

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y LA TOMOGRAFÍA  
PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN CONTRA LA BIOPSIA PULMONAR COMO  
ESTÁNDAR DE REFERENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD  
PULMONAR INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

**Dra. Rosaura Rosas Vargas**

**Directora de Enseñanza**

**Dr. Luis Martín Garrido García**

**Jefe del Departamento de Pre y Posgrado**

**Dr. Lorenzo Felipe Pérez Fernández**

**Profesor Titular del Curso de Neumología y Cirugía de Tórax**

**Tutor de Tesis**

**Dr. Ignacio Mora Magaña**

**Asesor Metodológico**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **Agradecimientos:**

Dr. Lorenzo Felipe Pérez Fernández, por ser mi ejemplo a seguir, sus enseñanzas estarán tatuadas en mi mente, pero usted y su amor en mi corazón. Gracias por permitirme ser parte de su vida.

A mis maestros: Dra. Adriana Alva y Dr. Francisco Cuevas, por su cariño y dedicación en nuestro trabajo diario.

A mi madre, porque siempre está cuando la necesito y es el pilar de mi vida.

A mi padre, mis hermanos y a ti Erik, por ser parte de mi vida.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y LA  
TOMOGRAFÍA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN CONTRA LA  
BIOPSIA PULMONAR COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA EN EL  
DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ELSA MARÍA ALBORES RÍOS**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ**



**MEXICO, D.F.**

**JUNIO 2012.**

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y LA TOMOGRAFÍA  
PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN CONTRA LA BIOPSIA PULMONAR COMO  
ESTÁNDAR DE REFERENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR  
INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

## ÍNDICE

Definición. . . . .	1
Epidemiología . . . . .	1
Historia. . . . .	2
Etiología. . . . .	3
Cuadro clínico . . . . .	3
Patogénesis . . . . .	4
Clasificación. . . . .	5
Descripción e histología de EPI en menores de 2 años . . . . .	7
Trastornos difusos del desarrollo . . . . .	7
Anormalidades del crecimiento pulmonar . . . . .	8
Glucogenosis intersticial pulmonar . . . . .	8
Hiperplasia de células Neuroendócrinas . . . . .	8
Errores innatos del metabolismo del surfactante . . . . .	9
Diagnóstico. . . . .	9
Pruebas de función respiratoria . . . . .	10

Estudios de imagen . . . . .	11
Lavado broncoalveolar . . . . .	13
Biopsia pulmonar . . . . .	14
Tratamiento . . . . .	14
Pronóstico . . . . .	15
Planteamiento del problema. . . . .	16
Justificación. . . . .	17
Pregunta de investigación. . . . .	18
Objetivos . . . . .	19
Material y métodos. . . . .	20
Bibliografía . . . . .	27
Resultados . . . . .	29
Conclusiones . . . . .	44

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y LA TOMOGRAFÍA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN CONTRA LA BIOPSIA PULMONAR COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

Dra. Elsa María Albores Ríos

Dr. Lorenzo Felipe Pérez Fernández

Dr. Ignacio Mora Magaña

Dra. Mónica Adriana Asturizaga Mallea

**MARCO TEÓRICO**

**DEFINICIÓN**

Enfermedad pulmonar intersticial se define como un grupo heterogéneo de trastornos respiratorios que se caracteriza por alteraciones en las paredes alveolares, con interrupción de la integridad del epitelio y reparación alterada de la superficie alveolar, ocasionando una comunicación anormal entre el epitelio y el mesénquima pulmonar. Estos trastornos respiratorios en su mayoría son crónicos y se asocian con alta morbilidad y mortalidad (1, 2, 3, 4).

Las características típicas incluyen la presencia de infiltrados difusos en la radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar con evidencia de un defecto ventilatorio restrictivo y/o deterioro del intercambio gaseoso (2).

Como las enfermedades pulmonares intersticiales en los niños ocurren durante el desarrollo pulmonar y del sistema inmune, su presentación clínica y progresión de la misma es diferente en comparación con las enfermedades pulmonares intersticiales en los adultos, por lo tanto, no es seguro extrapolar estas características de las enfermedades de los adultos a los niños. (3)

**EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad pulmonar intersticial es mucho menos frecuente en niños que en adultos, y existen además, más variantes de la enfermedad (4, 5). En un estudio hecho en Nuevo México por Coultas y col; la prevalencia en adultos se estima de 80.9% en hombres y de 67.2% en mujeres (14).

La prevalencia en niños es subestimada, por la falta de sospecha diagnóstica. En la revisión realizada por Dinwiddie y colaboradores, en Irlanda e Inglaterra, se reporta una

prevalencia de 3.6 por millón de habitantes en pacientes inmunocompetentes en el periodo 1995 – 1998 (4, 6).

La morbilidad y mortalidad asociada con enfermedad pulmonar intersticial en pacientes pediátricos es alta, con un rango del 14 al 39%, con la mayor mortalidad en menores de 2 años (3).

La Enfermedad pulmonar intersticial de peor pronóstico es la fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad devastadora con una supervivencia a 5 años de 20 -30% después del diagnóstico. La causa más común de muerte en estos pacientes es la progresión de la enfermedad, pero no hay evidencia de que la incidencia de otras enfermedades puede aumentar en las personas con fibrosis pulmonar idiopática (8).

## **HISTORIA**

La primera descripción de neumonía intersticial fue hecha en el año 1935 por Louis Hamman y Rich Arnold, quienes describen 4 casos de neumonitis intersticial aguda, posteriormente recibe el nombre de Síndrome de Hamman-Rich (9).

No fue sino hasta la década de 1960 que las neumonías intersticiales comenzaron a ser estudiadas en profundidad, pues se creó un nuevo interés por la mayor disponibilidad en la realización de biopsias pulmonares (10).

Liebow fue el primero en examinar críticamente las características patológicas de las neumonías intersticiales, dividiéndolas en cinco grupos basados en criterios específicos histológicos. A lo largo del tiempo las enfermedades pulmonares intersticiales se han agrupado en una sola entidad con una gran variedad de términos:

- Fibrosis intersticial difusa
- Alveolitis fibrosante
- Alveolitis fibrosante criptogénica
- Neumonitis – fibrosis intersticial clásica
- Neumonitis intersticial difusa
- Fibrosis pulmonar idiopática



## **ETIOLOGÍA**

La enfermedad pulmonar intersticial es hereditaria en el 10 al 16% de los casos (2, 7). Existen diversas causas que ocasionan enfermedad del intersticio pulmonar. Es probable que este grupo de enfermedades representen una causa multifactorial con contribuciones de factores genéticos, medioambientales e infecciosos, que se combinan para producir la enfermedad en niños susceptibles (7).

Hay múltiples factores que ocasionan lesión del epitelio alveolar y así inician el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial. Estas son: infecciosas (infecciones activas, secuelas postinfecciosas), exposición a elementos biológicos, exposición a polvos orgánicos o inorgánicos, radiación, colágeno vasculares, inmunológicas (11).

El detonante que inicia el desarrollo de fibrosis sigue siendo desconocido. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que una amplia gama de factores potencialmente perjudiciales pueden jugar un papel en la iniciación y progresión de la Fibrosis pulmonar intersticial (12).

## **CUADRO CLÍNICO**

El comienzo es insidioso y se caracteriza por tos seca, disnea progresiva, cianosis con el ejercicio, existen signos y síntomas inespecíficos y no respiratorios como son detención del crecimiento, según la cronicidad de la sintomatología, además de grados variables de desnutrición (7).

La taquipnea puede ser el único síntoma, se produce por pérdida de las unidades alveolo capilares funcionales, lo que ocasiona incremento del trabajo respiratorio y ocurre un déficit pulmonar restrictivo, por lo tanto su respiración será superficial y rápida (11).

