



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL, CMN LA RAZA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD  
PULMONAR INTERSTICIAL ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA  
PEDIATRICA DEL CMN LA RAZA, IMSS”**

**T E S I S**

PARA OPTAR AL GRADO DE

**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Investigadores

P R E S E N T A

**Dr. David Alarid Coronel**

Tutor

**Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez**

**Neumóloga Pediatra**

Investigador asociado

**Dra. Adriana Uribe García**

**Neumóloga Pediatra**

---

México, D.F. Febrero, 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO**  
**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**CMN LA RAZA**

---

**DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVÍDREZ**  
**JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**CMN LA RAZA**

---

**DRA. ADRIANA URIBE GARCÍA**  
**MÉDICO NEUMÓLOGO PEDIÁTRA**  
**ADSCRITA AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**CMN LA RAZA**

---

**DR. DAVID ALARID CORONEL**  
**MÉDICO RESIDENTE DE 6TO AÑO DE LA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"**  
**CMN LA RAZA**

---

## AGRADECIMIENTOS

### A MI ESPOSA

Por ser mi mejor amiga, compañera y confidente; además de tener la virtud de la paciencia y saber mantener nuestro cariño y amor a pesar de la distancia.

### A MI HIJA

Por impulsarme a seguir adelante aún sin ella saberlo y por brindarme su amor incondicional.

### A MI JEFA Y MAESTRA

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVÍDREZ, a quien quiero y estimo; por creer en mí, enseñarme y guiarme en el campo de la Neumología Pediátrica.

### A MIS MAESTROS Y AMIGOS

DR. CESAR AUGUSTO FUENTES BECERRIL  
DR. ERICK COTINO RAMOS  
DR. CARLOS GARCIA BOLAÑOS  
DRA. MARÍA DEL ROCÍO GARCÍA OLVERA  
DRA. ALBA BERNARDA RAMOS LOPEZ  
DRA. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ  
DRA. ADRIANA URIBE GARCÍA

Personas a quienes estimo y guardo de todos ellos hermosos recuerdos. Quienes con su sabiduría, experiencia y sobre todo su amistad contribuyeron enormemente en mi formación como persona y médico.

### A TODOS USTEDES

GRACIAS . . . MUCHAS GRACIAS . . .

DR. DAVID ALARID CORONEL

---

---

## INDICE

---

Título.....	1
Resumen.....	5
Antecedentes Científicos .....	6
Justificación .....	20
Planteamiento del Problema .....	21
Objetivo .....	22
Variables de Estudio .....	23
Metodología .....	27
Universo de Trabajo .....	27
Diseño del Estudio .....	27
Criterios de Inclusión .....	27
Criterios de No Inclusión .....	27
Material y métodos .....	27
Tamaño de Muestra .....	28
Análisis Estadístico .....	28
Consideraciones Éticas .....	28
Recursos .....	28
Recursos Humanos .....	28
Recursos Materiales .....	28
Recursos Económicos .....	28
Factibilidad .....	28
Resultados .....	29
Discusión .....	33
Conclusión .....	37
Anexos .....	38
Cronograma de Trabajo .....	49
Referencias Bibliográficas .....	50

## RESUMEN

La enfermedad pulmonar intersticial crónica en niños (chILD) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas e histológicas comunes. La evaluación diagnóstica inicial incluye una historia clínica completa, medición de la saturación de oxígeno con aire ambiental, en reposo y con ejercicio (alimentación o llanto en el lactante), radiografía de tórax y tomografía computada de tórax de alta resolución. La biopsia pulmonar permanece como el estándar de oro en el diagnóstico de la mayoría de los tipos de chILD. **Objetivo general.** Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de chILD que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica del CMN La Raza del IMSS de enero 2007 a diciembre 2009. **Diseño del estudio:** Observacional, retrospectivo, transversal y analítico. **Método:** Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de chILD que cumplieron los criterios de selección, se registraron los datos clínicos, de imagen, funcionales y de tratamiento, posteriormente se realizó el análisis. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 21(70%) del género masculino y 9 (30%) del femenino, la relación hombre – mujer fue 2.3:1. La edad mediana al inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico fue de 3.3 y 4.2 años respectivamente. La incidencia anual media fue de 4.2 casos por millón de derechohabientes de la región. Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron: taquipnea (93%), tos (73.3%), estertores (66.7%), disnea (60%), cianosis (56.7%), sibilancias (50%). En las radiografías de tórax predominó un patrón reticular (56.7%). En las tomografías computadas de tórax los patrones observados fueron: vidrio despulido 36.7%, reticular 30%, reticulonodular 16.7% y nodular 3.3%. Se realizó biopsia pulmonar a 15 pacientes (50%), se reportaron 5 pacientes (17%) con neumonitis intersticial no específica, 1 paciente con bronquiolitis obliterante (3%), 3 pacientes con neumonía linfoidea (10%), 3 pacientes con neumonía intersticial usual (10%), 2 pacientes con bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP) (7%) y 1 paciente con neumonía intersticial descamativa (NID) (3%). Como tratamiento inicial, en 11 pacientes (36.7%) se empleó prednisona a 1 mg/kg/día y en 12 pacientes (40%) metilprednisolona (MPD) a dosis de 30 mg/kg/día en ciclos de tres días consecutivos de cada mes, con duración mediana de 3 meses. Del primer grupo a 5 pacientes se les realizó cambio de prednisona a MPD por pobre respuesta al tratamiento. Solo se observó mejoría en aquellos pacientes que fueron tratados exclusivamente con pulsos de MPD, con diferencia estadísticamente significativa en la disminución de disnea ( $p=0.031$ ), de taquipnea ( $p=0.046$ ) y de la cianosis ( $p=0.031$ ), mejoría en su oximetría de pulso ( $p= 0.008$ ), así como disminución en su requerimiento de oxígeno ( $p=0.014$ ). **Conclusion:** La chILD es una enfermedad rara, en la edad pediátrica afecta principalmente a los menores de 4 años y del género masculino, los síntomas y signos son muy inespecíficos, los más comunes son taquipnea, tos y estertores, esta asociación es fácilmente reconocible en una consulta médica de primer nivel, sin embargo se envía tardíamente a los pacientes con el especialista. En nuestro medio se requieren recursos diagnósticos de genética, inmunohistoquímica y serología de virus respiratorios para ampliar el porcentaje de diagnóstico etiológico. En este estudio se observó cierta mejoría clínica con el uso de MPD pero se requieren ensayos clínicos controlados para identificar el tratamiento ideal.

Palabras claves: Enfermedad pulmonar intersticial en niños, pulso de metilprednisolona

## ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar intersticial crónica en niños (chILD) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten características clínicas, radiológicas e histológicas comunes. No existen hallazgos clínicos o de laboratorio patognomónicos de la enfermedad, solo la evidencia histológica de inflamación del intersticio pulmonar (paredes alveolares y tejidos perialveolares). Aunque el engrosamiento de las paredes alveolares se caracteriza por una variedad de células inflamatorias e inmunorreguladoras y/o fibrosis, el término “intersticial” es equivocado debido a que en algunos casos involucra a las células alveolares epiteliales, el tejido perialveolar de los bronquiolos, pequeñas arterias y venas del parénquima pulmonar.<sup>1,2</sup>

La enfermedad pulmonar intersticial crónica en niños es menos común que en los adultos. En el paciente pediátrico se involucra un amplio grupo de causas infecciosas y no infecciosas por lo que existe la duda de extrapolar la información de estudios clínicos y de investigación de adultos a lactantes y niños, donde factores del huésped como la edad, la patogénesis distinta y el pronóstico suelen ser críticos.<sup>1</sup>

La enfermedad pulmonar intersticial (chILD) se define como la presencia de síntomas respiratorios, radio-opacidad difusa en la radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar anormales con evidencia de un defecto ventilatorio principalmente restrictivo y/o alteración en el intercambio gaseoso, con persistencia de cualquiera de estos hallazgos por más de 3 meses.<sup>2</sup>

Existe poca información epidemiológica publicada en la literatura internacional sobre enfermedad pulmonar intersticial en niños. La literatura chilena cuenta con una serie de reporte de casos de un periodo de 5 años, el cual incluye a 9 pacientes sin considerar a todos aquellos con enfermedades secundarias a aspiración, post infecciosas virales, displasia

broncopulmonar, fibrosis quística, hemosiderosis y tuberculosis; esto en un centro de referencia neumológica.<sup>3</sup>

Destaca sin embargo en éste ámbito el trabajo realizado por Dinwiddle y colaboradores en el Reino Unido e Irlanda, donde a través del envío de un cuestionario a Pediatras e interesados en Neumología Pediátrica en un periodo de 3 años. Reportaron un total de 46 casos, 29 de ellos del sexo masculino y 17 del sexo femenino, todos ellos con reporte de biopsia. Solo 2 niños de esta serie fueron tratados con pulsos de metilprednisolona. Basados en el número de casos reportados y comparado con la población total de niños de ambos países durante este periodo, se estimó una prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial idiopática de 3.6/millón.<sup>4</sup>

Asimismo, recientemente otro estudio realizado en Reino Unido al conformar un registro en línea de enfermedades pulmonares raras en niños, obtuvieron un registro anual de 15 pacientes, similar al estudio de Dinwiddle y colaboradores con 14.3 casos por año. En este trabajo no detectaron incidencia o prevalencia de Bronquiolitis Obliterante, Proteinosis Alveolar, Papilomatosis Pulmoanr, Linfangiectasia Pulmonar o Pleural.<sup>5</sup>

Esta enfermedad ocurre más frecuentemente en los lactantes, dos tercios de los pacientes se diagnostican antes de los 2 años de edad y en ellos la prevalencia es mayor en los varones. Al momento de su evaluación inicial los enfermos pediátricos difieren respecto al adulto tanto en evolución como en pronóstico. La mayoría de los pacientes han tenido síntomas menos de 1 año. Por lo general los niños debutan con tos y taquipnea. En algunas formas de enfermedad pulmonar intersticial, el inicio temprano de los síntomas, la naturaleza progresiva de la enfermedad y el reporte



de casos familiares apoyan mecanismos genéticos potenciales, recientemente se ha asociado a errores innatos en el metabolismo del surfactante.<sup>6</sup>

## **CLASIFICACIÓN**

La evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial crónica en niños ha conllevado a consideraciones controversiales relacionadas a su clasificación, pero en términos generales puede ser primaria o secundaria a enfermedades sistémicas u otras condiciones conocidas.<sup>1</sup>

### **CAUSAS DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL PRIMARIA EN NIÑOS.**

#### **Causas desconocidas**

Neumonitis intersticial usual  
Neumonitis intersticial descamativa  
Fibrosis pulmonar idiopática  
Neumonitis intersticial no específica  
Hemosiderosis pulmonar primaria  
Infiltrados pulmonares con eosinofilia  
Proteinosis alveolar pulmonar  
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada  
Neumonitis crónica de la infancia  
Neumonitis intersticial celular  
Microlitiasis pulmonar

#### **Causas conocidas**

Causas infecciosas o postinfecciosas

Virales: citomegalovirus, adenovirus, otros virus;  
neumonitis intersticial linfocítica debido a virus de inmunodeficiencia humana (VIH)  
Fúngicas: *Pneumocystis jirovecii*  
Bacterianas  
: *Legionella pneumophila*  
Otros: *Mycoplasma pneumoniae*

Inhalantes ambientales:

Sustancias tóxicas  
Polvos antigénicos  
Polvos inorgánicos: sílice, asbesto, talco, estearato de zinc  
Gases: ácido sulfúrico, ácido hidroxilórico, dióxido de nitrógeno, amonio  
Polvos orgánicos: neumonitis por hipersensibilidad

Radio-inducido

Enfermedades inducidas por fármacos:

ciclofosfamida, metrotexate, azatioprina, arabinósido de citosina, vinblastina, bleomicina;  
nitrosoureas (carmustine, lomustine); nitrofurantoína; penicilamina; sales de oro

Déficit de proteína B del surfactante

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN NIÑOS ASOCIADA CON ENFERMEDAD SISTÉMICA U OTRAS CONDICIONES

### **Enfermedades sistémicas**

- Enfermedades colágeno vasculares
  - Artritis reumatoide juvenil
  - Dermatomiositis/polimiositis
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Esclerosis sistémica progresiva (escleroderma)
  - Espondilitis anquilosante
  - Enfermedades mixtas del tejido conectivo
- Enfermedades Inmunológicas
  - Síndrome de Sjögren
  - Síndrome de Goodpasture
- Otras enfermedades sistémicas
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Histiocitosis X

### **Asociada con vasculitis pulmonar**

- Poliarteritis
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss
- Vasculitis leucocitoclástica

### **Enfermedades vasculares pulmonares**

- Enfermedad veno-oclusiva
- Atresia/estenosis de vena pulmonar
- Malformaciones difusas pulmonares atrioventricular

### **Enfermedades de linfáticos pulmonares**

### **Malignidad**

### **Enfermedades metabólicas**

- Enfermedades de atesoramiento

### **Síndromes neurocutáneos**

- Neurofibromatosis

### **EPI asociada a enfermedad hepática**

- Hepatitis crónica activa
- Cirrosis biliar primaria

### **EPI asociada a enfermedad intestinal**

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerativa

### **EPI asociada con falla de otros órganos (riñones, corazón)**

### **Síndromes de aspiración**

Aunque existe algo de coincidencia en los patrones histológicos de la EPI entre los adultos y los niños, la aplicación directa del esquema de clasificación adulta a la pediátrica, particularmente en neonatos y niños pequeños difiere en la frecuencia, espectro de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y el pronóstico.<sup>6,7</sup>

