reacción en cadena de polimerasa es un método rápido, sensible, y específico para amplificación de DNA, el cual ha sido aplicado para el diagnóstico de enfermedades virales. Debido a que la reacción en cadena de polimerasa puede detectar partículas virales efectivas y no efectivas, el método es teóricamente más sensible que técnicas de cultivo.⁴⁵

De acuerdo a experimentos in vitro para la detección de citomegalovirus, la sensibilidad de la reacción en cadena de polimerasa es 10 o más veces que métodos de cultivo, varios estudios comparativos con biopsia pulmonar o especímenes de autopsia revelaron que la sensibilidad de la reacción en cadena de polimerasa es mucho mayor que las técnicas convencionales de histopatología.

TRATAMIENTO

Los pacientes con mononucleosis infecciosa no complicada usualmente requieren sólo terapia sintomática.⁵³ En la mayoría de pacientes con mononucleosis infecciosa ninguna otra terapia se ha indicado, aunque el aciclovir inhibe la replicación del virus de Epstein – Barr y reduce la duplicación viral, no ha tenido efectos significativos en los síntomas de mononucleosis infecciosa. El aciclovir es efectivo en el tratamiento de leucoplasia oral, así mismo los corticosteroides disminuyen la duración de la fiebre y síntomas orofaríngeos asociados con mononucleosis infecciosa, sin embargo esto no se ha recomendado para el tratamiento de enfermedades no complicada, y su uso se ha asociado con incremento de ciertas complicaciones. La terapia con corticosteroides puede ser considerada para pacientes con complicaciones severas de mononucleosis infecciosa, tales como anemia hemolítica, enfermedad neurológica.

Aún cuando un curso corto de corticosteroides puede tener un efecto benéfico sobre los síntomas agudos, su uso rutinario no se recomienda debido a las preocupaciones a largo plazo de los efectos negativos potenciales sobre la respuesta inmune normal al virus Epstein – Barr. El uso de corticosteroides se considera sólo para los casos con complicaciones, como inflamación amigdalina intensa con inminente obstrucción de la vía aérea, esplenomegalia masiva, miocarditis, anemia hemolítica y síndrome hemafagocítico. La dosis de prednisona es generalmente 1mg/kg/día vía oral durante 7 días con disminución gradual subsecuente. Aún cuando el aciclovir tiene actividad antiviral in vitro contra el virus Epstein – Barr, no se han demostrado los beneficios clínicos del tratamiento con la posible excepción de los pacientes infectados con H.I.V y leucoplaquia peluda.⁵⁴

La neumonía producida por virus de Epstein Barr se presenta en el marco de un paciente inmunocomprometido por diferentes condiciones patológicas, por lo cual parte fundamental del manejo terapéutico estará dirigido al tratamiento de la condición de base, ya sea el manejo de antivirales en el caso de SIDA, tratamiento antineoplásico en diferentes neoplasias donde se presenta la infección por Epstein - Barr como oportunista, la inmunosupresión y citostáticos en padecimientos autoinmunes, etc. Se ha probado con inmunización pasiva en los casos de infecciones graves por virus de Epstein - Barr, como el uso de Factor de transferencia o gammaglobulina intravenosa en casos aislados y sin formar parte de estudios terapéuticos controlados, y los resultados no son concluyentes a cercar de su papel en el tratamiento de esta enfermedad.

PRONOSTICO

En la mayoría de pacientes con mononucleosis infecciosa la evolución es la recuperación gradual sin problemas después de la fase aguda, que dura desde varios días hasta tres o cuatro semanas. Por lo general la fiebre se resuelve en dos semanas, aunque en ocasiones, persiste por cuatro semanas o más. La organomegalia importante desaparece a menudo en uno a tres meses, en algunas personas la recuperación de mononucleosis puede mostrar un desarrollo bifásico de la enfermedad, con recrudescencia transitoria de manifestaciones después de un período de mejoría, el pronóstico para enfermos con evolución complicada o mononucleosis grave y para aquellos con manifestaciones atípicas depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad. Debido a que la mononucleosis infecciosa es usualmente una enfermedad multisistémica, los síntomas clínicos pueden reflejar el órgano o sistema principalmente involucrado.⁵⁵ La enfermedad pulmonar se ha visto en cerca del 5% de casos de mononucleosis infecciosa clínicamente aparente. Cuando el sistema respiratorio está involucrado usualmente es responsable de sólo una pequeña parte del cuadro clínico, manifestado por tos paroxística y cambios radiológicos compatibles con una neumonía Intersticial, la neumonía es generalmente no complicada y resuelve sin antibioticoterapia.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad en países en vías de desarrollo, y la frecuencia relativa de enfermedades de la vía aérea inferior ya sea bacteriana o viral es difícil de determinar. Aunque raro como patógeno primario pulmonar en niños sanos, todos los miembros de la familia herpes virus, entre los cuales tenemos el virus de Epstein – Barr pueden causar infección del tracto respiratorio inferior en pacientes inmunocomprometidos.