También existe tos persistente y disnea con la alimentación. La cianosis es menos común e indica gravedad y afección severa de la membrana alveolo capilar; aparece primero con el ejercicio y es progresiva (7).

A la exploración física se encuentran datos de dificultad respiratoria, la retracción xifoidea es frecuente en los lactantes y recién nacidos y puede verse quejido en el 30% de los pacientes. Además pueden cursar con falla respiratoria y requerir ventilación mecánica. A la auscultación pueden encontrarse estertores finos en ambos campos

pulmonares, Las sibilancias son excepcionales (7, 11). En enfermedad crónica se observa deformidad del tórax, disminución de su diámetro, depresión bilateral de los arcos costales bajos, por hipoplasia pulmonar resultante.

## **PATOGÉNESIS**

Se inicia con un factor desencadenante a nivel pulmonar, lo que ocasiona daño epitelial con acumulación y activación de células inmuno inflamatorias, las cuales producen migración y proliferación de fibroblastos y deposición de matriz extracelular (13).

Mecanismos implicados:

Existe un proceso de reparación alterado en el epitelio alveolar, reparación anormal de la superficie alveolar que ocasiona interrupción en la integridad del epitelio. Las células son morfológicamente anormales con hiperplasia de células epiteliales alveolares tipo 2 y alargamiento reactivo mostrando un fenotipo intermedio entre neumocitos tipo 2 y tipo 1 ocasionado por un deterioro de la trasdiferenciación de neumocitos tipo 2 a tipo 1 (13).

Existe también modificación en las funciones celulares, como producción anormal de mediadores, citocinas, factores de crecimiento, oxidantes y proteasas. Los factores locales mitogénicos y la disminución de la apoptosis producen un incremento progresivo en la población de fibroblastos y miofibroblastos, lo cual aumenta la matriz extracelular. El factor de crecimiento transformante B es un mediador importante de progresión de la enfermedad, es un factor de crecimiento pleiotrópico sintetizado por muchas células, en el tejido pulmonar actúa como agente fibrogénico, inhibe a las proteasas y por lo tanto disminuye la degradación de colágeno produciendo fibrosis (13).

La respuesta al estrés del retículo endoplásmico es un importante mecanismo en la participación de la muerte celular, pues además de su función en la síntesis de polipéptidos para formar proteínas, también tiene mecanismos de control o limpieza que reconocen las proteínas mal plegadas y las degrada. El epitelio alveolar es el más susceptible al estrés del retículo endoplásmico por su importante exposición a lesiones del medio ambiente y su actividad metabólica, este estrés oxidativo produce oxidantes e incremento en la producción del factor de crecimiento transformante B (13).

## **CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES**

### **CLASIFICACIÓN POR ETIOLOGÍA**

Por su heterogeneidad, las enfermedades pulmonares intersticiales han sido clasificadas de forma muy diversa.

La clasificación general de las enfermedades pulmonares intersticiales incluye las enfermedades de causa conocida (aspiración, infección crónica, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades por almacenamiento de lípidos), enfermedades pulmonares primarias de causa desconocida, enfermedades sistémicas con afectación pulmonar y enfermedades exclusivas de la infancia (3).

En la enfermedad pulmonar intersticial de causas conocidas, Reyes y Aristizabal incluyen las infecciones virales o bacterianas, la neumonitis intersticial linfoide, las inducidas por contaminantes ambientales y las inducidas por radiación (11):

Neumonitis vírica.- Es producida más comúnmente por dos virus: virus de Epstein Barr y citomegalovirus, es más frecuente en los niños inmunodeprimidos.

Neumonitis intersticial linfoide.- Se produce principalmente en los niños con VIH, y en pacientes con inmunodeficiencia común variable.

Causas bacterianas.- Principalmente legionella pneumóphila y mycoplasma pneumoniae, y por hongos se ha observado en infecciones por pneumocistis jiroveci.

Inhalantes ambientales.- Inhalantes tóxicos y polvos antigénicos.

Inducida por radiación: inducida por drogas como ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, citocina arabinósido, vinblastina, bleomicina, nitrosoureas, nitrofurantoina, penicilamina y sales de oro.

La clasificación más actual de las enfermedades pulmonares intersticiales fue hecha en el año 2002 por la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria. Se presenta en el cuadro 1 (14).

**Cuadro 1. Clasificación de Enfermedades pulmonares intersticiales. Consenso Internacional Multidisciplinario ATS/ERS, 2002.**

**Neumonía Intersticial idiopática**

Fibrosis pulmonar idiopática (IPF)

otros:

Neumonía intersticial descamativa (DIP)

Bronquiolitis respiratoria - enfermedad pulmonar intersticial (BR-FP)

Neumonía intersticial aguda (AIP)

Neumonía organizada criptogénica (COP)

Neumonía intersticial no específica (NINE)

Neumonía intersticial linfoide (LIP)

**Enfermedad difusa del parénquima pulmonar de causa conocida**

(por ejemplo, el medio ambiente, relacionados con las drogas, Enfermedad vascular del colágeno)

**Enfermedad granulomatosa difusa del parénquima pulmonar**

(ej. sarcoidosis)

**Otras formas de enfermedad difusa del parénquima pulmonar**

(por ejemplo, la neumonía eosinofílica, histiocitosis X, linfangoiomiomatosis, etc)

Con excepción de la neumonitis intersticial usual (UIP) y la bronquiolitis respiratoria reportadas en adultos fumadores, el resto de las neumonías intersticiales idiopáticas listadas en el cuadro 1 han sido reconocidas en niños (4,15).

En el año 2007 se propuso una nueva clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales específica para menores de dos años de edad, en un estudio de cohorte realizado por Deutsch y colaboradores de 1999 a 2004 en 11 hospitales de Norteamérica basados en la revisión de 200 biopsias pulmonares tomadas en 5 años a menores de 2 años de edad. La clasificación se muestra en el cuadro 2 (4, 5, 15).

Las primeras 5 entidades de la clasificación se presentaron en el 60% de los pacientes estudiados, sin embargo se agregan las demás entidades que han sido vistas tanto en niños como en adultos.

**Cuadro 2. Clasificación de Enfermedad pulmonar intersticial en menores de 2 años. Deutsch y cols.**

**Clasificación de Enfermedad Pulmonar Intersticial en menores de 2 años:**

- 1.- Trastornos difusos del desarrollo
- 2.- Anomalías del crecimiento pulmonar
- 3.- Glucogenosis pulmonar intersticial (neumonitis intersticial celular)
- 4.- Hiperplasia de las células neuroendócrina de la infancia (taquipnea persistente de la infancia)
- 5.- Disfunción del surfactante (neumonitis crónica de la infancia)
- 6.- Trastornos del huésped normal
- 7.- Trastornos que resultan de enfermedades sistémicas
- 8.- Trastornos del huésped inmunocomprometido
- 9.- Trastornos enmascarados como Enfermedad Pulmonar Intersticial

**DESCRIPCIÓN Y CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS**

A continuación, se describen las características principales de las enfermedades pulmonares intersticiales propias de la infancia (4, 14, 15).

**1.- TRANSTORNOS DIFUSOS DEL DESARROLLO**

**DISPLASIA ACINAR**

Es una displasia severa del desarrollo, se caracteriza la detención del crecimiento pulmonar en la fase canalicular o pseudoglandular temprana, por lo que no existen espacios saculares o alveolares para el intercambio gaseoso. Estos pacientes mueren en las primeras horas de vida. Aunque se piensa que existe una alteración genética en estos pacientes, su etiología aún es desconocida.