Langston y Dishop han propuesto un esquema de clasificación que refleja el espectro morfológico y etiológico de la enfermedad pulmonar del lactante:<sup>6,6,7</sup>

- a) Enfermedades difusas del desarrollo
  - Displasia acinar
  - Displasia alveolar congénita
  - Displasia capilar alveolar con desalineamiento de venas pulmonares
- b) Anormalidades en el crecimiento que reflejan una alveolización deficiente
  - Hipoplasia pulmonar
  - Enfermedad pulmonar crónica del lactante
  - Enfermedad relacionada a cardiopatía congénita
- c) Anormalidades específicas de etiología desconocida
  - Glucogenosis Pulmonar Intersticial
  - Hiperplasia Celular Neuroendocrina del Lactante
- d) Enfermedades por Disfunción del Surfactante
  - Deficiencia de proteína B del surfactante
  - Deficiencia de proteína C del surfactante
  - Mutaciones ABCA3
- e) Enfermedad relacionada a proceso sistémico
  - Enfermedades colágeno vasculares
  - Enfermedades de atesoramiento
  - Sarcoidosis
  - Enfermedad de células de Langerhans
  - Malignidad
- f) Enfermedades del Huésped normal
  - Síndromes de aspiración
  - Relacionado a procesos post-infecciosos
  - Neumonitis por hipersensibilidad
  - Inhalación de tóxicos
  - Neumonía eosinofílica
- g) Enfermedades en el Huésped Inmunocomprometido
  - Secundario a infecciones oportunistas
  - Secundario a intervenciones terapéuticas
  - Relacionado a trasplante y rechazo
  - Daño alveolar difuso de etiología desconocida
- h) Enfermedades que semejan una enfermedad pulmonar intersticial
- i) Inclasificable

## **PATOGÉNESIS**

La patogénesis de la enfermedad pulmonar intersticial en niños se presume es similar a los adultos. Sin embargo, los mecanismos patogénicos son aparentemente influenciados por factores del huésped tales como la edad, el tipo de lesión a las paredes alveolares, el tipo de respuesta de las citocinas en los pulmones, el equilibrio entre los factores que promueven la degradación del colágeno y aquellos de incrementan el depósito de colágeno y la proliferación de fibroblastos.<sup>1</sup>

La enfermedad pulmonar intersticial se desarrolla posterior al daño epitelial, éste induce la acumulación y activación de células inmunoinflamatorias, con subsecuente migración y proliferación de fibroblastos y deposición de matriz extracelular; progresivamente, pueden observarse focos de fibroblastos/miofibroblastos dentro del intersticio alveolar. Este patrón patológico hoy se cree es el resultado de reparación pulmonar anormal. Bajo condiciones fisiológicas, el epitelio alveolar responde a la lesión por un proceso adecuado de reparación de la herida al restaurar la integridad de la superficie pulmonar. Un paso clave en este proceso es la capacidad de las células epiteliales (neumocitos) tipo 2 para iniciar rápidamente la reepitelización. Por lo tanto, estas células representan a las células madre del epitelio alveolar debido a su capacidad para proliferar y sufrir transición hacia células tipo 1 terminalmente diferenciadas. En situaciones de daño extenso de la superficie pulmonar, existirá un retraso en la iniciación y progresión del proceso de reepitelización. Consecuentemente, una denudación prolongada de la membrana basal puede contribuir a interacciones alteradas y entrecruzamiento entre las células epiteliales alveolares y las células del mesénquima, ocasionando importantes modificaciones de la función celular con producción desequilibrada de mediadores polipéptidos, incluyendo citocinas, factores de crecimiento, oxidantes y proteasas. La población local de fibroblastos y miofibroblastos puede incrementar progresivamente debido a estimulación de su proliferación por factores mitogénicos locales y reducción en la apoptosis. Esto puede conllevar a remodelamiento tisular progresivo aberrante por desorganización del depósito de componentes de la matriz extracelular, incluyendo fibras de colágeno, fibras elásticas, fibronectina y proteoglicanos.

Además, la arquitectura pulmonar anormal observada en la fibrosis pulmonar aparenta estar asociada a la formación de nuevos vasos sanguíneos. Este proceso requiere de secreción de moléculas angiogénicas que promuevan la migración celular endotelial y la neovascularización<sup>11</sup>.

El hallazgo distintivo en un pulmón fibrótico, es una marcada disrupción del epitelio alveolar, probablemente resultante de un proceso epitelial de reparación disfuncional que involucra una diferenciación alterada conllevando a cambios en el fenotipo y respuesta proliferativa anormal. Esto contribuye a la falla en el recambio de las células epiteliales (neumocitos) tipo 1 dañadas y anomalías en la producción de surfactante con colapso alveolar. Reportes recientes sugieren la posibilidad de que las células epiteliales cuando son removidas de su membrana basal, puedan entrar en transición epitelio-mesénquima con aparición de células epiteliales reactivas y alargadas. La presencia de áreas epiteliales hiperplásicas en el pulmón fibrótico junto con áreas de pérdida de células epiteliales es el resultado de una respuesta proliferativa inadecuada. Las razones para la pérdida de células epiteliales y la reepitelización inadecuada permanecen sin resolver. Recientemente se ha enfocado mucho interés sobre la apoptosis de células epiteliales y la remoción celular<sup>11</sup>.

La expresión de los factores de crecimiento similares a la insulina (insulin-like) y sus proteínas de unión (IGFBPs) se investigó después de que se encontraron anomalías en el líquido del lavado broncoalveolar de niños con EPI. Dos de los péptidos de ésta familia, IGF-1 y el IGF-II, tienen un amplio rango de actividad biológica, incluyendo la estimulación de la mitogénesis y la expresión de la función celular diferenciada. Las IGFBPs son importantes en la organización de las actividades biológicas de los IGFs y desempeñan un papel temprano en la reconstitución de la arquitectura después de la lesión. También está bien establecido que las citocinas inflamatorias, como el factor transformador de crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), puede influenciar en la expresión del IGF-I. El TGF- $\beta$  actúa sobre las células alveolares tipo 2 para estimular la IGFBP-2 y disminuir la proliferación celular durante la reparación alveolar<sup>2</sup>.

Se piensa que el TGF-  $\beta$  desempeña un papel importante al permitir que las células apopticas sean removidas con mínima reacción local. En condiciones normales, la disminución progresiva de las células apopticas resulta en disminución del TGF-  $\beta$ . En las enfermedades pulmonares fibróticas el TGF-  $\beta$  se ha encontrado sobreexpresado, una explicación es la regulación positiva por los receptores de fosfatidilserina a través de un equilibrio alterado en la liberación de proteasas y antiproteasas<sup>11</sup>.

Las isoformas del TGF-  $\beta$  regulan varias funciones celulares, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación celular, la apoptosis, la adhesión/motilidad celular y la producción de matriz. Estudios *in vivo* demostraron el incremento en la expresión del gen del TGF-  $\beta$  y la secreción de proteínas en el pulmón de animales y humanos con enfermedad fibrótica. El hecho que la fibrosis patológica se encuentre mediada por el TGF-  $\beta$  se apoya en varios hallazgo como: 1) el daño tisular incrementa la producción de TGF-  $\beta$  antes que incremente la producción de matriz extracelular; 2) el TGF-  $\beta$  es un potente estimulador de la producción y el depósito de matriz extracelular; 3) el TGF-  $\beta$  induce fibrosis independientemente del daño tisular; 4) los inhibidores del receptor de unión del TGF-  $\beta$  reducen o pueden abolir la fibrosis. Además, la sobreexpresión del TGF-  $\beta$  activo en el pulmón de rata produce fibrosis intersticial y la emergencia de células con el fenotipo miofibroblasto. Recientemente, se reportó que la exposición de las células epiteliales alveolares al TGF-  $\beta$  ocasiona un incremento de la expresión de marcadores del mesénquima, incluyendo la actina de músculo liso- $\alpha$ , colágeno tipo 1 y vimentina; y disminución en la expresión de marcadores epiteliales<sup>11</sup>.

#### **EVALUACION DIAGNOSTICA**

El diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en niños requiere de un alto índice de sospecha debido a que las manifestaciones clínicas iniciales son muy variables, sutiles y no específicas. No existe consenso sobre los criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en niños.

El espectro de los hallazgos clínicos varía en el niño, desde presentarse sin síntomas ni signos y con una radiografía de tórax con radio-opacidad difusa hasta un niño con síntomas más típicos como taquipnea, disnea e hipoxemia. Tos no productiva, intolerancia al ejercicio y fatiga fácil son otros síntomas comunes, especialmente en niños mayores. La hipoxemia se puede presentar en reposo o solo con la actividad como el ejercicio o la alimentación. Estertores pueden estar presentes. Con una enfermedad más avanzada, se puede encontrar acropaquia y falla en el desarrollo.

Fan y colaboradores propusieron una escala de Severidad de la Enfermedad (SOI) útil para evaluar los pacientes desde asintomáticos hasta sintomáticos con hipertensión pulmonar, que incluye cinco niveles de severidad: 1) Asintomático; 2) Sintomático con saturación de oxígeno normal en cualquier condición; 3) Sintomático con saturación de oxígeno normal en reposo y con aire ambiental, pero <90% durante el sueño o el ejercicio; 4) Sintomático con saturación de oxígeno <90% en reposo y con aire ambiental; y 5) Sintomático con hipertensión pulmonar.<sup>1,2, 6, 6</sup>

La evaluación diagnóstica de los niños con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial incluye una historia clínica completa, examen físico, saturación de oxígeno con aire ambiental, en reposo y con ejercicio (alimentación o llanto en el lactante), radiografía de tórax y tomografía computada de tórax de alta resolución. Los estudios de función pulmonar pueden ser útiles en niños mayores y típicamente muestran un patrón restrictivo con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), de la capacidad vital forzada (FVC), y de la capacidad pulmonar total (TLC) pero con una relación FEV1/FVC normal. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) tiene un valor absoluto disminuido pero es normal cuando el volumen alveolar es corregido.<sup>1</sup>

Los estudios diagnósticos se dividen en varias categorías de acuerdo con el propósito de la evaluación: 1) Determinar la extensión de severidad de la enfermedad, 2) Identificar enfermedades primarias que predispongan a enfermedad pulmonar intersticial y 3) Identificar la enfermedad pulmonar intersticial.<sup>2</sup>

### **Estudios diagnósticos de imagen**

La radiografía de tórax no es muy sensible en la detección de cambios tempranos de inflamación en el intersticio pulmonar y puede ser normal en presencia de signos y síntomas significativos de EPI. La evaluación en la radiografía de tórax incluye determinar el volumen pulmonar, el patrón de las opacidades pulmonares (reticular, nodular o retículonodular), la distribución y extensión de las opacidades, y la obstrucción de la vasculatura normal.

La tomografía computada de alta resolución (TACAR) del tórax combina el beneficio de cortes finos con una alta resolución. La TACAR ocasiona una mayor radiación por corte que la TAC convencional. Sin embargo, la TACAR es superior tanto a la radiografía de tórax como a la TAC convencional en confirmar el diagnóstico y en establecer la localización y extensión de la enfermedad. Además, la TACAR sirve como guía para establecer un sitio óptimo para la biopsia pulmonar.<sup>1,6</sup>

Un trago de bario puede ser útil en el abordaje de lactantes y niños en los que se sospeche tengan reflujo gastroesofágico y otros síndromes de aspiración como causa de enfermedad pulmonar intersticial.