Siendo el virus de Epstein – Barr el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa en más del 90% de los casos , y siendo ésta entidad de distribución mundial, se dice que aproximadamente uno de cada cinco niños con mononucleosis infecciosa desarrollan una o más complicaciones que involucran principalmente los sistemas; pulmonar, neurológico y hematológico.

La afección respiratoria baja producida por virus Epstein – Barr se presenta en el marco de un paciente inmunocomprometido, el cuadro clínico de los pacientes con neumonía por Epstein – Barr generalmente está precedido de una enfermedad crónica, síntomas respiratorios de presentación insidiosa ,crónica, el inicio de la enfermedad es a menudo subclínico ,de curso lento, progresivo, la presencia de taquipnea, tos y retracciones costales pueden o no estar presentes.

El hallazgo radiológico característico es una afección Intersticial difusa bilateral, el diagnóstico específico para virus Epstein – Barr se estableció a inicios de la década de los 60 , con el advenimiento de pruebas serológicas y virológicas ,con la detección de anticuerpos que se detectan en las diferentes fases de la enfermedad, ya sea etapa aguda, crónica o de reactivación. El diagnóstico patológico de Neumonitis viral usualmente requiere evidencia histopatológica de inflamación Intersticial, la presencia de células de inclusión viral, así como el aislamiento del virus en tejido pulmonar o mediante cultivo de lavado broncoalveolar. Debido a que ésta afección se presenta en el marco de un paciente inmunocomprometido por diferentes condiciones patológicas, parte fundamental del manejo terapéutico estará dirigido al tratamiento de la patología de base.

CONCLUSIONES

- La revisión de la literatura realizada presenta un bajo nivel de evidencia, debido a que la mayoría de los artículos se refieren a opinión de expertos, reporte de series de casos y estudios transversales analíticos, sin embargo por las características propias de la patología estudiada se dificulta la realización de estudios clínicos controlados.
- En pacientes inmunocomprometidos con afección respiratoria baja, con cuadro clínico subagudo, crónico, insidioso debe descartarse de manera intencionada la etiología por virus Epstein – Barr.
- Debido a que la mononucleosis infecciosa es una entidad de distribución mundial, y que la exposición al virus Epstein – Barr puede ocurrir en países en vías de desarrollo, hasta en un 80 – 90% de la población, la infección puede ocurrir incluso tan temprano al 5° día de vida extrauterina.
- El tratamiento de la neumonía por virus Epstein – Barr continúa siendo controversial, algunos autores lo refieren como tratar la patología de base, otros consideran el uso de corticosteroides, antivirales como el aciclovir sin embargo no existen estudios suficientes que justifiquen lo anterior.
- Debido a lo poco frecuente de esta entidad como patología pulmonar primaria, existe falta de sensibilización para su diagnóstico lo que favorece el subdiagnóstico.