## DISPLASIA ALVEOLAR CONGÉNITA

Es otra displasia del desarrollo pulmonar, se considera una forma severa de hipoplasia pulmonar primaria. A pesar de que los productos son de término, existe detención del desarrollo alveolar, en el periodo sacular. Los pulmones tienen alveolarización incompleta.

## DISPLASIA CAPILAR ALVEOLAR CON DESALINEACIÓN DE LAS VENAS PULMONARES

Es fatal, se produce hipertensión arterial pulmonar severa en el recién nacido. Se caracteriza por una mala posición de las venas pulmonares adyacentes a las pequeñas arterias pulmonares, hipertrofia de la media de las arterias pulmonares y las arteriolas y reducción de la densidad capilar con trastornos del desarrollo lobular. Puede ser familiar o asociada a otras malformaciones cardíacas y gastrointestinales.

## **2.- ANORMALIDADES DEL CRECIMIENTO PULMONAR**

Este término se refiere e a las enfermedades con un patrón histológico común por insuficiente crecimiento y desarrollo alveolar, existe ampliación del espacio aéreo y deficientes septos alveolares. Es consecuencia del insuficiente desarrollo prenatal o de los efectos posnatales de la enfermedad de membrana hialina. Existen otros factores desencadenantes como cardiopatías congénitas y trastornos cromosómicos como por ejemplo la trisomía 21. La prematurez o cardiopatía congénita es altamente predictiva de crecimiento pulmonar anormal (4, 14, 15).

## **3.- GLUCOGENOSIS INTERSTICIAL PULMONAR**

Es una enfermedad poco conocida. Los pacientes se presentan con polipnea y dificultad respiratoria desde el nacimiento, la característica histológica es el engrosamiento intersticial difuso por proliferación celular de histiocitos fusiformes de núcleos ovals uniformes, con cromatina pálida y glucógeno citoplásmico, que se demuestra con tinción de PAS o microscopía electrónica (4, 14, 15).

## **4.- HIPERPLASIA DE CÉLULAS NEUROENDÓCRINAS DE LA INFANCIA**

Fue descrita por primera vez en 2005 como el síndrome de la taquipnea persistente de la infancia. Es un trastorno de etiología no definida. Los niños afectados tienen una presentación clínica característica con polipnea persistente, con estertores

alveolares, hipoxemia y sin evidencia de enfermedad de base que explique los síntomas. La biopsia pulmonar es sorprendentemente normal, el diagnóstico se hace por inmunohistoquímica con la presencia de bombesina que demuestra el incremento de células neuroendócrinas en los bronquiolos (4,14,15).

## **5.- ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DEL SURFACTANTE**

El avance más importante en el campo de la enfermedad pulmonar intersticial en niños ha sido el descubrimiento de los defectos genéticos del surfactante, defectos que ocasionan alteraciones en su producción y en su procesamiento. Existen tres principales genes que ocasionan esta enfermedad: ABCA 3 (expresado como gen recesivo), la proteína del surfactante C (expresado como dominante) y la proteína del surfactante B (expresada como gen recesivo) (4,14,15).

La sintomatología de la deficiencia de la proteína del surfactante B aparece inmediatamente al nacimiento, con dificultad respiratoria persistente. Los pacientes mueren el primer año de vida. El trasplante pulmonar es la única opción terapéutica.

Las deficiencias de la proteína del surfactante C y ABCA3 pueden tener una presentación clínica más variable, pues la sintomatología puede presentarse los primeros meses de vida, con dificultad respiratoria o desarrollar enfermedad pulmonar intersticial en el adulto.

## **DIAGNÓSTICO**

Un enfoque sistemático, utilizando la combinación de historia clínica, examen físico y estudios no invasivos e invasivos, es esencial para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial pediátrica (4).

Los recién nacidos y lactantes son un grupo difícil de diagnosticar, ya que no refieren sintomatología y los signos clínicos que sugieren neumopatía pueden ser sutiles, haciendo que los padres no acudan al médico, o cuando lo hacen, sean objeto de un mal diagnóstico y tratamientos inespecíficos que incluyen una amplia variedad de antibióticos sin que el paciente presente mejoría. En algunas enfermedades como las deficiencias de proteínas del surfactante, los pacientes fallecen los primeros días de vida, la mayoría de las veces sin diagnóstico.

En un estudio prospectivo hecho por Fan y colaboradores en 51 niños con enfermedad pulmonar intersticial de causa desconocida, demostraron que se llegó al diagnóstico por historia clínica y examen físico solo en 1 paciente, con estudios no invasivos en 8 pacientes y con estudios invasivos como la biopsia pulmonar en 26 pacientes. De los pacientes restantes, 8 tenían un diagnóstico sugerente y 8 no tenían un diagnóstico específico (4).

Los principales estudios y procedimientos a realizar como parte del estudio del paciente con enfermedad pulmonar intersticial son:

## **PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA**

### Espirometría

Las enfermedades pulmonares intersticiales se caracterizan por producir un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado del primer minuto (FEV1) con una relación FEV1/FVC normal (4). No existen datos de obstrucción excepto en la bronquiolitis obliterante en la que existe obstrucción al flujo aéreo sin respuesta significativa al broncodilatador (16).

### Pletismografía

Esta prueba de función pulmonar permite medir volúmenes y capacidades pulmonares, en las enfermedades pulmonares intersticiales característicamente se encontrarán datos de restricción con disminución de la capacidad pulmonar total. La capacidad residual funcional (CFR) y el volumen residual (VR) a menudo son normales o elevados, lo que sugiere atrapamiento aéreo con el resultado de un patrón mixto restrictivo/enfermedad pulmonar obstructiva (4).

### DLCO

En general existe disminución de la difusión excepto en la hemorragia alveolar, por el elevado número de eritrocitos en los espacios alveolares (14). Es normal cuando se corrige con el volumen alveolar (4).

### Gasometría

Se observa alcalosis respiratoria, puede corroborarse la hipoxia, y hay pérdida de CO<sub>2</sub> a causa de la taquipnea, sin embargo, en las fases avanzadas de la enfermedad o en casos de insuficiencia respiratoria incrementarán los niveles de CO<sub>2</sub> ocasionando acidosis respiratoria.



## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

### Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax es el estudio de imagen más utilizado por el neumólogo, ya que es el estudio de menor riesgo invasión y costo. De menor riesgo porque emite radiaciones ionizantes en menor cantidad pues es una sola imagen, actualmente la radiografía digital permite exponer al paciente a menor radiación y obtener mejor calidad de las imágenes; el de menor invasión puesto que puede realizarse sin necesidad de anestesia y sedación del paciente, y el de menor costo, ya que es por mucho más económico que otros estudios de imagen como la Tomografía pulmonar, por lo tanto es accesible para toda la población (16, 17).

Sin embargo, aunque casi siempre se encuentran anomalías difusas, una radiografía de tórax tiene baja especificidad diagnóstica, aún más, en algunos pacientes con datos de enfermedad pueden tener una radiografía de tórax de aspecto normal (16).

En las enfermedades pulmonares intersticiales, la característica radiológica es que las anomalías se encuentran en forma bilateral, comparativa y simétrica, y existen diferentes tipos de lesiones o patrones radiológicos, como son el patrón de vidrio despulido, micronodular, retículo nodular, áreas de consolidación o atrapamiento aéreo.

La radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 10% de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, dependiendo el tipo de enfermedad, por lo que nunca hay que descartar afectación pulmonar cuando un paciente se encuentra sintomático y la radiografía de tórax es normal (16, 17).

### Tomografía computarizada de alta resolución.

Ya que la radiografía de tórax, a menudo es inespecífica, la tomografía computarizada de alta resolución aumenta la precisión en adultos y niños del diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa en niños y en adultos (3).