Debido a que las enfermedades de la vasculatura pulmonar tienen características clínicas y radiológicas que pueden ser indistinguibles de una enfermedad pulmonar intersticial, los gammagramas de ventilación/perfusión del pulmón pueden ser importantes en la evaluación del lactante o el niño con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial.<sup>1</sup>

### **Biopsia pulmonar**

La biopsia pulmonar permanece como el estándar de oro en el diagnóstico de la mayoría de los tipos de EPI así como para confirmar el engrosamiento de la pared alveolar por células inflamatorias y/o fibrosis. La biopsia pulmonar obtenida antes de la administración de antiinflamatorios u otros



fármacos inmunosupresores o citotóxicos provee una oportunidad para documentar el diagnóstico y ofrece la evaluación inicial del tejido pulmonar.<sup>1</sup>

La biopsia pulmonar es necesaria para la confirmación del diagnóstico por sus hallazgos característicos, pero puede no ser absolutamente esencial para el manejo clínico en la neumonitis por hipersensibilidad, la hemosiderosis pulmonar primaria, o la histiocitosis X. En huéspedes inmunocomprometidos, el diagnóstico de causas infecciosas en la EPI puede frecuentemente ser realizado por otros medios distintos a la biopsia pulmonar, tales como el aislar agentes etiológicos en el lavado broncoalveolar (LBA) y titulaciones serológicas diagnósticas. En los síndromes de aspiración, la documentación de macrófagos cargados de lípidos, especialmente con métodos cuantitativos, sugiere una causa probable de enfermedad pulmonar intersticial, sin embargo, puede ser necesaria una biopsia pulmonar para descartar otras causas de enfermedad pulmonar intersticial no asociadas a aspiración.<sup>1, 3</sup> La biopsia pulmonar es conocida como el estándar de oro pero puede no ser diagnóstica en un tercio de los casos pediátricos de EPI. El valor diagnóstico de la biopsia transbronquial, toracoscópica, y pulmonar abierta en niños inmunocompetentes con enfermedad pulmonar intersticial crónica es similar para los tres procedimientos.<sup>2</sup>

### **Análisis del líquido de LBA**

En un estudio retrospectivo de 48 niños realizado por Fan y colaboradores, el espectro diagnóstico del LBA fue del 30%. El análisis del líquido de LBA fue útil en la identificación de proteinosis alveolar y hemorragia pulmonar. En un estudio prospectivo subsecuente por Fan y colaboradores, de 29 niños inmunocompetentes con infiltrados difusos en tórax, el espectro diagnóstico del análisis del líquido del LBA fue solo del 17%. En este grupo, solo 17 de 29 pacientes tuvieron biopsias pulmonares confirmatorias.<sup>1</sup>

### **Exámenes no invasivos**

Algunos exámenes no invasivos para evaluar al niño con sospecha de EPI incluyen cultivos para bacterias, virus, y hongos, estudios serológicos así como titulaciones para una variedad de enfermedades infecciosas, paneles para neumonitis por hipersensibilidad, y estudios específicos para anticuerpos antinucleares, enzima convertidora de angiotensina, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, y anticuerpos anti membrana basal.<sup>1,6</sup>

### **TRATAMIENTO**

Existen muchos problemas en el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial crónica incluyendo retraso en el diagnóstico, factores de huésped variables, y falta de guías para el tratamiento basadas en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Los niños frecuentemente inician con terapia empírica con corticoesteroides sin una biopsia pulmonar de base para confirmar el diagnóstico. La evaluación del tejido pulmonar cuando ha fallado la respuesta a corticoesteroides es difícil de interpretar. Una biopsia pulmonar antes del tratamiento puede confirmar el diagnóstico o puede documentar otra causa de los síntomas, signos y los hallazgos radiográficos. Una segunda biopsia pulmonar puede ser necesaria en el niño que no responde a fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores.

Los fármacos antiinflamatorios tales como los glucocorticoides han sido empleados como primera línea de manejo de la enfermedad pulmonar intersticial así como en otras enfermedades de remodelamiento pulmonar. Los corticoesteroides no inhiben todos los aspectos de la respuesta inmune y no suprimen la producción y secreción de ciertas citocinas involucradas en la regulación inmune tales como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ni la metilprednisolona intravenosa ni la prednisona oral fue capaz de reducir la secreción del factor de progresión derivado de macrófagos o de fibronectina por los macrófagos alveolares en pacientes adultos con fibrosis pulmonar.<sup>1</sup>

Los glucocorticoides son usualmente dados como prednisona oral de 1 a 2 mg/kg/día por 6 a 8 semanas y con ajuste de la dosis de acuerdo a la respuesta a la terapia. El manejo con pulsos de altas dosis de metilprednisolona hasta de 30 mg/kg diarios por 3 días cada mes y por 3 meses ha sido empleado con éxito en algunos casos. Cursos de metilprednisolona más largos o más repetidos pueden ser necesarios. La cloroquina y la hidroxiclороquina han sido empleadas más comúnmente a una dosis de 10 mg/kg por día. Estos son fármacos antimaláricos cuyo mecanismo de acción en la enfermedad pulmonar intersticial es aún desconocido. Los efectos colaterales son usualmente oculares, incluyendo visión borrosa, depósitos corneales, y retinopatía. La hidroxiclороquina es frecuentemente el fármaco de elección debido a sus menores efectos tóxicos retinianos. La ciclosporina ha sido utilizada en niños a una dosis de 12.5 mg/kg por día o a 7 mg/kg por día cuando se usa junto con corticoesteroides.<sup>1,2,6,6,7</sup>

Cuando los esteroides y la hidroxiclороquina no son exitosos, o cuando existe evidencia de efectos colaterales severos, otros agentes inmunosupresores o citotóxicos, como la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexate, pueden emplearse. Existe algo de experiencia con estas opciones terapéuticas en niños con enfermedades autoinmunes, como la granulomatosis de Wegener, dermatomiositis y otros.<sup>6</sup>

El trasplante pulmonar o de corazón-pulmón puede ser considerado como el tratamiento final para la enfermedad pulmonar intersticial terminal y para algunas enfermedades mortales, tales como las causadas por mutaciones en los genes de la proteína B del surfactante. En años recientes, el trasplante ha demostrado ser una opción viable en niños de todas las edades, aún en lactantes pequeños. En esta opción terapéutica, sin embargo, un alto porcentaje de los supervivientes de trasplante pulmonar a largo plazo desarrollarán bronquiолitis obliterante o sus complicaciones las cuales son las causas más comunes de muerte en estos pacientes.<sup>6</sup>

Hay esperanza que en el futuro existirán tratamientos a favor de la resolución de la inflamación crónica en lugar de la producción de colágeno y la proliferación de fibroblastos.

### **PRONOSTICO**

El pronóstico para niños con enfermedad pulmonar intersticial es extremadamente variable. Algunas entidades tienen buen pronóstico a largo plazo, sin embargo muchas de ellas con anormalidades genéticas del surfactante y otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial evolucionan pobremente. Además, algunos niños con relativa fibrosis severa en la biopsia pueden presentar buena evolución, mientras otros con solo descamación leve pueden tener un pronóstico pobre. En resumen, no se ha demostrado hasta ahora correlación entre la respuesta al tratamiento o el pronóstico clínico y el patrón inicial en la radiografía de tórax o los cambios en la TACAR o los hallazgos histológicos en los especímenes de biopsia pulmonar.

La mortalidad global es alrededor del 15% con un pronóstico muy variable reportado en lactantes.<sup>11</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

En los niños la enfermedad pulmonar intersticial es poco frecuente y tiene diferencias significativas respecto a la enfermedad en los adultos, principalmente en su etiología, evolución y pronóstico. Sus manifestaciones clínicas son muy inespecíficas, se requieren protocolos diagnósticos estrictos y a la fecha no existen ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento.

Por lo anterior fue necesario conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica de enero 2007 a diciembre 2009, esta información servirá de base para realizar protocolos de investigación robustos que brinden a la comunidad médica más conocimientos específicos sobre esta enfermedad en niños.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuales son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza IMSS de enero de 2007 a diciembre de 2009?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza IMSS de enero de 2007 a diciembre de 2009.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Medir la frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial por género y grupos de edad (menores de un año, de 1 a 4 años, de 5 a 10 años, de 11 a 16 años)
- Establecer los síntomas y signos más frecuentes
- Identificar los métodos diagnósticos empleados.
- Conocer la distribución según su etiopatogenia
- Identificar el tratamiento más utilizado
- Conocer si existe correlación entre el tratamiento empleado y la evolución clínica del paciente
- Identificar la frecuencia de enfermedades asociadas a la enfermedad pulmonar intersticial en este grupo de pacientes

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Variables de caracterización				
Enfermedad pulmonar intersticial	Padecimiento caracterizado por la presencia de síntomas respiratorios, opacidad difusa en la radiografía de tórax, pruebas de función pulmonar anormales con evidencia de un defecto ventilatorio principalmente restrictivo y/o alteración en el intercambio gaseoso	Expediente de paciente con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, atendido servicio de Neumopediatría en el periodo de estudio, registrado en el formato 4-30-6.	Cualitativa	Sí No
Género	Diferencia física y constitutiva del hombre y de la mujer	Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa	Femenino Masculino
Peso	Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa expresado en gramos	Lo referido en el expediente clínico al captar al paciente y el ultimo registro al final del periodo de estudio	Cuantitativa	Gramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Lo referido en el expediente clínico al captar al paciente y el último registro al final del periodo de estudio	Cuantitativa	Centímetros
Edad	Periodo de tiempo de vida que tiene una persona	Lo referido en el expediente Clínico al inicio de los síntomas y al término del periodo de estudio	Cuantitativa	Meses
Síntomas	Percepción subjetiva de una alteración orgánica o funcional	Lo referido en el expediente clínico con relación al inicio de las manifestaciones de la enfermedad y al término del periodo de estudio o alta del paciente.	Cualitativa	Tos Disnea Retraso en el crecimiento Cianosis Sibilancias Estertores Vómitos Regurgitaciones Diarrea crónica Lesiones cutáneas Otros



VARIABLES	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Signos	Datos objetivos en la exploración física del paciente	Lo referido en el expediente clínico al momento de establecer la sospecha diagnóstica y al término del periodo de estudio	Cualitativa	Taquipnea Disnea Retraso en el crecimiento Tiros intercostales Cianosis Sibilancias Estertores Vómitos Regurgitaciones Diarrea crónica Lesiones cutáneas Acropaquia Otros
Oximetría de pulso (SpO <sub>2</sub> )	Análisis espectro-fotométrico de una muestra arterial de oxígeno, mediante dos ondas de luz (roja e infrarroja) a través del lecho capilar	Lo referido en el expediente clínico al captar al paciente y al término del periodo de estudio	Cuantitativa	%
Requerimiento de oxígeno	Necesidad de aporte suplementario de oxígeno,	Lo referido en el expediente clínico al momento del diagnóstico y al término del periodo de estudio o alta.	Cuantitativa	0 L/min 0.5L/min 1L/min 2L/min 3L/min >3L/min
Escala de Gravedad	Clasificación de la intensidad de la enfermedad pulmonar intersticial establecida por Fan y colaboradores <sup>9</sup>	Se establecerá de acuerdo a los datos registrados en el expediente al momento del diagnóstico y a final del periodo de estudio	Ordinal	I II III IV V
Enfermedades asociadas	Entidades comórbidas que presenten los pacientes de estudio	Se establecerá de acuerdo a los datos registrados en el expediente	Nominal	-Enfermedad por reflujo gastroesofágico -Alteración en la mecánica de la deglución -Hipertensión pulmonar -Neoplasia -Asma -Alergia -Falla renal

VARIABLES	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
<b>Estudios diagnósticos</b>				
Estudios complementarios	Estudios de laboratorio, imagen y gabinete realizados para establecer el probable diagnóstico etiológico	Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa	Rx de tórax TC de tórax SEGD Gammagrama pulmonar perfusorio Gammagrama esofágico Ecocardiografía Inmunológicos Panel viral Broncoscopia Lavado broncoalveolar Biopsia pulmonar Pruebas cutáneas Cultivos
Espirometría	Técnica que mide flujos y volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y seguimiento de patologías respiratorias	Lo referido en el expediente clínico al momento del diagnóstico y al final del periodo de estudio	Cuantitativa	Valor de: FVC FEV1 Rel FEV1/FVC Sat O2
<b>Tratamiento utilizado</b>				
Prednisona	Antiinflamatorio esteroideo que inhibe el crecimiento, la diferenciación y la activación de células inflamatorias para administración por vía oral	Se tomarán los datos de los registros en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cuantitativa	0 mg/kg/día  1 mg/kg/día  2 mg/kg/día
Metilpred-Nisolona	Antiinflamatorio esteroideo que inhibe el crecimiento, la diferenciación y la activación de células inflamatorias para administración por vía intravenosa	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cuantitativa	10 mg/kg/día 20 mg/kg/día 30 mg/kg/día

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN TEÓRICA</b>	<b>DEFINICIÓN OPERATIVA</b>	<b>NIVEL DE MEDICIÓN</b>	<b>INDICADORES</b>
Cloroquina	Agente antimalárico con propiedades inmunomoduladoras antifibróticas	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Hidroxi-cloroquina	Agente antimalárico con propiedades inmunomoduladora y antifibrótica, con menores efectos secundarios que la cloroquina	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Colchicina	Agente anti-inflamatorio no esteroideo	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Ciclofosfamida	Agente alquilante quimioterapéutico	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Metotrexate	Agente antimetabolito, antineoplásico y antirreumático	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Azatioprina	Agente antineoplásico e inmunosupresor	Se tomarán los datos registrados en el expediente. Al inicio del tratamiento y al final del periodo de estudio	Cualitativa dicotómica	Si o No
Seguimiento	Periodo en el que se ha vigilado y tratado un paciente.	Tiempo transcurrido entre las fechas del primer contacto con el paciente y la última valoración clínica.	Cuantitativo	Meses

## METODOLOGIA

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Servicio de Neumología Pediátrica CMN La RAZA, IMSS

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS de enero de 2007 a diciembre de 2009.

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial establecido por presentar por lo menos 2 de las siguientes características: síntomas respiratorios, imágenes compatibles con daño intersticial en la radiografía o TC de tórax, pruebas de función pulmonar anormales con evidencia de un defecto ventilatorio principalmente restrictivo, alteración en el intercambio gaseoso y/o biopsia pulmonar.

**CRITERIOS DE NO INCLUSION:** Expedientes que no contengan la información del cuadro clínico, estudio diagnóstico realizado y tratamiento utilizado.