REFERENCIAS

1. OPS/OMS Infecciones Respiratorias en las Americas. Washington, D.C. Serie Paltex. No. 25. 1992: 55-58.
2. Benguigui Y. Control de las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) en Acciones de salud materno-infantil a nivel local: Según las metas de la cumbre mundial a favor de la infancia. OPS. 1996: 28.
3. Churgay CA. The diagnosis and management of bacterial pneumonias in infants and children. In: Irons TG, Newton DA, ed. Primary care clinics in office practice: community-acquired respiratory infections in children. 1996 Dec;23(4):821-835.
4. Latham-Sadler BA, Morell VW, Community-Acquired Respiratory Infections in Children Viral and Atypical Pneumonias. Primary Care; Clinics in Office Practice. 1996;23:837-48.
5. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus Particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964;1:702-3.
6. Cohen JL, Epstein-Barr Virus Infection. Medical Progress. N Engl J Med 2,000;343:481-92.
7. Miller CS. Viral Infections In the Immunocompetent Patient: Disorders Affecting The Oral Cavity. Dermatologic Clinics 1996;14:226-41.
8. Schaller RJ, Counselman FL. The clinical presentation and diagnosis of IM in young children. Am J Emerg Med 1995;13:438-440.
9. Hochberg FH, Miller G, Schooley RT, et al: Central-nervous-system lymphoma related to Epstein-Barr virus. N Engl J Med 1983;309:745-748.
10. Fernbach DJ, Starling KA. Infectious Mononucleosis: Symposium on Pediatric Hematology. Pediat Clin North A. 1972;19:957-67.
11. Andiman WA, McCarthy P, Markowitz RI, Cormier D, Horstmann DM. Clinical, virologic and serologic evidence of Epstein Barr virus infection in association with childhood pneumonia. J Pediatr. 1981;99:880-886.
12. Abuzaitoun OR, Hanson IC. Hiv/Aids In Infants, Children, And Adolescents: Organ-Specific Manifestations Of Hiv Disease In Children. Pediatric Clinics of North America. 2000; 47: 109-125.
13. Pérez Fernández L, Cuevas Schacht F. Neumonías bacterianas en el niño. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas de la Secretaría de Salud, Ed. Infecciones respiratorias agudas y crónicas. México, Indre, SSA 1994: 149- 159.
14. Sumaya Ciro V. Epstein - Barr Virus infections in children. Curr Probl Pediatr, 1987; 17: 677 - 45.
15. Landau L. Epidemiology of respiratory disease. In: Taussig L, Landau L. Ed. Pediatric Respiratory Medicine. St. Louis. Mosby. 1999: 2 - 5.
16. Jenson H. Virus de Epstein Baar. En: Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Ed. Nelson Tratado de Pediatría. Madrid. 15° ed. McGraw - Hill. 1997: 1129.

17. Haller A, Von Sagesser L, Bauman P. Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infections: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21: 206-209.
18. Sumaya CV, Henle G, et al. Seroepidemiologic study of Epstein – Barr virus infections in a rural community. *J Infect Dis*. 1975 131: 403.
19. Ray CG, Helberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM, The group health medical associates; Acute Lower respiratory illnesses during the first three years of life: Potential roles for various etiologic agents. *Pediatr Infect Dis J* 12: 10- 14,1993.
20. Dubois D, Ray G. Viral infections of the lower respiratory tract. In: Taussig L, Landau L. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis. Mosby. 1999: 572 -79.
21. Hughes W. Pneumonia in the Immunosuppressed host. In: Hilman B. *Pediatric Respiratory Disease, Diagnosis and treatment* Philadelphia. Saunders.1993: 296 - 304.
22. Huber GL, Firts MW. Perspectives: pulmonary host defense. The host and development of lung disease. *Semin respir med*.1:87,1980.
23. Kersawala HH, Fisher TJ. Pulmonary immunology in larayacoasay Lr, Hughes Wt Ed. *Interstitial lung disease of children*,. Boca Raton. Crc press 1988; 43-55.
24. Barbara J, Hayashi S, Hagele R. Detection of Epstein – Barr virus in Lymphocytic interstitial Pneumonia by in situ Hybridization *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 940 – 946.
25. Hinds W. The drug and the enviroment. *Semin Respir med* 1980; 1:197.
26. Carroll M. Prodens Ap: Linkages of innate and adaptative inmunity. *Curr Opin Immunol* . 1998; 10: 36.
27. Fleisher T. Primary Inmune deficiencies: Presentation, diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47: 1197 – 1209.
28. Navaratharajah M, Francis J, Lyons D. Thoracic disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am*. 1992; 30: 525 - 554.
29. Wilson G, Dermody T. Respiratory infections in the immunocompromised host, *Semin Pediatr Infect Dis*. 1995; 6:156 -165.
30. Armstrong D. History of opportunistic infection in the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 1993; 17:s318-s321.
31. Hughes W, Sanyal S. Signs, symptoms and pathophysiology of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1976; 4: 77-88.
32. Hughes W. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Cancer*. 1975; 36: 2004 - 2010.
33. Feldman S, Stokes D. Varicella zoster and herpes simplex virus pneumonias. *Semin Respir Infect*. 1987; 2 :84-94.
34. Stokes D. Respiratory infections in immunocompromised host. In: Taussig L, Landau L. Ed. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis. Mosby. 1999; 664-681.
35. Jasón J, Stehr Green J, Salman R, Evatt B, Human immunodeficiency virus infection in haemophilic children, *Pediatrics*. 1988; 82: 565-570.
36. Stokes D, Shever J, Harowitz M, Hughes Wt. Presentation of *Pneumocystis carinii* Pneumonia as unilateral hyperlucent lung. *Chest*. 1988; 94:201- 2.