Las ventajas de la tomografía computarizada de alta resolución sobre la radiografía de tórax son:

- Puede definir mejor la extensión y el grado de la enfermedad pulmonar, así como la participación del intersticio, el espacio aéreo y las vías aéreas (16).
- Puede ser diagnóstica en el caso de enfermedades pulmonares intersticiales específicas, como en el caso de hiperplasia de células

neuroendócrinas de la infancia (densidades de vidrio esmerilado en el lóbulo medio derecho, llingula y las regiones centrales del pulmón con hiperinflación de los lóbulos restantes), bronquiolitis obliterante (imágenes en mosaico, atenuación vascular y bronquiectasias centrales), microlitiasis alveolar pulmonar (microcalcificaciones difusas), evitando la necesidad de biopsia (16).

- Es útil cuando está indicada la realización de una biopsia, ya que nos permite seleccionar el sitio específico de toma de la biopsia.
- Es también útil para la vigilancia de la enfermedad y predicción del pronóstico, tal es el caso de los pacientes que evolucionan a Fibrosis pulmonar (8).

Las desventajas de la tomografía computarizada de alta resolución son:

- Es un estudio de imagen con mayor costo que la radiografía de tórax, y en niños pequeños, es una técnica invasiva que requiere la sedación y la intubación del paciente para tomar ventanas pulmonares en inspiración y espiración.
- La dosis de radiación, que es significativamente superior con la tomografía computarizada convencional o volumétrica. Sin embargo, en la TACAR pueden usarse dosis bajas y cortes limitados en la inspiración con tres exploraciones complementarias en espiración, éstos cortes permiten una exacta evaluación de la presencia o ausencia de una enfermedad pulmonar difusa, con una dosis de radiación equivalente a 10 radiografías de tórax (3).
- En los recién nacidos y lactantes, la utilidad de la tomografía computarizada de alta resolución pulmonar, era limitada por los artefactos de movimiento provocados por la respiración rápida. El problema puede ser superado por un método conocido como TACAR con ventilación controlada, descrito por Long y colaboradores. Se trata de sedar al paciente e hiperventilar con presión positiva con una mascarilla para producir una pausa respiratoria breve. Como resultado, las imágenes de TACAR se pueden obtener en inspiración o espiración (4).
- Existen muchas dificultades en la interpretación de la TACAR en niños. Una de las más importantes dificultades es distinguir la infiltración difusa en vidrio despulido del incremento en la atenuación pulmonar resultante de una inspiración subóptima. Otra dificultad es determinar cuáles áreas del

pulmón son anormales cuando un estudio revela patrón en mosaico o patrón de atenuación pulmonar (3).

Existen ventajas y desventajas del uso de la tomografía computarizada de alta resolución, sin embargo, podemos deducir que su uso en la enfermedad pulmonar intersticial pediátrica está evolucionando. En los adultos, la precisión diagnóstica de la tomografía ha llevado a una disminución en el número de biopsias de pulmón (3).

Muchos estudios prefieren la tomografía pulmonar de alta resolución a la radiografía de tórax, ya que tiene mayor especificidad. En un estudio realizado en 1990 en Austria por Schurawitzki y colaboradores, estudiaron a 23 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial del tipo esclerosis sistémica progresiva, se llegó al diagnóstico por radiografía de tórax únicamente en 39% de los pacientes, mientras que la TAC pulmonar de alta resolución logró el diagnóstico en 91% de los pacientes (18).

## **LAVADO BROCOALVEOLAR**

El lavado broncoalveolar es un estudio invasivo que se realiza de forma rutinaria para el muestreo de los componentes celulares y bioquímicos de la superficie epitelial del tracto respiratorio inferior a través de la instilación y aspiración de líquido en los segmentos pulmonares (19).

Se usa de forma más común en pacientes pediátricos para detectar infecciones pulmonares. Es útil para diagnosticar proteinosis alveolar, enfermedades lisosomales, histiocitosis pulmonar, hemorragia alveolar y deficiencia de las proteínas del surfactante (4, 19).

En la enfermedad pulmonar intersticial el valor del LBA es controvertido ya que no hacen el diagnóstico de certeza pero aportan información sobre el patrón celular y pueden ayudar a valorar el proceso inflamatorio y a orientar el diagnóstico (19).

En un estudio prospectivo hecho por Fan y colaboradores, se realizó LBA en 29 pacientes inmunocompetentes con infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax, se diagnosticó un trastorno primario solo en 5 pacientes (aspiración en 3 e infección en 2). La presencia de linfocitosis, neutrofilia o eosinofilia redujo las probabilidades diagnósticas en 15 pacientes, se obtuvieron resultados negativos en 9 pacientes (4), lo que la hace útil como herramienta diagnóstica pero no da un diagnóstico definitivo.

## **BIOPSIA PULMONAR**

Es el estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial. La biopsia pulmonar abierta o por toracoscopia video asistida es el estándar de oro para obtener tejido pulmonar adecuado (4). La biopsia pulmonar por videotoracoscopia asistida disminuye la morbilidad y el tiempo de hospitalización (14).

Después de obtener el material de biopsia debe ser procesado para garantizar una interpretación óptima y el mejor rendimiento diagnóstico. Se deben separar muestras para cultivos, microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Es importante que las muestras sean interpretadas por un patólogo con experiencia en enfermedad pulmonar pediátrica debido a que existen variaciones en la arquitectura pulmonar dependientes de la edad.

### **Histología:**

Las lesiones histológicas se caracterizan por descamación extensa de las células alveolares, degeneración de la pared alveolar e inflamación del intersticio que ocasiona alteración de las unidades alveolo capilares, posteriormente ocurre depósito de tejido conectivo y formación de áreas de fibrosis.

Existen características histológicas específicas de acuerdo a cada una de las enfermedades que engloban la Enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, en la hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia, se encuentran células neuroendócrinas y característicamente bombesina en la inmunohistoquímica.

## **TRATAMIENTO**

Los objetivos del tratamiento son: mejorar la calidad de vida y mejorar la funcionalidad respiratoria. El tratamiento depende de la naturaleza de la patología de base, si se encuentra, el tratamiento será dirigido a la causa.

Las medidas generales del tratamiento incluyen la administración de oxígeno para evitar la hipoxemia crónica, y el mantenimiento de la nutrición con una dieta hipercalórica, que administre los requerimientos necesarios para el crecimiento adecuado del paciente. La inmunización con la vacuna contra la gripe una vez al año se recomienda

junto con las vacunas de rutina contra los principales patógenos respiratorios. La estrategia terapéutica principal está basada en el concepto de que suprimir la inflamación puede, probablemente, prevenir la progresión a fibrosis. Los esteroides son la opción preferida por vía oral y / o por vía intravenosa (2).

Actualmente se han investigado el uso de otros fármacos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial. La hidroxiclороquina se ha usado como agente antifibrótico, además de los macrólidos, quienes ofrecen prometedoras opciones terapéuticas, pues se ha demostrado su capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora (2, 20).

## **PRONÓSTICO**

El curso clínico de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial es variable y depende de la causa. La enfermedad intersticial idiopática que evoluciona a fibrosis pulmonar puede mostrar periodos de estabilidad, mejoría gradual y periodos de deterioro agudo.

Esta impredecible naturaleza de la enfermedad pulmonar intersticial pone de manifiesto la importancia de identificar los factores que pueden ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes desde el momento del diagnóstico (8).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestra práctica diaria encontramos muchos pacientes con sintomatología crónica que nos hacen sospechar enfermedad pulmonar intersticial, ¿qué hacer con estos pacientes?, aunque hay escrita mucha información sobre la enfermedad, **no existe una guía que me indique cuales son los métodos diagnósticos con mejor validez** para estudiar a estos pacientes y llegar a su diagnóstico con el menor riesgo, invasión y costo.