**MATERIAL Y METODOS:** De los pacientes atendidos en consulta externa del servicio de neumología pediátrica en el periodo de estudio, se obtuvo el número de seguridad social (NSS) de los niños que tienen diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, a través del expediente electrónico o del formato 4-30-6. Se solicitó el expediente impreso al archivo clínico y también se consultó información en el archivo electrónico, se tomaron los datos clínicos, funcionales, de imagen y de tratamiento reportados en los mismos, la información obtenida se registró en la hoja de recolección de datos, posteriormente se procesó para su análisis, y finalmente se reportaron los resultados y las conclusiones.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** No requirió cálculo de tamaño de muestra dado que se trata de un estudio observacional y se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

**PLAN DE ANÁLISIS:** El procesamiento de datos y análisis de resultados se efectuó a través de SPSS v15. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para analizar la relación de las variables antes y después del tratamiento se aplicaron las pruebas de McNemar y Wilcoxon con alfa de 0.05.

#### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este protocolo cumple con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, normas institucionales, es de riesgo menor al mínimo por estudiar expedientes, fue aprobado por el Comité Local de Investigación y no fue necesaria la carta de consentimiento informado.

#### **RECURSOS**

##### **Humanos:**

Participaron médicos que forman parte de la investigación de este proyecto.

##### **Materiales:**

Expedientes de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

##### **Económicos:**

Propios de la atención habitual de los pacientes.

#### **FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible porque se contó con registros en el Servicio y expedientes en el archivo clínico.

## RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 21(70%) del genero masculino y 9 (30%) del femenino, *Gráfica 1*, la mayoría de los pacientes fueron menores de 4 años (60%), seguido por el grupo de niños con edades entre los 5 y 9 años (23%), la relación hombre – mujer fue 2.3:1; la edad mediana al inicio de los síntomas fue 3.3 años, mínimo 2 meses y máximo 14 años, y la edad mediana al momento del diagnóstico fue 4.2 años, mínimo 6 meses y máximo 15.7 años. *Gráfica 2*

Se observó que en los tres años estudiados (2007 a 2009) la incidencia anual media de chILD fue de 4.2 casos por millón de derechohabientes de la región, detectándose un incremento significativo en el tercer año de 2.9, 2.5 a 7.2 respectivamente; la incidencia promedio disminuye al omitir aquellos casos con origen aspirativo hasta una media de 2.8 casos/10<sup>6</sup> derechohabientes de la región. *Gráfica 3*

Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron: taquipnea (93%), tos (73.3%), estertores (66.7%), disnea (60%), cianosis (56.7%), sibilancias (50%). *Tabla 1*. La mediana de la oximetría de pulso fue 84%, mínima 42% y máxima 93%.

Para el diagnóstico etiológico de la enfermedad pulmonar intersticial, el cuadro clínico ayuda a establecer probabilidades etiológicas y de acuerdo a éstas se establece un programa de estudios de laboratorio y gabinete que ayuden a identificar la causa.

Los estudios de imagen que se realizaron fueron: radiografía de tórax al 100% de los pacientes, tomografía computada de tórax al 86.7%, serie esofagogastroduodenal (SEGD) con mecánica de la deglución en 20 pacientes (66.7%), gammagrafía esofágica con tiempo de vaciamiento gástrico y rastreo pulmonar al 50%, y gammagrafía pulmonar perfusoria al 30%.

En las radiografías de tórax predominó un patrón reticular (56.7%), y un solo paciente tenía radiografía normal. *Gráfica 4*

En las tomografías computadas de tórax los patrones observados fueron: vidrio despulido 36.7%, reticular 30%, reticulonodular 16.7% y nodular 3.3%, ninguno fue un estudio normal. También se observó fibrosis pulmonar en el 26.7% y bronquiectasias probablemente de tracción en 26.7%. *Gráfica 5*

Mediante la SEG, en 4 pacientes (13.3%) se demostró alteración en la mecánica de la deglución, 2 tenían alteraciones esofágicas (1 acalasia y 1 hernia hiatal) y se evidenció reflujo gastroesofágico en 4 pacientes.

A través de gammagrafía se documentó reflujo gastroesofágico en 5 pacientes (16.7%), retardo en el vaciamiento gástrico en 6 pacientes (20%), 1 paciente con reflujo enterogástrico 3.3%; y microaspiraciones en 2 pacientes (6.7%).

Para estudiar un fondo alérgico, se realizaron pruebas cutáneas a 6 pacientes (20%), de éstos 2 resultaron positivos a la leche de vaca.

Con gammagrafía pulmonar perfusoria se mostró datos de proceso inflamatorio en 4 pacientes (13.3%) y 1 paciente con hipoperfusión por atelectasia. *Gráfica 6*

Para valorar alteraciones cardíacas, se realizó ecocardiograma a 26 pacientes (86.6%), en el 73.3% no se demostró alteración estructural cardíaca, 1 paciente era pos-operado de cierre de CIA e Infundubuloplastía por estenosis pulmonar, 1 tenía hipertrofia de cavidades derechas (PSAP 38 mmHg), en 1 paciente se documentó derrame pericárdico (PSAP 36 mmHg), y 1 paciente cursaba con CIV pequeña (PSAP 17 mmHg). Respecto a la medición indirecta de la presión sistólica de la arteria pulmonar mediante insuficiencia tricuspídea la media fue de 33 mmHg, mínima de 15 mmHg y máxima de 65 mmHg. Con datos sugestivos de hipertensión pulmonar leve en 7 pacientes (23.3%), moderada en 2 pacientes (6.7%), y severa en 1 paciente (3.3%). *Gráfica 7*

Con relación al estado inmunológico se observó elevación de IgG en 3 pacientes, IgM en 3 niños, IgE en uno e IgA en otro paciente. Dos enfermos mostraron inmunodeficiencia por déficit de subclases de IgG2 e IgG4 respectivamente, éste último fue el único paciente con niveles bajos de CD<sub>3</sub> y CD<sub>4</sub> en la subpoblación de linfocitos. No encontramos alteraciones en el complemento.

En 10 pacientes (30%) que presentaron datos sugestivos de enfermedad autoinmune se midieron anticuerpos anti-nucleares siendo positivos en 4 de ellos (13.3%); a 9 pacientes se les buscó anticuerpos anti-DNA resultando positivos 2 (6.7%) y a 3 pacientes se le determinó anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos y todos estos fueron negativos.

También se realizó búsqueda intencionada de anticuerpos mediante ELISA contra toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpes, virus Epstein-Bar y VIH. Solo encontrando 1 paciente (3.3%) con positividad para citomegalovirus, el cual es portador de déficit de IgG2.

Se tomaron hemocultivos solo en 4 pacientes (13.3%), solo 1 de ellos con positividad para *S. hominis*.

El empleo de broncoscopia se realizó en 14 pacientes (46.7%), 8 anormales (26.7%) todos ellos con inflamación bronquial inespecífica (endobronquitis), 5 pacientes (16.7%) con abundantes lipófagos en su lavado broncoalveolar, 1 paciente (3.3%) con broncomalacia. En los cultivos del lavado broncoalveolar, se obtuvo crecimiento de microorganismos en 6 pacientes (20%), 2 desarrollos de *Pseudomonas aeruginosa*, 1 con *Serratia marscencens*, 1 con *Klebsiella sp.*, 1 más con desarrollo de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus sp.*, 1 más con *Candida albicans*.

Se realizó biopsia pulmonar a 15 pacientes (50%), todas ellas con reportes histopatológicos anormales:

- 5 pacientes (17%) con neumonitis intersticial no específica, 3 de ellos con fibrosis
- 1 paciente (3%) con bronquiolitis obliterante
- 3 pacientes (10%) con neumonía linfoidea, uno de ellos por CMV
- 3 pacientes (10%) con neumonía intersticial usual y uno de ellos con fibrosis
- 2 pacientes (7%) con bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP)
- 1 paciente (3%) con neumonía intersticial descamativa (NID)

De todos estos pacientes con biopsia pulmonar el 13.3% presentó fibrosis pulmonar. *Gráfica 8*

Las comorbilidades asociadas fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico en un 33.3% (n = 10); hipertensión pulmonar 26.7% (n = 8); alteración en la mecánica de la deglución 16.7% (n = 5); neoplasias 10% (n = 3), 1 paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda, 1 con antecedente de meduloblastoma y 1 portador de Síndrome Mielodisplásico; asma 6.7% (n = 2); procesos alérgicos 16.7% (n = 5) de ellos 4 por alergia a la leche de vaca y 1 con alveolitis alérgica extrínseca; enfermedad de la colágena 3.3% (n = 1), con dermatomiositis; y dos pacientes con inmunodeficiencias 6.7%. Asimismo encontramos 4 pacientes con retraso psicomotor (13.3%), 2 de ellos portadores de Síndrome de West. *Tabla 2 y Tabla 3*

Se otorgó tratamiento con glucocorticosteroides, en 11 pacientes (36.7%) se empleó prednisona de manera inicial a 1 mg/kg/día, de los cuales 6 (20%) continuaron con prednisona como esteroide sistémico de mantenimiento. Respecto al número de meses que recibieron prednisona, se encontró un mínimo de 2 meses y máximo de 32 meses (mediana 8 meses). Por otro lado, en 12 pacientes (40%) se empleó metilprednisolona (MPD) como tratamiento inicial a dosis de 30 mg/kg/día, en ciclos de tres días consecutivos de cada mes, con duración mediana de 3 meses, mínimo 2 meses y máximo 12 meses. Además cinco pacientes que iniciaron con prednisona se cambiaron a MPD, llegando a ser en total 17 niños (56.7%) los que recibieron este régimen de tratamiento. *Gráfica 9*

Solo se observó mejoría en aquellos pacientes que fueron tratados exclusivamente con pulsos de metilprednisolona, con diferencia estadísticamente significativa al presentar disminución de la disnea (McNemar 0.031), de la taquipnea (Wilcoxon 0.046), de la cianosis (McNemar 0.031), y mejoría en su oximetría de pulso (Wilcoxon 0.008), así como disminución en su requerimiento de oxígeno (Wilcoxon 0.014).

Respecto al empleo de otros tratamientos como terapia combinada y/o ahorradora de esteroides, en 6 pacientes (20%) se empleó cloroquina, durante 6 meses a 32 meses (mediana 10 meses). Así como hidroxicloroquina en 1 paciente (3.3%) por 3 meses y metotrexate en otro paciente portador de dermatomiositis (3.3%) durante 10 meses.

Los pacientes tuvieron un periodo de seguimiento en el servicio de Neumología Pediátrica entre 2 meses y 5 años. Después del tratamiento y al momento del estudio los porcentajes de la sintomatología habían disminuido en taquipnea 46.7%, estertores



43.3%, tos 23.3%, disnea 20%, sibilancias 20% y acropaquias 20%, con mejoría de la oximetría de pulso cuya mediana fue 89.5%, mínimo de 76% y máxima de 96%. *Tabla 4*

Al analizar la sintomatología manifestada al inicio de los síntomas y al momento del estudio mediante prueba de McNemar se observó mejoría con diferencias estadísticamente significativas en disnea ( $p=0.002$ ), taquipnea ( $p=0.0001$ ), cianosis ( $p=0.0004$ ) y tos ( $p=0.0002$ ). *Grafica 10 y 11*. Asimismo observamos mejoría en la oximetría de pulso ( $p=0.0002$ ) y en el requerimiento de oxígeno ( $p=0.008$ ) mediante la prueba de Wilcoxon. *Gráfica 12 y 13*

La mecánica respiratoria fue valorada con espirometría solo en 9 pacientes (30%) ya que por edad no fue posible realizar la prueba en 16 de ellos (53.3%) y 2 pacientes (6.7%) no consiguieron efectuarla por el deterioro clínico.

De acuerdo a las espirometrías iniciales, solo 1 paciente (3.3%) presentó un patrón normal, 5 pacientes (16.7%) tuvieron un patrón restrictivo y 3 mixto (10%); tomando en cuenta los valores predichos, se observó que la media del VEF<sub>1</sub> fue 47%, con mínimo de 23% y máximo de 75%, y la media de la CVF fue 49% (23% - 75%).

Mientras los resultados observados en sus controles posteriores, mostraron 3 pacientes (10%) con patrón restrictivo y 6 pacientes (20%) con patrón mixto. La media del VEF<sub>1</sub> fue de 52% (mínimo 19% y máximo 95%) y la media de la CVF fue 56% (19%-95%).

Al clasificar a los pacientes mediante la escala de severidad al momento de hacer el diagnóstico no se encontró ningún paciente en grado 1 y los demás se distribuyeron en grado 2 el 10% ( $n = 3$ ), grado 3 el 6.7% ( $n = 2$ ), en grado 4 el 53.3% ( $n = 16$ ) y en grado 5 el 30% ( $n = 9$ ). La misma escala aplicada al momento el estudio mostró en grado 1 el 20% de los pacientes ( $n = 6$ ), en grado 2 el 3.3% ( $n = 1$ ), en grado 3 el 10% ( $n = 3$ ), en grado 4 el 33,3% ( $n = 10$ ) y en el grado 5 el 33.3% ( $n = 10$ ).

Al terminar el estudio, 5 pacientes (16.7%) se habían dado de alta del servicio por mejoría, 5 pacientes más (16.7%) permanecían en observación, 19 pacientes (63.3%) aún se encontraban bajo tratamiento, 1 paciente (3.3%) falleció cuando aún se encontraba en protocolo de estudio.