37. Alpert G, Fleisher G. Complications of infection with Epstein-Barr virus during childhood; a study of children admitted to the hospital. *Pediatric Infect Dis.* 1984; 3: 304 – 7.
38. Fleisher G, Lennette E, Henle G. Incidence of heterophil antibody responses in children with infections mononucleosis. *J Pediatr.* 1979; 94: 723 – 28.
39. Cohen J. Epstein – Barr Virus infections. *N Engl J Med.* 2000; 17: 481 – 92.
40. Andiman W, Eastman R, Martink D, et al. Opportunistic Lymphoproliferations associated with Epstein – Barr viral DNA infants and children with AIDS. *Lancet.* 1985; 2: 1390 – 3.
41. Fernbach D, Starling K. Infections Mononucleosis. *Pediatr Clin North Am.* 1972; 19: 1325 – 37.
42. Sumaya C. Serological testing for Epstein – Barr virus, developments in interpretation. *J Infect Dis.* 1985;151: 984 – 6.
43. Sumaya C. Epstein – Barr virus serologic testing: Diagnostic indications and interpretations. *Pediatr Infect Dis.* 1986; 5: 337 – 42.
44. Sumaya C. Each Y. Epstein - Barr virus infection mononucleosis in children. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics.*1985; 75: 1003 - 10.
45. Oda Y, Katsuda S, Okada Y. Detection of human cytomegalovirus, Epstein – Barr virus, and Herpes simplex , virus in diffuse interstitial pneumonia by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Am J. Clin Pathol* 1994; 102: 495 – 502.
46. Manso G, Puig C, Pou J. Mononucleosis infecciosa en el niño. *Ann Esp pediatr.* 1992; 36: 219-222.
47. Bashir R, Hochberg F, Singer R. Detection of Epstein – Barr virus by in situ hybridisation progress toward development of a nonisotopic diagnostic test. *Am. J Pathol* 1989; 135: 1035 – 44.
48. Jones J, Shurin S. T- cell lymphomas containing Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med,*1988; 31: 733 -741.
49. Curtis F, Voal J, Carr M, Briggs D. Diffuse Pneumonia and acute respiratory failure due to infections mononucleosis in a middle – aged adult. *Am Rev. Respir Dis* 1990; 141: 502 – 504.
50. Offit P, Fleisher G, Keven N, Plotkin S. Severe Epstein – Barr virus pulmonary involvement.. *J Adolesc Health Care.* 1981; 2: 121 – 5.
51. Formaglich D. Pulmonary involvement in infectious mononucleosis. *J. Pediatric* 1975; 86: 93 – 5.
52. Mandy G. Infectious mononucleosis with pulmonary parenchymal involvement. *Br J med.* 1972; 1: 219 – 220.
53. Tosato G, Meier J. Epstein – Barr virus infections: Biology, patogénesis and management. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 45 – 58.
54. Pickering L, y col. Comité de enfermedades infecciosas. American Academy of Pediatrics. *Red Book 2000, México. Intersistemas.* 25 ed. 2001: 316 – 20.
55. Fermglich D. Pulmonary involvement in infections mononucleosis . *J Pediatr.* 1975; 86: 93 – 5.