La mayoría de los pacientes afectados solicitan la atención de gran cantidad de médicos, recibiendo múltiples diagnósticos y por lo tanto múltiples tratamientos sin presentar mejoría. En muchas ocasiones son hospitalizados recibiendo múltiples tratamientos con un alto costo y riesgo al paciente. No obstante al tratamiento estos pacientes regresan constantemente y nuevamente son objetos de diagnósticos y tratamientos incorrectos. Al interrogatorio podemos darnos cuenta de que entre un evento y otro de la enfermedad el paciente continúa sintomático.

Por esta razón, es necesario conocer más sobre enfermedad pulmonar intersticial, para sospechar la enfermedad desde sus primeros síntomas, además de conocer los métodos diagnósticos con mejor sensibilidad y especificidad que permitan diagnosticarlos a edades tempranas e iniciar su tratamiento específico, y así evitar hospitalizaciones y tratamientos equivocados.

## **JUSTIFICACIÓN**

La neumopatía intersticial en niños, es una patología cada vez más frecuente, es grave, aguda o crónica, con severa repercusión funcional respiratoria y sistémica, determinada por múltiples causas no bien conocidas, cuyo diagnóstico requiere de procedimientos en la especialidad de neumología pediátrica, en ocasiones verdaderamente invasivos como es la biopsia pulmonar.

Este trabajo tiene la intención de revisar todo lo escrito en la literatura sobre diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, para conocer la gradación científica y el grado de evidencia de la información publicada hasta la fecha actual, y así, poder realizar una comparación y establecer los mejores procedimientos diagnósticos a realizar en estos pacientes con bases sólidas.

Aunque la neumopatía intersticial ha sido ampliamente estudiada, no existe una guía diagnóstica para realizar el abordaje de estos pacientes, por lo que en este estudio revisaremos todos los artículos que aborden el diagnóstico de neumopatía intersticial con radiografías y tomografía pulmonar de alta resolución, considerando la biopsia pulmonar como estándar de oro para hacer una revisión sistemática y encontrar el abordaje diagnóstico correcto de los lactantes menores y recién nacidos con sospecha fundada de neumopatía intersticial.

Sobre estas bases se justifica la presente investigación con el objetivo de conocer el estado actual de la literatura en relación al diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial, así como el grado de evidencia de las publicaciones sobre los métodos diagnósticos de éstas enfermedades.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

PACIENTES: Recién nacidos y lactantes con sospecha fundada de enfermedad pulmonar intersticial.

EXPOSICIÓN: (prueba diagnóstica): radiografía simple de tórax y tomografía pulmonar de alta resolución.

COMPARACIÓN: (prueba diagnóstica estándar): biopsia pulmonar.

RESULTADOS: utilidad diagnóstica de cada prueba.

## **¿CUÁL ES LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y LA TOMOGRAFÍA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN CONTRA LA BIOPSIA PULMONAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES?**

Este trabajo es:

- Factible, pues requiere de la revisión de la literatura mundial
- Interesante, porque se trata de una enfermedad frecuente, particularmente grave, compleja en los aspectos concretos de diagnóstico y tratamiento y por tanto mal conocida.
- Novedoso, pues aunque existen gran cantidad de interrogantes en cuanto al diagnóstico, tratamiento e implicaciones pronósticas que son investigadas exhaustivamente, no se ha estudiado la comparación de estudios de imagen con biopsia pulmonar para el diagnóstico.
- Ética no tiene implicaciones puesto que se van a revisar artículos de la literatura especializada observando todas las reglas relacionadas con el derecho de los autores.
- Relevante porque permitirá sistematizar la indicación de procedimientos auxiliares de diagnóstico incluyendo la biopsia pulmonar en orden de menor a mayor riesgo invasión y costo.
- Impactante porque está dirigida a un grupo de enfermedades cada vez más frecuentes, particularmente graves en los cuales el diagnóstico certero y oportuno mejora las posibilidades de curación y su pronóstico.



## **OBJETIVOS**

Objetivo principal:

- Conocer la utilidad diagnóstica reportada en la literatura mundial de la radiografía de tórax y la tomografía pulmonar de alta resolución contra la biopsia pulmonar en recién nacidos y lactantes con sospecha fundada de enfermedad pulmonar intersticial.

Objetivos específicos:

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la radiografía de tórax vs la biopsia pulmonar en pacientes recién nacidos y lactantes con enfermedad pulmonar intersticial.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la tomografía pulmonar de alta resolución vs la biopsia pulmonar en pacientes recién nacidos y lactantes con enfermedad pulmonar intersticial.
- Si es posible, identificar el costo de cada estudio en recién nacidos y lactantes con enfermedad pulmonar intersticial.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Tipo de estudio: Revisión sistemática

Universo de estudio: Todos los artículos que existan en la literatura sobre el tema, sin importar el idioma.

Criterios de inclusión

- Se incluirán estudios de prueba diagnóstica que comparen radiografía de tórax con biopsia pulmonar en enfermedad pulmonar intersticial en recién nacidos y lactantes que reporten sensibilidad y especificidad de la prueba o que reporten los datos necesarios para construir una tabla de 2x2.
- Se incluirán estudios de prueba diagnóstica que comparen TAC pulmonar de alta resolución con biopsia pulmonar en enfermedad pulmonar intersticial en recién nacidos y lactantes que reporten sensibilidad y especificidad de la prueba o que reporten los datos necesarios para construir una tabla de 2x2.

Criterios de exclusión

- Se excluirán los estudios de prueba diagnóstica en los que no se puedan separar los datos de los pacientes recién nacidos y lactantes de pacientes con edades diferentes.
- Se excluirán los estudios que utilicen pruebas diagnósticas diferentes para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

Tipo de participante

- Pacientes recién nacidos y menores de 2 años de edad con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

Tipo de exposición de interés

- Prueba de referencia: Biopsia pulmonar
- Prueba índice : Radiografía de tórax, Tomografía de tórax de alta resolución

## Tipos de medidas de resultado

### Medidas de resultado primarias:

- Utilidad diagnóstica identificada como:  
Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo

### Medidas de resultado secundarias:

- Costo
- Tiempo para establecer el diagnóstico

### Instrumento de evaluación de los estudios

- STARD

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

### BASES DE DATOS:

- EMBASE
- PUBMED
- LILACS
- COCHRANE
- SCIELO

Se realizó la búsqueda de términos MESH encontrando los siguientes resultados:

### 1.- radiografía de tórax

Diagnostic X-Ray  
Diagnostic X Ray  
Diagnostic X-Rays  
X-Rays, Diagnostic  
X-Ray, Diagnostic  
X Ray, Diagnostic  
Roentgenography

X-Ray Radiology, Diagnostic  
X Ray Radiology, Diagnostic  
Diagnostic X-Ray Radiology  
Diagnostic X Ray Radiology  
Radiology, Diagnostic X-Ray  
Radiology, Diagnostic X Ray

## 2.- Tomografía pulmonar de alta resolución

X-Ray Computed **Tomography**  
**Tomography**, Transmission Computed  
Computed **Tomography**, Transmission  
Transmission Computed **Tomography**  
**Tomography**, X Ray Computed  
**Tomography**, X-Ray Computer Assisted  
**Tomography**, X Ray Computer Assisted  
**Tomography**, X-Ray Computerized  
**Tomography**, X Ray Computerized  
**Tomography**, Xray Computed  
Computed **Tomography**, Xray  
Xray Computed **Tomography**  
X Ray Computerized **Tomography**  
X Ray **Tomography**, Computed  
X-Ray Computer Assisted **Tomography**  
X Ray Computer Assisted **Tomography**  
CAT Scan, X Ray  
CAT Scan, X-Ray  
CAT Scans, X-Ray  
Scan, X-Ray CAT  
Scans, X-Ray CAT  
X-Ray CAT Scan  
X-Ray CAT Scans  
Computed **Tomography**, X-Ray  
Computed **Tomography**, X Ray  
Computed X Ray **Tomography**  
Computerized **Tomography**, X Ray  
Computerized **Tomography**, X-Ray  
X-Ray Computerized **Tomography**  
CT Scan, X-Ray  
CT Scan, X Ray  
CT Scans, X-Ray

### 3.- Biopsia pulmonary

#### **Biopsy**

Removal and pathologic examination of specimens in the form of small pieces of tissue from the living body.