## DISCUSION

En este estudio encontramos una incidencia muy similar a la observada en los estudios europeos, por ejemplo Dinwiddie<sup>4</sup> y colaboradores realizaron una encuesta en Reino Unido e Irlanda donde obtuvieron una incidencia de 3.6 casos por millón de habitantes, al compararlos con nuestros resultados, encontramos una incidencia anual media de 4.2 casos por millón de derechohabientes de la región, pero al desglosarla obtuvimos que en 2007, 2008 y 2009 fue de 2.9, 2.5 y 7.2 respectivamente, resultados que pudieran reflejar un incremento en el diagnóstico de chILD como resultado de una mayor sospecha diagnóstica, sin embargo con este estudio no es posible determinar si la epidemia de influenza A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> sufrida en el 2009 contribuyó en este incremento.

Con relación a la distribución por género, nuestros resultados son similares a los presentados en 2002 por Dinwiddie<sup>4</sup>, donde se reporta una relación hombre – mujer de 1.7:1, mientras que en nuestra población la relación hombre – mujer fue 2.3:1.

Barbato y colaboradores<sup>15</sup> en un estudio multicéntrico encontraron que predominó el género masculino con 64% de los casos y una mediana de edad al diagnóstico de 6.5 años. Estos datos se presentan de manera similar en nuestro reporte con una frecuencia de 70% de casos en el sexo masculino y una mediana de 4.2 años.

En nuestro estudio el grupo más frecuentemente afectado fue el de los niños menores de 4 años, situación muy similar a lo reportado en el estudio del 2002 realizado en Reino Unido e Irlanda<sup>4</sup>, sin embargo el diagnóstico en estos países fue más temprano ya que el grupo de menores de 1 año involucró al 76.1% de los casos, lo que indirectamente podría indicar un discreto retardo en el diagnóstico en nuestro medio. Este retardo podría deberse a los recursos diagnósticos ya que en el estudio multicéntrico del año 2000 realizado en países europeos y no europeos miembros de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) encontraron una edad media de 6.5 años al diagnóstico (rango 0.75 – 17.8 años)<sup>15</sup> y en los reportes recientes ya se contemplan las alteraciones del surfactante por causas genéticas<sup>7</sup> que clínicamente se manifiestan desde los primeros meses de vida.

Como se pudo observar los síntomas que predominaron en nuestros pacientes fueron la taquipnea, tos, disnea, estertores, cianosis y sibilancias, con porcentajes mayores a lo reportado por Clement y colaboradores<sup>6</sup> probablemente por ser nuestra unidad de referencia y haberse diagnosticado en etapa más tardía la enfermedad, puesto que estos investigadores europeos reportan un menor porcentaje de niños con taquipnea, cianosis y estertores, aunque la frecuencia de acropaquia fue muy similar. Lo que confirma que los síntomas son muy inespecíficos y se requiere sospechar la enfermedad para un diagnóstico temprano.

En el estudio de la ERS referido anteriormente se menciona que solo en el 3.8% de los pacientes se logró el diagnóstico utilizando exclusivamente herramientas no invasivas como historia clínica, exploración física, pruebas de función pulmonar y tomografía computada de alta resolución; sin embargo al ampliar los estudios diagnósticos incluyendo el lavado broncoalveolar, el diagnóstico se alcanzó en el 21.3% de los

pacientes. Al utilizar técnicas no invasivas incluyendo la biopsia pulmonar a cielo abierto, el porcentaje de diagnóstico subió a 26.7% de los pacientes. Asimismo se identificaron enfermedades asociadas en un 38.9% de los casos, siendo las causas más frecuentes la alveolitis alérgica y los síndromes de aspiración<sup>15</sup>. Lo que concuerda con la frecuencia de estudios diagnósticos utilizados en nuestro medio, siendo las herramientas no invasivas las más importantes para establecer el síndrome de enfermedad pulmonar intersticial en niños (chILD por sus siglas en inglés) pero no suficientes para establecer un diagnóstico etiológico. Y haciéndose evidente lo difícil del diagnóstico y la necesidad de contar con recursos inmunológicos, broncoscópicos e inmunohistoquímicos en nuestro medio.

Llama la atención que los síndromes de aspiración también en nuestro estudio fueron una causa importante de chILD.

De acuerdo al estudio multicéntrico de la ERS desde el punto de vista histológico, la enfermedad pulmonar intersticial idiopática, se identificó hasta en 35.1% de los casos y de ellos la neumonitis intersticial descamativa fue la causa más frecuente. Sin embargo en éste estudio se descartaron aquellos pacientes con inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis y enfermedad neoplásica.<sup>(15)</sup> A diferencia de lo observado en nuestros pacientes donde encontramos un predominio de neumonitis intersticial no específica seguido por la neumonitis linfoidea (los tres casos VIH negativos) y la neumonitis intersticial usual.

Ya está descrito que debe realizarse una cuidadosa evaluación cardiaca a todos los niños en estudio por enfermedad pulmonar intersticial, aquellos con exploración física y estudios cardiacos no invasivos normales difícilmente son portadores de enfermedades venosas pulmonares oclusivas, sin embargo, cuando se observan dimensiones pulmonares disminuidas en la radiografía de tórax o existe evidencia clínica, electrocardiográfica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar deben ser sometidos a cateterismo cardiaco, ya que éste procedimiento provee el diagnóstico definitivo de anomalías estáticas o progresivas del sistema venoso pulmonar.<sup>(16)</sup> En nuestro estudio observamos que no se realizó evaluación ecocardiográfica aproximadamente a la sexta parte de los pacientes, y el cateterismo que es fundamental para realizar diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar no se realizó en ningún paciente. Justificando la necesidad de realizar el diagnóstico y tratamiento en conjunto con Cardiología pediátrica.

Asimismo, la enfermedad pulmonar intersticial se puede asociar a diferentes enfermedades del tejido conectivo, como la esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo.<sup>(17)</sup> En nuestra serie solo encontramos 1 paciente (3.3%) portador de dermatomiositis. En los niños con enfermedades autoinmunes la afección pulmonar es una causa importante de muerte, por ello es necesario realizar la evaluación de éstos pacientes a manera de tamizaje en búsqueda de daño intersticial, con pruebas funcionales respiratorias y tomografía computada de alta resolución.

Respecto al reporte del Reino Unido e Irlanda<sup>4</sup> los pacientes que consiguieron realizar espirometría obtuvieron una FVC promedio de 57% y un FEV1 del 58%; en nuestro estudio la función pulmonar de los pacientes que consiguieron realizar esta prueba refleja retardo en el diagnóstico, ya que al compararlos con el estudio anteriormente referido se encontró disminuida, con una FVC media de 49% y un FEV1 medio de 47%, sin observar relación alguna entre los hallazgos radiológicos y la respuesta al tratamiento.

El empleo de pulsos intravenosos de esteroides se ha reportado en el tratamiento de varias enfermedades, como Sarcoidosis por Wallaert y colaboradores<sup>(20)</sup> y en nefritis lúpica por Bertoni y colaboradores.<sup>(21)</sup>

Con relación al tratamiento en la chILD, existen diversas recomendaciones hacia el empleo de pulsos de metilprednisolona en dosis altas, los cuales aparentan ser efectivos en niños con enfermedad pulmonar intersticial y hasta el momento no se han demostrado efectos adversos importantes durante el periodo de seguimiento<sup>(18)</sup> lo que es una ventaja respecto al uso crónico de prednisona. Lo anterior concuerda con los resultados de los pacientes tratados de esta manera en nuestro estudio, los cuales presentaron mejoría en varios parámetros clínicos y no se reportaron efectos adversos al ser tratados con pulsos de metilprednisolona. Esto previamente fue señalado por Kerem y colaboradores desde 1990,<sup>(19)</sup> cuyos pacientes no desarrollaron efecto adverso alguno pero sí mejoría clínica y funcional.

Las terapias específicas para el chILD se relacionan con la etiología identificada para un paciente en particular y varía desde agentes antiinfecciosos, inmunosupresores, inmunomoduladores, lavado broncoalveolar hasta tratamientos específicos de reemplazo, y en todos los casos los cuidados de soporte como reducción del agente irritante, nutrición y oxígeno suplementario.

El pronóstico de niños con enfermedad pulmonar intersticial es variable. Los lactantes con hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante y con glucogenosis intersticial generalmente tienen buena evolución, aunque continúan con requerimiento de oxígeno por años. Por otro lado los neonatos y lactantes con mutaciones SP-B y ABCA3, así como aquellos niños que además cursan con falla en el crecimiento, hipertensión pulmonar, y fibrosis severa, tienen peor pronóstico. En 1997, Fran y Kozinetz<sup>(12)</sup> revisaron la evolución de 99 niños con una variedad de enfermedad pulmonar intersticial en un periodo de 15 años (1980 – 1994). Presentaron 15 muertes con una probabilidad de supervivencia a los 24, 48, y 60 meses después del inicio de los síntomas de 83%, 72%, y 64%, respectivamente. Las manifestaciones clínicas presentadas en su evaluación inicial fueron peso por debajo del percentil 5, estertores, acrocianosis, historia familiar de enfermedad pulmonar intersticial, todos ellos sin asociarse con disminución en su supervivencia. Aparentemente la clasificación de severidad de la enfermedad presentada por Fan y Langston, es más útil en la medición del pronóstico de la enfermedad pulmonar intersticial.<sup>(22)</sup>

Una serie de casos publicada por Díaz en 1990, de 17 niños con distintos tipos de enfermedad pulmonar intersticial, reportó que 31% de los pacientes se encontraban

relativamente bien, 50% con pobre calidad de vida y 19% fallecieron. Posteriormente Fan y Langston en 1993, publican un panorama general de niños con enfermedad pulmonar intersticial, el cual era poco prometedor; siguieron 44 niños por lo menos 1 año después de su evaluación inicial, de ellos 50% presentaron mejoría, 27% sin cambios, 9% empeoraron y el 14% murieron.<sup>(23)</sup> Concluyendo que la recuperación completa es inusual y existe siempre la posibilidad de una recaída.

En nuestro estudio el periodo máximo de seguimiento fue de 5 años, solo 5 pacientes fueron dados de alta por mejoría (16.7%), se presentó una defunción en un paciente que aún se encontraba bajo protocolo de estudio respecto a su etiología, aunque se estableció previamente hipertensión pulmonar severa. Considerando la escala de severidad solo 8 pacientes (26.6%) presentaron mejoría.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial en niños, aunque es poco frecuente, es un problema importante para el médico debido a la alta morbilidad y mortalidad que conlleva. Los estudios en la literatura son limitados debido a variaciones en la nomenclatura, poca comprensión de sus bases moleculares, ausencia de opciones de tratamiento específicos, y la falta de grandes ensayos clínicos controlados que evalúen los distintos enfoques diagnósticos y terapéuticos.

En la edad pediátrica la chILD predomina en menores de 4 años y el género masculino.

Los pacientes inician con síntomas y signos inespecíficos, pero todo médico puede sospechar de una enfermedad intersticial en forma temprana si a la exploración física encuentra taquipnea, tos, disnea o cianosis persistentes, o al encontrar algún hallazgo radiológico en pulmones. Asimismo, todo especialista que trate pacientes de riesgo (por ejemplo reumatólogos, gastroenterólogos, oncólogos, nefrólogos, etc), deben incluir la valoración funcional respiratoria.

Es necesario conocer nuestra epidemiología de la enfermedad para conocer el tamaño del problema, esto debe realizarse a nivel nacional estableciendo colaboraciones multicéntricas. La información obtenida representará un paso esencial para definir características confiables y homogéneas de los pacientes, así como implementar recomendaciones para la práctica clínica diaria de los niños con enfermedad pulmonar intersticial, y posteriormente al conocer una base de datos, se puede seleccionar cuidadosamente los niños para elaborar programas de investigación que lleven a determinar el tratamiento ideal.

Es indispensable contar con capacidad diagnóstica en laboratorios de genética clínica, ya que enfermedades pulmonares debidas a anomalías en el metabolismo del surfactante pueden ser diagnosticadas de manera no invasiva, obviando la necesidad de biopsia en algunos casos, desde los primeros meses de vida. Si conseguimos identificar la etiología de algunas enfermedades como la glucogenosis intersticial pulmonar, la hiperplasia de células neuroendocrinas del lactante y mutaciones de proteínas del surfactante, podremos realizar clasificaciones de acuerdo al mecanismo de acción del daño pulmonar. Consiguiendo así la elaboración de estudios con muestras estadísticamente significativas, con una mayor y más fácil cooperación interinstitucional.

El tratamiento con pulsos de metilprednisolona pudiera ser prometedor con relación a mejorar la calidad de vida de los pacientes por mejorar la saturación de O<sub>2</sub>, disminuir los síntomas y la dependencia al oxígeno suplementario.

Las colaboraciones nacionales e internacionales permitirán recolectar los suficientes pacientes para elaborar ensayos clínicos controlados con condiciones etiopatogénicas específicas; sin embargo, para esto será necesario estandarizar las diferentes clasificaciones histopatológicas existentes en niños, lo que disminuirá la morbilidad y mortalidad en la enfermedad pulmonar intersticial.

## ANEXOS

Tabla 1. Síntomas al diagnóstico

SINTOMAS Y SIGNOS	%	n
Taquipnea	93.3	28
Tos	73.3	22
Estertores	66.7	20
Disnea	60	18
Cianosis	56.7	17
Sibilancias	50	15
Tiros intercostales	40	12
Infecciones recurrentes	33.3	10
Retraso en el crecimiento	16.7	5
Acropaquia	13.3	4
Dermatitis	10	3
Vómitos	3.3	1
Soplo cardiaco	3.3	1
Síntomas asociados a RGE	0	0
Diarrea	0	0

Tabla 2. Enfermedades asociadas

ENFERMEDADES ASOCIADAS	%	n
ERGE	33.3	10
Hipertensión pulmonar	26.7	8
Alteración en mecánica deglución	16.7	5
Alergias	16.7	5
Alergia proteína leche vaca	13.3	4
Antígeno Aviario	3.3	1
Neoplasias	6.7	3
LLA L2	3.3	1
Meduloblastoma	3.3	1
Sx. Mielodisplásico	3.3	1
Asma	6.7	2
Inmunodeficiencias	6.7	2
Déficit IgG4, CD4, CD8	3.3	1
Déficit IgG2	3.3	1
Otros		
Retraso mental	6.7	2
Sx. West	6.7	2
Influenza H1N1	6.7	2
Nefropatía	3.3	1
Tuberculosis intestinal	3.3	1

Tabla 3.

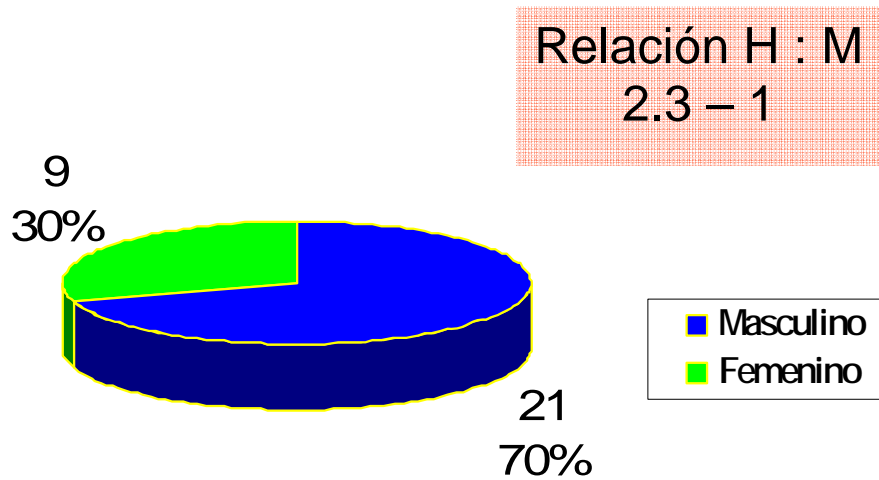
ASOCIACIONES HISTOLÓGICAS – CLÍNICAS – RADIOLÓGICAS		
N. Intersticial Usual	1. APLV 2. ERGE / Retraso Leve 3. Nefritis / ERGE	- Reticular - Reticular - Nodular + Fibrosis
N. Linfoidea	4. Normal 5. Normal (H.P. Leve) 6. Normal	- Vidrio despulido - Reticular - Vidrio despulido
Bronquiolitis Obliterante con Neumonía Organizada (BOOP)	7. Normal 8. LLA L2	- Vidrio despulido - Nodular + Bronquiectasias +Fibrosis
Bronquiolitis obliterante	9. ERGE, H.P. Leve 10. CMV, Déficit IgG2, H.P. Leve	- Reticular + Bronquiectasias - Reticulonodular
N. Intersticial Descamativa	11. ERGE, H.P. Moderada	Reticular + Vidrio despulido
N. Intersticial Inespecífica	12. ERGE, Meduloblastoma 13. ERGE, APLV 14. ERGE 15. Infección viral 16. Normal	- Fibrosis - Reticular - ERGE - Reticulonodular - Reticular + Fibrosis



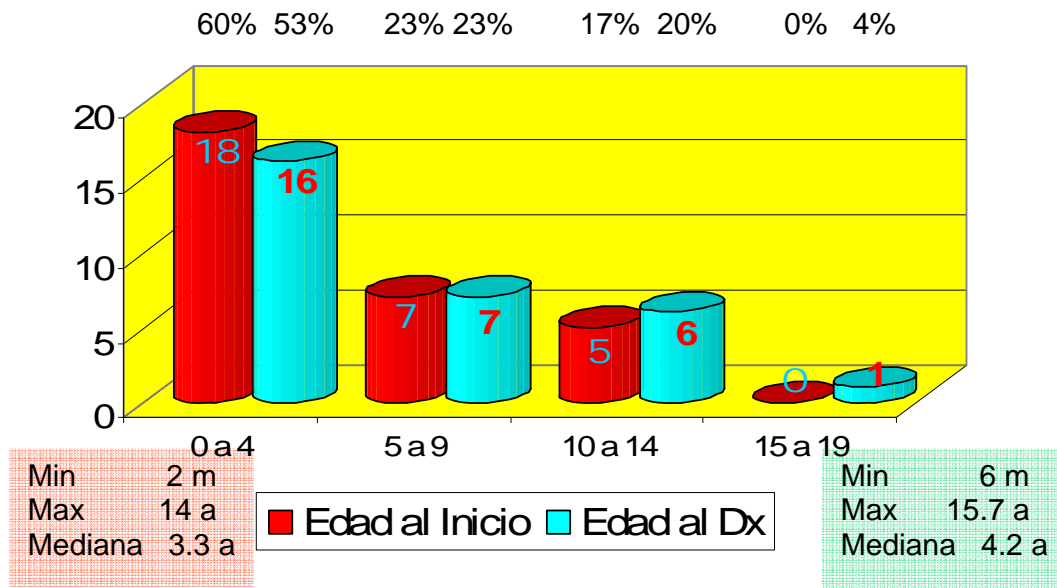
Tabla 4. Síntomas tras el inicio del tratamiento

	%	n
Taquipnea	46.7	14
Estertores	43.3	13
Tos	23.3	7
Disnea	20	6
Sibilancias	20	6
Acropaquia	20	6
Cianosis	16.7	5
Retraso en el crecimiento	13.3	4
Dermatitis	10	3
Infecciones recurrentes	10	3
Tiros intercostales	0	0
Vómitos	0	0
Síntomas asociados a RGE	0	0
Diarrea	0	0
Soplo cardiaco	0	0

Gráfica 1. Distribución de acuerdo al sexo.



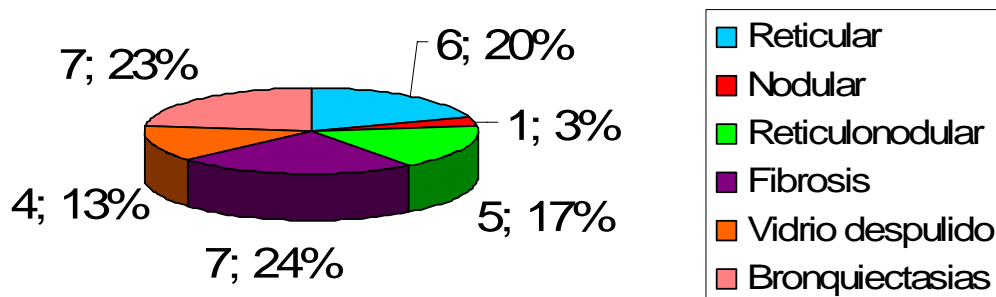
Gráfica 2. Distribución de acuerdo a edad.



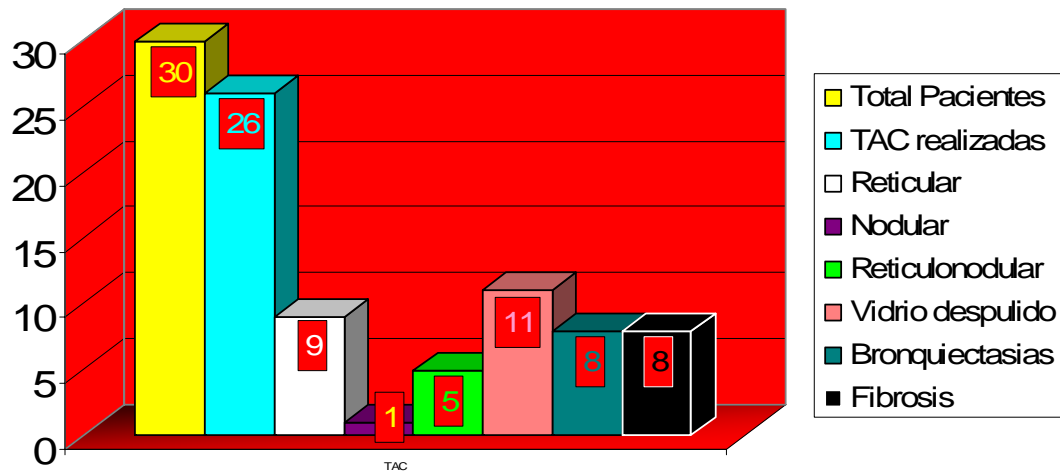
GRAFICA 3. Características demográficas y funcionales de nuestra población al diagnóstico y comparación con población del Reino Unido.

	IMSS La Raza	Reino Unido
Incidencia	4.2 / millón	3.6 / millón
Sexo	2.3 – 1	1.7 – 1
Edad Inicio	2m – 14a	3s – 15 <sup>a</sup>
< 1 año	23%	76%
1 – 5	36%	15.2%
5 – 10	23%	4.3%
SpO2	42 – 93%	70 – 96%
CVF	61% (23 – 78)	57% (31 – 90)
VEF1	47% (23 – 75)	58% (40 – 80)
ERGE	10	3

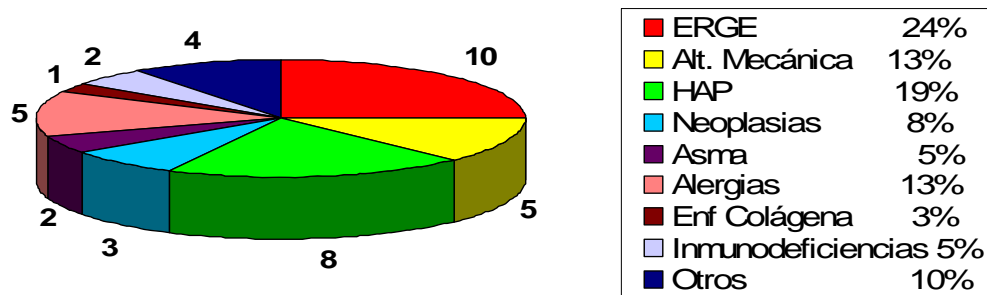
Gráfica 4. Patrones radiológicos en radiografía simple de tórax.



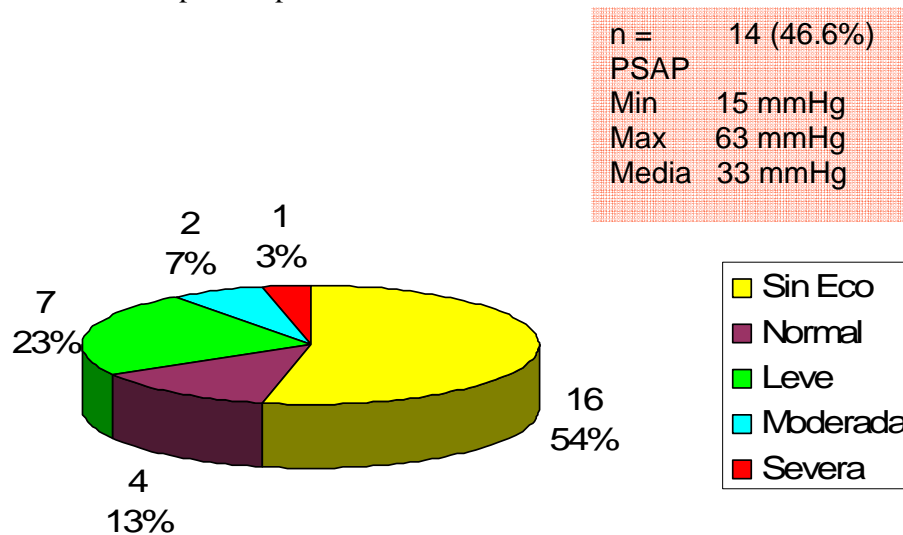
Gráfica 5. Patrones radiológicos en tomografía computada de tórax



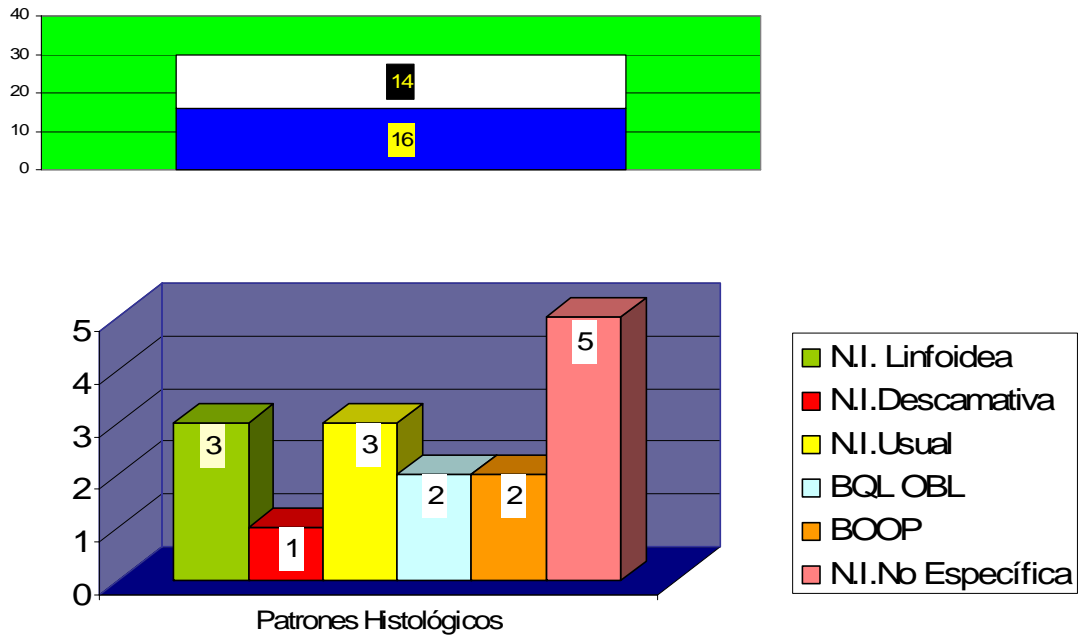
Gráfica 6. Enfermedades asociadas encontradas.