### 4.- Enfermedad pulmonar intersticial

#### **Interstitial Lung Disease**

Lung Disease, **Interstitial**

**Interstitial** Lung Diseases

Diffuse Parenchymal Lung Diseases

Pneumonia, **Interstitial**

**Interstitial** Pneumonia

**Interstitial** Pneumonias

Pneumonias, **Interstitial**

Pneumonitis, **Interstitial**

**Interstitial** Pneumonitides

**Interstitial** Pneumonitis

Pneumonitides, **Interstitial**

### **PALABRAS CLAVE**

Radiografía torácica

Tomografía computarizada por rayos X

Biopsia

Enfermedades pulmonares intersticiales

### **SE REALIZÓ LA BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS UTILIZANDO LOS SIGUIENTES LÍMITES**

Edad: se limitó a recién nacidos y lactantes

No hay límite de años ni diseño del estudio porque es una revisión sistemática

## **PARA LA RECUPERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS SE DESARROLLÓ EL SIGUIENTE ALGORITMO DE BÚSQUEDA**

1.-("Radiography, Thoracic"[Mesh] AND "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) AND "Biopsy"[Mesh]) AND "Lung Diseases, Interstitial/diagnosis"[Mesh] AND "infant"[MeSH Terms]

2.-("Radiography, Thoracic"[Mesh] AND "Biopsy"[Mesh]) AND "Lung Diseases, Interstitial/diagnosis"[Mesh] AND "infant"[MeSH Terms]

3.-("Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] AND "Biopsy"[Mesh]) AND "Lung Diseases, Interstitial/diagnosis"[Mesh] AND "infant"[MeSH Terms]

## **METODOLOGÍA**

### **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA**

La evaluación se hará por 3 evaluadores.

Se revisarán todos los artículos por separado por dos evaluadores (EMAR, MAAM), para decidir su inclusión en el proyecto. En caso de duda, el tercer revisor (IMM) resolverá el dilema.

Una vez que se tengan los artículos a incluir, se determinará su calidad metodológica, para lo cual se aplicará la herramienta STARD a cada uno de los artículos. Dos evaluadores (EMAR, MAAM) determinarán la calidad de los artículos. En caso de discordancia, el tercer revisor (IMM) resolverá la duda.

### **EXTRACCIÓN DE DATOS**

Se extraerán los datos de cada artículo de acuerdo con el formato de recolección de datos anexo.

## VARIABLES

### Variable – definición

- Prueba de interés: Radiografía de tórax, tomografía pulmonar de alta resolución.
- Comparador de interés: biopsia pulmonar.
- Verdadero positivo: número de casos donde el resultado positivo de una prueba de interés coincide con el resultado positivo de la prueba comparación.
- Falso positivo: número de casos donde el resultado positivo de una prueba de interés no coincide con el resultado negativo de la prueba comparación.
- Verdadero negativo: número de casos donde el resultado negativo de una prueba de interés coincide con el resultado negativo de la prueba comparación.
- Falso negativo: número de casos donde el resultado negativo de una prueba de interés no coincide con el resultado positivo de la prueba comparación.
- Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, la probabilidad de que una prueba resulte positiva si el paciente tiene la enfermedad, es la capacidad de la prueba para detectar enfermedad.
- Especificidad: es la probabilidad de que una prueba resulte negativa si un paciente no tiene la enfermedad, es la capacidad de la prueba para detectar a los individuos sanos.
- Valor predictivo positivo: es la probabilidad de tener la enfermedad si la prueba resulta positiva.
- Valor predictivo negativo: es la probabilidad de que el paciente esté sano si la prueba resulta negativa.
- Razón de verosimilitud positiva: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos.
- Razón de verosimilitud negativa: se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.
- Costo: es la cantidad de dinero que se da o paga por algo.
- Tiempo de diagnóstico: tiempo que transcurre entre la toma de la muestra o realización de la prueba hasta el informe final de la misma.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se reportara el resultado de cada uno de los estudios de forma individual con la determinación de la razón de momios y su intervalo de confianza al 95%.
- Probaremos la presencia implícita o no del defecto del punto de corte con el coeficiente de Spearman para correlación entre la sensibilidad y la especificidad.
- Determinaremos la distribución de la heterogeneidad a través de la gráfica de OR y sus intervalos de confianza para buscar la presencia o no de estudios extremos.
- En caso de que los estudios sean homogéneos y no hay evidencia de un efecto implícito del punto de corte, usaremos un análisis basado en un modelo de efectos fijos y se graficará una curva de ROC.
- En el caso de que se evidencie heterogeneidad entre los estudios, el análisis se limitará a un aspecto cualitativo. Si es posible con los datos obtenidos se hará un análisis del subgrupo homogéneo y finalmente usaremos un análisis basado en un modelo de efectos aleatorios.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Ernst E. Interstitial lung diseases in Children Pediatric Respiratory Reviews 12 (2011) 215.
- 2.- Clement A, Nathan N, Epaud R. Interstitial lung diseases in children, review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:22.
- 3.- Owens C. Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children. European Radiology Supplements 2004; Vol 14, Supl 4 : L2-L12.
- 4.- Fan L; Deterding R; Langston C. Pediatric Interstitial Lung Disease Revisited. Pediatric Pulmonology 2004; 38: 369-378
- 5.- Bush A. Update in Pediatric Lung Disease 2007. Pulmonary and Critical Care Updates pags. 686-695.
- 6.- Dinwiddie R, Sharief N. Craqford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: A national survey in the United Kingdom and Ireland. Pediatric Pulmonology July 2002, 34: 23-29.
- 7.- Cobos N, Pérez-Yarza E. Tratado de Neumología Infantil, 2ª Edición, 2009. Capítulo Neumopatía intersticial en los niños, 868-887.
- 8.- Hakari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. Eur Respir Rev 2010; 19: 116, 97-108.
- 9.- Hamman L, Rich A. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1935; 51: 154-163.
- 10.- Katzenstein A. Myers J. State of the Art. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Relevance of Pathologic Classification. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998, Vol 157. pp 1301-1315.

11.- Reyes M, Aristizábal G. Neumología pediátrica, infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño, 5ª edición, 2006. Capítulo Enfermedad pulmonar intersticial en niños. 364-375.

12.- Maher T, Wells A, Laurent G. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms *European Respiratory Journal* 2007; 30: 835–839.

13.- Nathan N, Thouvenin G, Fauroux B, Corvol H, Clement A, Mini-Symposium: Interstitial lung diseases in childhood Interstitial lung disease: Physiopathology in the context of lung growth. *Pediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 216–222.

14.- Dishop M. Mini-symposium: Interstitial Lung Disease. *Pediatric Interstitial Lung Disease: Classification and Definitions. Pediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 230–237.

15.- Deutsch G, Young L, Deterding R, Fan L, Dell S, Bean J, Diffuse Lung Disease in Young Children. Application of a Novel Classification Scheme. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 176. pp 1120–1128, 2007.

16.- Vece T, Fan L, Diagnosis and Management of Diffuse Lung Disease in Children *Pediatric Respiratory Reviews* 12 (2011) 238–242.