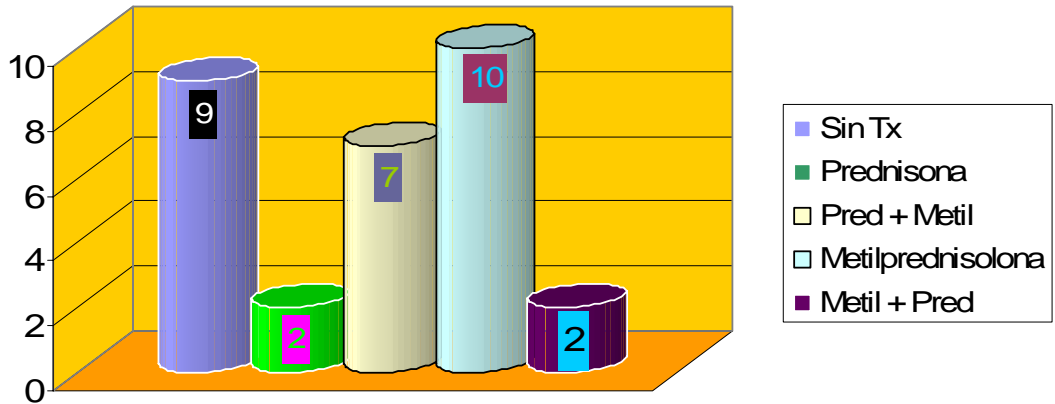
Gráfica 7. Medición de presión pulmonar.



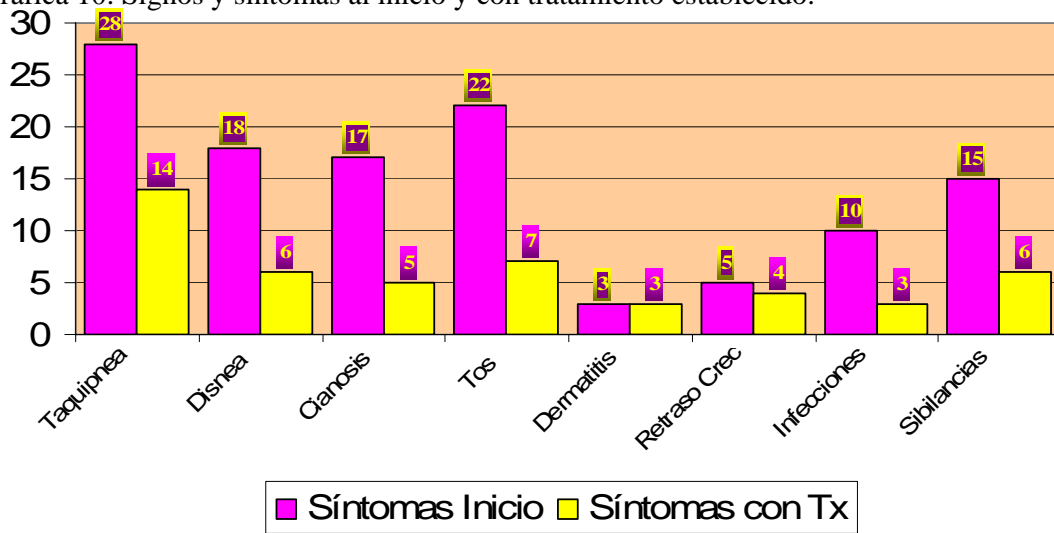
Gráfica 8. Biopsia y patrones histológicos



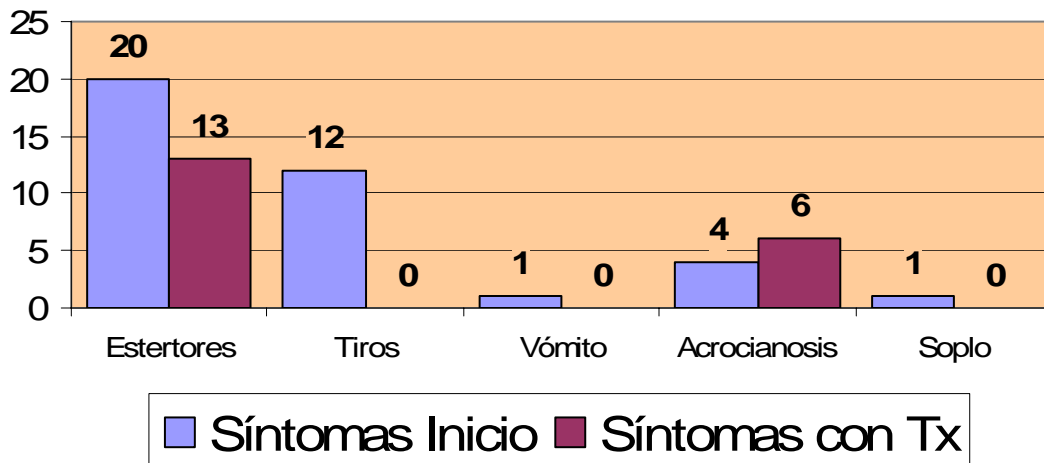
Gráfica 9. Grupo de tratamientos administrados.



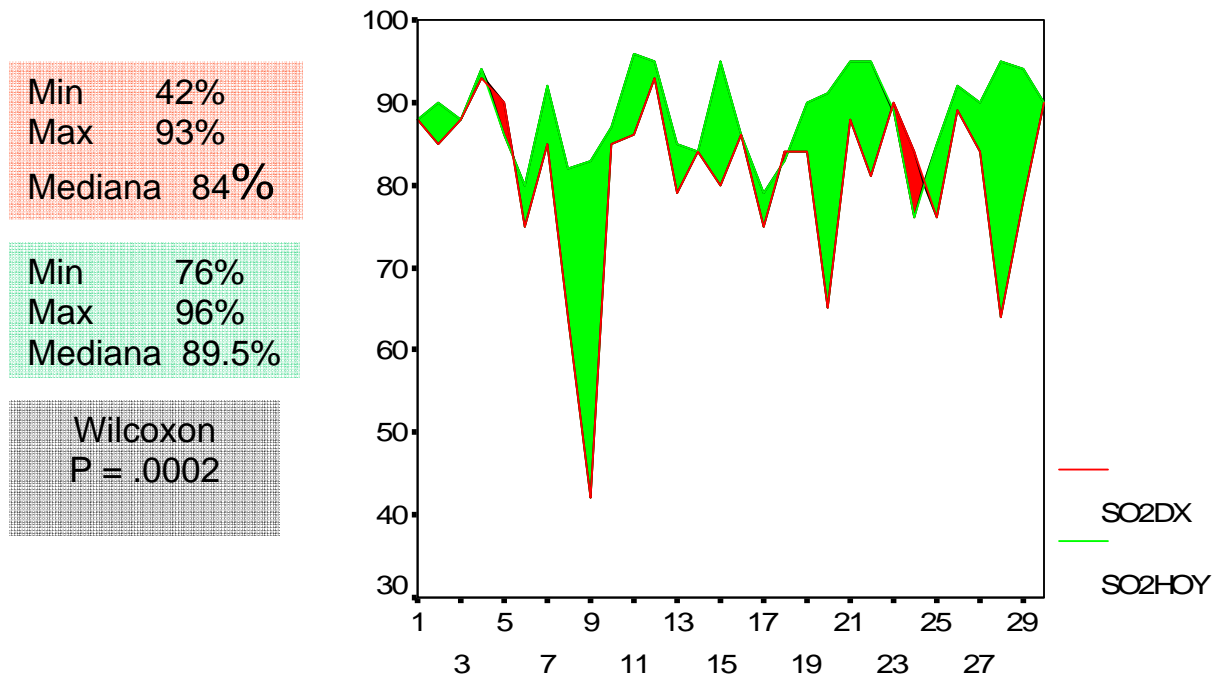
Gráfica 10. Signos y síntomas al inicio y con tratamiento establecido.



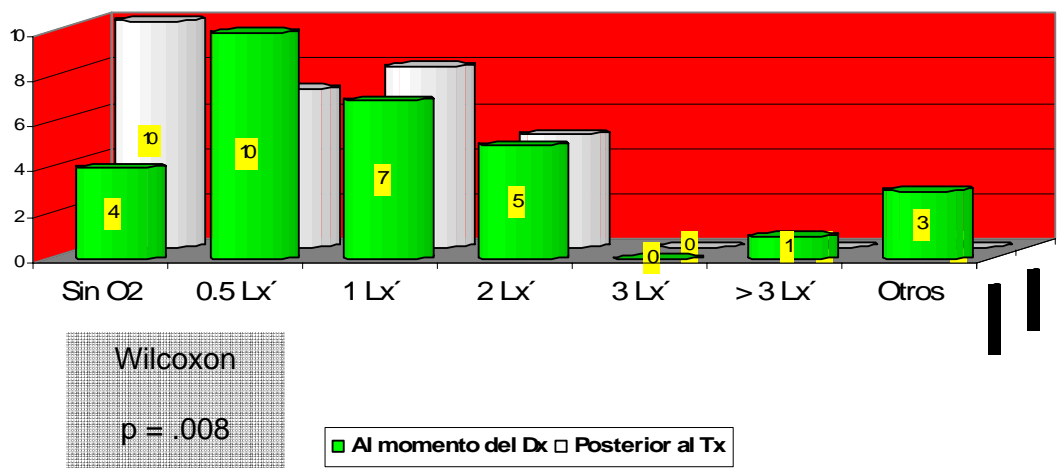
Gráfica 11. Signos y síntomas al inicio y con tratamiento establecido



Gráfica 12. Saturación de oxígeno percutánea.



Gráfica 13. Requerimiento de Oxígeno al diagnóstico y durante el tratamiento.



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. NOMBRE		2. AFILIACIÓN	
3. SEXO	3.2 FEMENINO		
4. EDAD	4.2 INICIO SINTOMAS		
5. SIGNOS Y SINTOMAS AL DIAGNOSTICO	5.2 DISNEA		
	5.7 INFECC. RECURRENTES		
	5.12 VOMITOS		
6. SIGNOS Y SINTOMAS ACTUALES	6.2 DISNEA		
	6.7 INFECC. RECURRENTES		
	6.12 VOMITOS		
7. REQ.DE OXIGENO AL DX	7.2 0.5 Lx'		
	7.5 3 Lx'		
	8.2 0.5 Lx'		
8. REQ.DE OXIGENO ACTUAL	8.5 3 Lx'		
9. ENTIDADES COMORBIDAS	9.2 HAP		
	9.7 INMUNODEFICIENCIA		
10. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	10.1.1 NORMAL		
	10.2.1 NORMAL		
	10.3.1 ALT MECANICA		
	10.4 GAMMAGRAFIA		
	10.4.1 PULM. PERFUSORIO		
	10.4.2 ESOFAGICO		
	10.4.3 RASTREO PULMONAR		
	10.5 ESPIROMETRIA BASAL		
	10.5.5 SEVERIDAD (%)		
	10.6 ESPIROMETRIA ACTUAL		
	10.6.5 SEVERIDAD (%)		
	10.7 ECOCARDIOGRAFIA		
	10.8 INMUNOLÓGICOS		
	10.8.1 INMUNOGLOBULINAS		
	10.8.1.1 IgG (mg/dL)		
	10.8.1.2 IgM (mg/dL)		
	10.8.1.3 IgE (mg/dL)		
	10.8.1.4 IgA (mg/dL)		
	10.8.2 COMPLEMENTO		
	10.8.2.1 C3 (mg/dL)		
	10.8.2.2 C4 (mg/dL)		
	10.8.3 LINFOCITOS		
	10.8.3.1 CD3 (mg/dL)		
	10.8.3.2 CD4 (mg/dL)		
	10.8.3.3 CD8		
	10.8.3.4 REL CD4/CD8		
	10.8.3.5 CD19		
	10.8.3.6 Otros		
	3.2 FEMENINO		
	4.2 INICIO SINTOMAS		
	5.2 DISNEA		
	5.7 INFECC. RECURRENTES		
	5.12 VOMITOS		
	6.2 DISNEA		
	6.7 INFECC. RECURRENTES		
	6.12 VOMITOS		
	7.2 0.5 Lx'		
	7.5 3 Lx'		
	8.2 0.5 Lx'		
	8.5 3 Lx'		
	9.2 HAP		
	9.7 INMUNODEFICIENCIA		
	10.1.1 NORMAL		
	10.2.1 NORMAL		
	10.3.1 ALT MECANICA		
	10.4 GAMMAGRAFIA		
	10.4.1 PULM. PERFUSORIO		
	10.4.2 ESOFAGICO		
	10.4.3 RASTREO PULMONAR		
	10.5 ESPIROMETRIA BASAL		
	10.5.5 SEVERIDAD (%)		
	10.6 ESPIROMETRIA ACTUAL		
	10.6.5 SEVERIDAD (%)		
	10.7 ECOCARDIOGRAFIA		
	10.8 INMUNOLÓGICOS		
	10.8.1 INMUNOGLOBULINAS		
	10.8.1.1 IgG (mg/dL)		
	10.8.1.2 IgM (mg/dL)		
	10.8.1.3 IgE (mg/dL)		
	10.8.1.4 IgA (mg/dL)		
	10.8.2 COMPLEMENTO		
	10.8.2.1 C3 (mg/dL)		
	10.8.2.2 C4 (mg/dL)		
	10.8.3 LINFOCITOS		
	10.8.3.1 CD3 (mg/dL)		
	10.8.3.2 CD4 (mg/dL)		
	10.8.3.3 CD8		
	10.8.3.4 REL CD4/CD8		
	10.8.3.5 CD19		
	10.8.3.6 Otros		
	4.3 AL DIAGNOSTICO		
	5.3 CIANOSIS		
	5.8 SIBILANCIAS		
	5.13 REGURGITACIONES		
	6.3 CIANOSIS		
	6.8 SIBILANCIAS		
	6.13 REGURGITACIONES		
	7.3 1 Lx'		
	7.6 > 3 Lx'		
	8.3 1 Lx'		
	8.6 > 3 Lx'		
	9.3 NEOPLASIA		
	9.8 OTRO		
	10.1.2 ANORMAL		
	10.2.2 ANORMAL		
	10.3.2 CAMBIOS ANATOMICOS		
	10.4.1.2 INFLAMACION		
	10.4.2.2 REFLEJO		
	10.4.3.2 NEGATIVO		
	10.5.2 OBSTRUCTIVO		
	10.5.7 MODERADO (60 - 69%)		
	10.6.2 OBSTRUCTIVO		
	10.6.7 MODERADO (60 - 69%)		
	10.7.2 PSAP (mmHg)		
	10.7.5 HAP SEVERA (> 60)		
	10.8.1.1.1 NORMAL		
	10.8.1.1.2 NORMAL		
	10.8.1.1.3 NORMAL		
	10.8.1.1.4 NORMAL		
	10.8.2.1.1 NORMAL		
	10.8.2.2.1 NORMAL		
	10.8.3.1.1 NORMAL		
	10.8.3.2.1 NORMAL		
	10.8.3.3.1 NORMAL		
	10.8.3.4.1 NORMAL		
	10.8.3.5.1 NORMAL		
	5.4 TOS		
	5.9 ESTERTORES		
	5.14 DIARREA		
	6.4 TOS		
	6.9 ESTERTORES		
	6.14 DIARREA		
	7.4 2 Lx'		
	7.7 Otro:		
	8.4 2 Lx'		
	8.7 Otro:		
	9.4 ASMA		
	9.9 ESPECIFICO		
	10.1.3 TIPO DE PATRON		
	10.2.3 TIPO DE PATRON		
	10.3.3 REFLEJO		
	5.5 LESIONES CUTÁNEAS		
	5.10 SO2		
	5.15 SOPLO CARDIACO		
	6.5 LESIONES CUTÁNEAS		
	6.10 SO2		
	6.15 SOPLO CARDIACO		
	9.5 ALERGIAS		
	10.5.3 RESTRICTIVO		
	10.5.8 MOD. GRAVE (50 - 59%)		
	10.5.4 MIXTO		
	10.5.9 GRAVE (35 - 49%)		
	10.6.3 RESTRICTIVO		
	10.6.8 MOD. GRAVE (50 - 59%)		
	10.6.4 MIXTO		
	10.6.9 GRAVE (35 - 49%)		
	10.7.3 HAP LEVE (35 - 45)		
	10.7.6 CARDIOPATIA CONG.		
	10.8.1.1.3 DISMINUIDA		
	10.8.1.2.3 DISMINUIDA		
	10.8.1.3.3 DISMINUIDA		
	10.8.1.4.3 DISMINUIDA		
	10.8.2.1.2 BAJO		
	10.8.2.2.2 BAJO		
	10.8.3.1.2 BAJO		
	10.8.3.2.2 BAJO		
	10.8.3.3.2 BAJO		
	10.8.3.4.2 BAJO		
	10.8.3.5.2 BAJO		



REVERSO	10.9 PANEL VIRAL	10.9.1 TOXOPLASMA	10.9.1.1 NORMAL	10.9.1.2 IgG POSITIVA	10.9.1.3 IgM POSITIVA
		10.9.2 RUBEOLA	10.9.2.1 NORMAL	10.9.2.2 IgG POSITIVA	10.9.2.3 IgM POSITIVA
		10.9.3 CITOMEGALOVIRUS	10.9.3.1 NORMAL	10.9.3.2 IgG POSITIVA	10.9.3.3 IgM POSITIVA
		10.9.4 HERPES	10.9.4.1 NORMAL	10.9.4.2 IgG POSITIVA	10.9.4.3 IgM POSITIVA
		10.9.5 VIH	10.9.5.1 NORMAL	10.9.5.2 POSITIVO	10.9.5.3 NEGATIVO
		10.9.6 EPSTEIN BARR	10.9.6.1 NORMAL	10.9.6.2 POSITIVO	10.9.6.3 NEGATIVO
		10.10 BIOPSIA PULMONAR	10.10.1 NORMAL	10.10.2 ANORMAL	
		10.10.4 NO REALIZADA			
		10.11 PRUEBAS CUTANEAS	10.11.1 NO REALIZADA	10.11.3 ANORMAL	10.11.4 ESPECIFIQUE
		10.12 BRONCOSCOPIA	10.12.1 NORMAL	10.12.2 ANORMAL	
		10.12.4 NO REALIZADA			
		10.13 CULTIVOS POSITIVOS	10.13.1 HEMOCULTIVO	10.13.1.1 NEGATIVO	10.13.1.2 POSITIVO
		10.13.2 LAVADO BRONQUIAL	10.13.2.1 NEGATIVO	10.13.2.2 POSITIVO	10.13.2.3 ESPECIFIQUE
		11. TRATAMIENTO INICIO			
		11.1.1 PREDNISONA	11.1.1.1 NO	11.1.1.2 SI	11.1.1.3 AL INICIO
		11.1.1.5 1 MG/KG/DIA	11.1.1.6 2 MG/KG/DIA	11.1.1.7 # MESES	
		11.1.2 METILPREDNISOLONA	11.1.2.1 NO	11.1.2.2 SI	11.1.2.3 AL INICIO
		11.1.2.5 10 MG/KG/DIA	11.1.2.6 20 MG/KG/DIA	11.1.2.7 # MESES	
		11.2 CLOROQUINA	11.2.1 NO	11.2.2 SI	
		11.3 HIDROXICLOROQUINA	11.3.1 NO	11.3.2 SI	
		11.4 COLCHICINA	11.4.1 NO	11.4.2 SI	
		11.5 CICLOFOSFAMIDA	11.5.1 NO	11.5.2 SI	
		11.6 METOTREXATE	11.6.1 NO	11.6.2 SI	
		11.7 AZATIOPRINA	11.7.1 NO	11.7.2 SI	
		12. TRATAMIENTO ACTUAL			
		12.1 ESTEROIDE SISTÉMICO			
		12.1.1 PREDNISONA	12.1.1.1 NO	12.1.1.2 SI	12.1.1.3 AL INICIO
		12.1.1.5 1 MG/KG/DIA	12.1.1.6 2 MG/KG/DIA	12.1.1.7 # MESES	12.1.1.4 MANTENIMIENTO
		12.1.2 METILPREDNISOLONA	12.1.2.1 NO	12.1.2.2 SI	12.1.2.3 MANTENIMIENTO
		12.1.2.5 10 MG/KG/DIA	12.1.2.4 20 MG/KG/DIA	12.1.2.5 30 MG/KG/DIA	12.1.2.6 TOTAL PULSOS
		12.2 CLOROQUINA	12.2.1 NO	12.2.2 SI	
		12.3 HIDROXICLOROQUINA	12.3.1 NO	12.3.2 SI	
		12.4 COLCHICINA	12.4.1 NO	12.4.2 SI	
		12.5 CICLOFOSFAMIDA	12.5.1 NO	12.5.2 SI	
		12.6 METOTREXATE	12.6.1 NO	12.6.2 SI	
		12.7 AZATIOPRINA	12.7.1 NO	12.7.2 SI	
		12.8 OXIGENO	12.8.1 NO	12.8.2 SI	
		13. ESCALA SEVERIDAD AL DX	13.1 GRADO I	13.2 GRADO II	13.3 GRADO III
					13.4 GRADO IV
					13.5 GRADO V
		14. ESCALA SEVERIDAD ACTUAL	14.1 GRADO I		
			14.2 GRADO II		14.3 GRADO III
					14.4 GRADO IV
					14.5 GRADO V
		15. SEGUIMIENTO ACTUAL	15.1 ALTA	15.2 OBSERVACION	15.3 EN TRATAMIENTO
					15.4 TIEMPO DE TX

**CRONOGRAMA Y LÍMITE DE TIEMPO**

<b>TIEMPO</b>	<b>2009</b>												<b>2010</b>				
<b>ACTIVIDAD</b>	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F				
	E	A	B	A	U	U	A	S	O	N	D	E	F				
	B	R	R	Y	N	L	O	P	T	V	C	E	B				
	R	Z	I	O	I	I	S	T	U	I	I	R	R				
	E	O	L		O	O	O	E	B	E	E	O	R				
	R							E	M	B	B	R	R				
	O							B	R	R	R	R	R				
								E	E	E	E	E	E				
Revisión de la literatura		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Elaboración de Protocolo					X	X	X	X	X	X	X	X					
Recolección de información de clínicos											X						
Análisis y procesamiento de datos											X						
Realización conclusiones												X	X				
Integración de tesis												X					
Presentación de tesis													X				

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- <sup>1</sup> Hilman BC; Evaluation of Interstitial Lung Disease in Children. *Clin Pulm Med* 2001;8(2): 70–77.
- <sup>2</sup> Howenstine MS, Eigen H; Current concepts on interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 200-204.
- <sup>3</sup> Maggiolo J, et al; Enfermedades pulmonares intersticiales difusas idiopáticas: Diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 225-232.
- <sup>4</sup> Dinwiddie R, et al; Idiopathic Interstitial Pneumonitis in Children: A National Survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:23-29.
- <sup>5</sup> Lavery A, et al; Establishment of a Web-Based Registry for Rare (Orphan) Pediatric Lung Diseases in the United Kindom: The BPOLD Registry. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:451-456.
- <sup>6</sup> Clement A, et al; Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686–697.
- <sup>7</sup> Nogee LM; Genetics of pediatric interstitial lung disease. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 287–292.
- <sup>8</sup> Fan LL, Langston C; Pediatric interstitial lung disease: Children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466.
- <sup>9</sup> Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, et al; Diffuse lung disease in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1120-1128.
- <sup>10</sup> Clement A, Ebert E; Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658–666.
- <sup>11</sup> Nicholson AG, Bush A; Classification of diffuse lung disease in infants: The reality of groups. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1060.
- <sup>12</sup> Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939–942.
- <sup>13</sup> Strange C; Top ten list in interstitial lung disease. *Chest* 2004; 125: 272-274.
- <sup>14</sup> Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. En De Bois RM, Richeldi L. *Interstitial Lung Diseases. Eur Resp Monograph* 46. 2009: 319-354.

- 
- <sup>15</sup> Barbato A, Panizzolo C, Cracco A, De Blis J, et al; Interstitial lung disease in children: a multicentre survey on diagnostic approach. *Eur Resp J* 2000; 16: 509-513.
- <sup>16</sup> Sondheimer H, Lum-Lung MC, Brugman, Ikle DN, Fan L, White CW. Pulmonary vascular disorders masquerading as interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 20:284-288.
- <sup>17</sup> Álvarez-Guerrero MA. Avances clínicos en el diagnóstico de la neuropatía intersticial asociada a enfermedades reumáticas. *Alergia, asma e Inmunología Pediátricas.* 2007; 16(2): 54-63.
- <sup>18</sup> Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, et al. Chronic interstitial lung disease in children: Response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26: 332–338.
- <sup>19</sup> Kerem E, Bentur L, England S, Reisman J, O’Brodovich KH, Bryan AC, Levison H. Sequential pulmonary function measurements during treatment of infantile chronic interstitial pneumonitis. *J Pediatr* 1990; 1156: 61–67.
- <sup>20</sup> Wallaert B, Ramon Ph, Fournier EC, Hatron PY, Muir JF, Tonnel AB, Voisin C. High-dose methylprednisolone pulse therapy in sarcoidosis. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 256–262.
- <sup>21</sup> Bertoni M, Brugnolo F, Bertoni E, Salvadori M, Romagnani S, Emmi L. Long term efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone pulses in active lupus nephritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 23: 82–86.
- <sup>22</sup> Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38: 369–378.
- <sup>23</sup> Fan LL, Langston C. Chronic Interstitial Lung Disease in Children. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16: 18-196.