17.- Cano V, Ibarra P. Enfermedades respiratorias, temas selectos. Capítulo Radiología e imagen de tórax. Elsevier 2006; 1-26.

18.- Schurawitzki H, Stiglbauer A, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-759.

19.- Escribano A; Moreno A. Técnicas fibrobroncoscópicas especiales: Lavado Broncoalveolar, Biopsia Bronquial y Biopsia Transbronquial. *Anales de Pediatría* 2005; 62: 352 - 366.

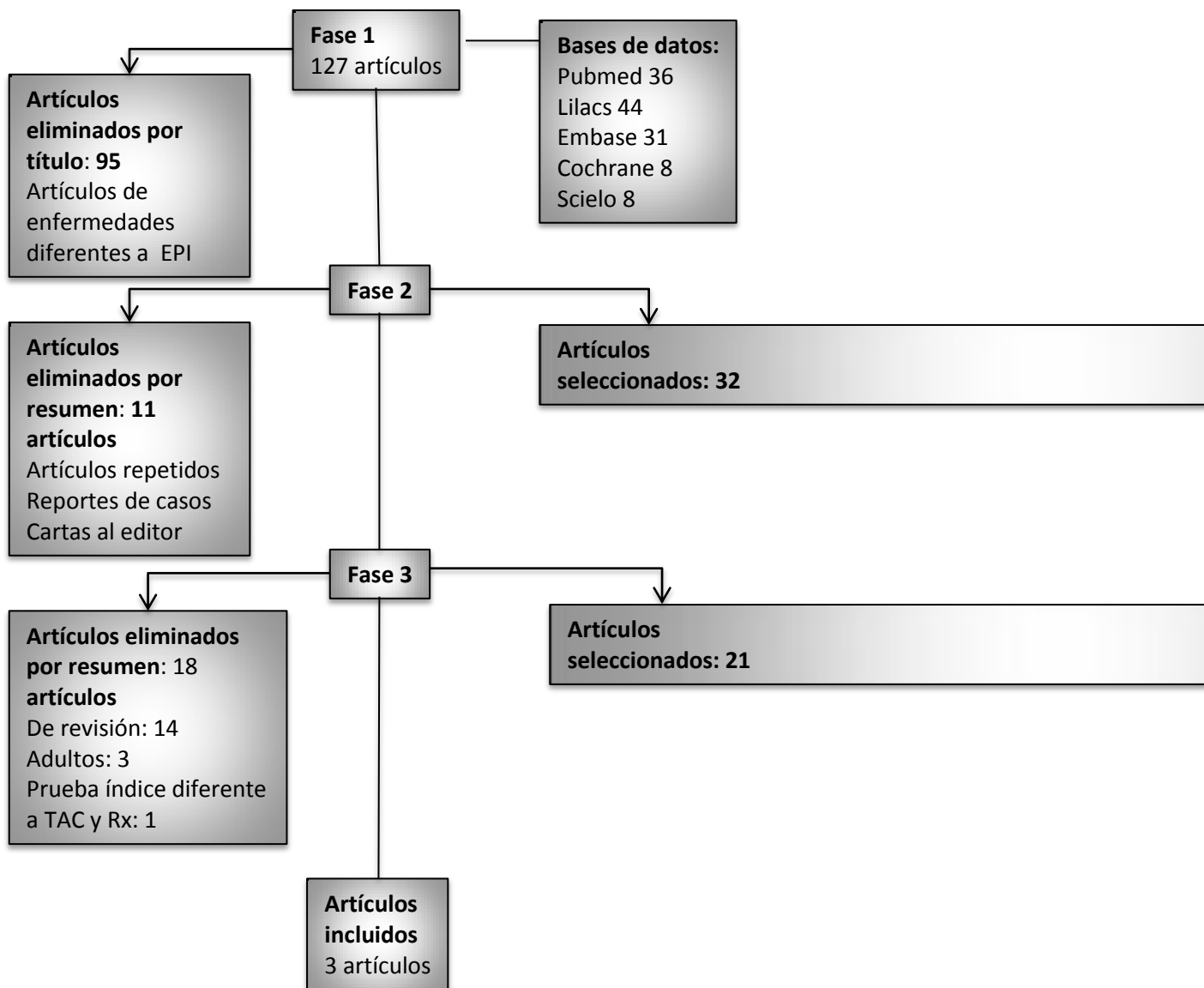
20.- Avital A, Godfrey S, Maayan C, Diamant Y, Springer C. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatric Pulmonology*. 1994 Dec;18(6):356-60.

## RESULTADOS

Se revisó la literatura en 5 diferentes bases de datos, las palabras clave utilizadas en términos Mesh fueron: Radiography, Thoracic; Tomography, X-Ray Computed; Biopsy; Lung Diseases, Interstitial/diagnosis. Los límites utilizados para la búsqueda de artículos fueron: la edad, únicamente buscamos estudios en recién nacidos y lactantes. Los resultados de la búsqueda se muestran en la figura número 1.

Se revisaron los artículos en 4 fases: En la fase 1 se obtuvieron 127 artículos, de los cuales se eliminaron 95 artículos porque hablaban de enfermedades pulmonares diferentes a enfermedad pulmonar intersticial, en la fase 2 se leyeron los resúmenes y se eliminaron 11 artículos por ser repetidos, los reportes de casos y las cartas al editor. En la fase 3 se leyeron los artículos completos eliminando 18 artículos que no cumplían los criterios de inclusión.

**Figura 1. Búsqueda de artículos de prueba diagnóstica que comparen Radiografía de tórax y/o Tomografía computarizada de alta resolución contra biopsia pulmonar en Pacientes recién nacidos y lactantes con EPI.**



EPI: Enfermedad intersticial pulmonar; Rx: Radiografía; TAC: tomografía

Únicamente cumplieron los criterios de inclusión al estudio 3 artículos:

1. Pediatric Diffuse Lung Disease: Diagnosis and Classification using High-Resolution CT. Lynch D, Hay T, Newell J, Divgi V, Fan L. AJR Am J Roentgenol. 1999, 173: 713-718.
2. Neuroendocrine Cell Hiperplasia of Infancy: Diagnosis With High Resolution CT. Brody A; Guillerman R; Hay T; Wagner B; Young I; Deutsch G; Fan I; Deterding R. AJR Am J Roentgenol. 2010; 194: 238-244.
3. Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT and Chest Radiography of Pediatric Interstitial Lung Disease. Copley S; Coren M; Nicholson A; Rubens M; Bush A; Hansell D. AJR Am J Roentgenol. Feb 2000. 174: 549 – 554.

## PRIMER ARTÍCULO

1.- Pediatric Diffuse Lung Disease: Diagnosis and Classification using High-Resolution CT.

Año de la publicación: 1999

## RESUMEN DEL ARTÍCULO

Es un estudio de prueba diagnóstica en el que se evalúan las radiografías y tomografías computadas de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa por biopsia. Los objetivos del estudio son clasificar los hallazgos de las tomografías computadas de alta resolución en niños con enfermedad pulmonar difusa y evaluar la exactitud de los diagnósticos realizados mediante tomografía computada de alta resolución.

Se incluyeron en el estudio las radiografías y tomografías pulmonares de 20 pacientes pediátricos con edades de entre 1 y 16 años, se incluyeron 13 tipos de enfermedad pulmonar difusa. La evaluación se llevó a cabo por 2 radiólogos expertos que desconocían los diagnósticos de los pacientes. Se revisaron las radiografías y tomografías computarizadas de alta resolución por separado por cada radiólogo, se registraron el 1º, 2º y 3er diagnóstico de cada uno, además de su nivel de confianza.

El diagnóstico con alto grado de confianza se realizó en 4 de 40 radiografías de tórax y 25 de 40 Tomografías pulmonares, de las cuales, 2 diagnósticos por radiografía fueron correctos y 14 diagnósticos por tomografía fueron correctos. Incluyendo los resultados de los 3 primeros diagnósticos por cada estudio, se llegó al diagnóstico correcto en 19 radiografías de tórax y en 23 tomografías pulmonares de alta resolución.

Los resultados se agruparon en 5 categorías según la característica predominante por TAC:

1. Hiperlucencia geográfica o bronquiectasias: se observa en enfermedades de vía aérea pequeña; en este grupo se encontraron 5 pacientes, 4 tienen el diagnóstico de bronquiolititis obliterante y 1 de granulomatosis broncocéntrica.
2. Engrosamiento septal: se observa en enfermedades de grandes arterias; se encontraron 4 pacientes, 2 tienen el diagnóstico de linfangiomatosis, 1 de hemangiomatosis capilar pulmonar y 1 de microlitiasis alveolar pulmonar.

3. Opacidad en vidrio despulido: se observa en enfermedad pulmonar infiltrativa; se encontraron a 7 pacientes de los cuales 3 tienen el diagnóstico de neumonitis intersticial descamativa, 1 de neumonitis por hipersensibilidad, 2 de neumonitis intersticial linfoide, 1 de bronquiolitis folicular.
4. Consolidación alveolar: se encuentra en enfermedades ocupantes de espacio aéreo; encontramos 3 pacientes, 1 con diagnóstico de aspiración crónica, 1 con diagnóstico de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y 1 con diagnóstico de vasculitis de Churg-Strauss.
5. Quistes y nódulos: patrón característico de Histiocitosis de células de langerhans, se encontró 1 paciente con dicho diagnóstico.

En éste estudio se encontró que el diagnóstico de bronquiolitis obliterante fue hecho por los 2 radiólogos en los 4 pacientes, lo que le da una precisión diagnóstica del 100%. Lo mismo sucedió con la neumonitis por hipersensibilidad y con la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, en las cuales, los 2 radiólogos hicieron el diagnóstico del único paciente con cada una de éstas enfermedades.

Se identificaron una serie de enfermedades muy diferentes de las observadas en adultos. La precisión diagnóstica de la tomografía computarizada de alta resolución pulmonar en la enfermedad pulmonar difusa en éste estudio fue del 56% en comparación con el 80-90% de precisión diagnóstica en los estudios realizados en adultos. Los hallazgos tomográficos de alteración en la vía aérea como bronquiectasias y atrapamiento aéreo fueron los más útiles para el diagnóstico. La opacidad en vidrio despulido resultó inespecífica.

Los resultados muestran que los hallazgos encontrados en la tomografía computarizada de alta resolución no son específicos para establecer un diagnóstico seguro; sin embargo, la biopsia quizá puede evitarse en pacientes con bronquiolitis obliterante y en pacientes con linfangiomatosis que tienen masas mediastínicas, siempre que las características clínicas sean consistentes con estos diagnósticos.

La precisión diagnóstica de bronquiolitis obliterante fue del 80%, el paciente con granulomatosis broncocéntrica presentó hallazgos similares a bronquiolitis obliterante pero tenía, además engrosamiento septal prominente, que puede distinguir esta condición de la bronquiolitis obliterante.

Un radiólogo que revisa el examen de un niño con enfermedad pulmonar difusa debe estar familiarizado con los hallazgos tomográficos en las enfermedades pulmonares difusas en los adultos, como neumonitis intersticial descamativa, neumonitis por

hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, bronquiolitis obliterante, linfangiomatosis.

La tomografía computarizada de alta resolución aumenta el nivel de confianza para la precisión diagnóstica de la enfermedad pulmonar infiltrativa pediátrica y proporciona un sistema de clasificación útil.

## **VALORACIÓN CUALITATIVA CON LA HERRAMIENTA STARD**

Es un artículo de prueba diagnóstica que compara la tomografía y radiografía de tórax contra la biopsia pulmonar, sin embargo, no menciona la utilidad diagnóstica y solo hay un grupo participante de pacientes enfermos, no lo compara con un grupo de pacientes sanos.

Las edades de los pacientes van entre 1 a 16 años, sin embargo, pueden separarse los grupos de edades pues presenta un cuadro especificando la edad de cada paciente, su diagnóstico y las características identificadas por los radiólogos.

Menciona los criterios de inclusión de los pacientes pero no menciona los criterios de exclusión, ni menciona que no existieran criterios de exclusión.

No menciona los síntomas de presentación de la enfermedad de los pacientes para incluirlos en el estudio. Menciona cual es la prueba de referencia pero no su razón.

No explica los resultados de la prueba de referencia, en este caso la biopsia pulmonar. No menciona el entrenamiento ni la experiencia de las personas que revisaron las pruebas índice. Si menciona que los radiólogos expertos desconocían información de los pacientes.

No menciona los métodos para el cálculo o comparación de las medidas de utilidad diagnóstica ni los métodos estadísticos utilizados para cuantificar la incertidumbre, ya que no menciona los motivos de los falsos negativos.

Menciona el intervalo de tiempo entre las pruebas índice y la de referencia, pero no menciona el tratamiento administrado entre ambas. No menciona la distribución de la gravedad de la enfermedad. No menciona efectos adversos del estudio índice, ni menciona que no existió ninguno.

No hay información sobre la tabulación cruzada de los resultados de las pruebas índice y los de la prueba de referencia. No menciona cuántos son los resultados indeterminados, las respuestas faltantes ni los valores atípicos de las pruebas índice.

Menciona la variabilidad diagnóstica entre los subgrupos de pacientes por enfermedad pero no menciona la variabilidad diagnóstica por lector pues revuelven los resultados de los dos radiólogos. Los radiólogos que intervinieron en el estudio son expertos en estudios de adultos, no de pacientes pediátricos, además, no explican el grado de experiencia que tienen.

El estudio se realiza en 20 pacientes, sin embargo los resultados se presentan como si fueran 40 pacientes, ya que revolviaron los resultados de ambos radiólogos, por lo tanto no podemos saber la concordancia entre los mismos y los resultados del diagnóstico de certeza se modifican.

Se menciona que se revisaron radiografía de tórax y tomografía pulmonar de alta resolución de los 20 pacientes, sin embargo en los resultados por enfermedades, solamente mencionan los diagnósticos hechos por tomografía, y dejan a un lado a la radiografía de tórax.

## **VALORACIÓN CUANTITATIVA DEL ESTUDIO**

No puedo construir una tabla de 2x2 con los datos que mencionan, ya que en su estudio no incluyen niños sanos, por lo que no puede conocerse la especificidad de la prueba.

Construyo la tabla de 2x2 colocando 0 en los cuadros de verdaderos negativos y falsos negativos ya que no tengo los datos en el estudio. Se encuentra una sensibilidad de 0.47 para la radiografía de tórax, y de 0.57 para la tomografía computarizada de alta resolución, sin saber la especificidad porque no hay ningún paciente sano en el estudio.

Podemos separar del estudio a los pacientes menores de 2 años, que son 3, con las siguientes enfermedades:

1 paciente con bronquiolitis obliterante, de 1 año de edad

1 paciente con neumonitis intersticial descamativa, de 2 años de edad

1 paciente con aspiración recurrente, de 1 año de edad

**RESULTADOS SEPARANDO A LOS 3 PACIENTES MENORES DE 2 AÑOS.**



En la tabla de resultados encontramos que los radiólogos estuvieron de acuerdo en el diagnóstico en el primer paciente con los resultados de la tomografía, en los que encontraron hiperlucencia geográfica, bronquiectasias y opacidades en vidrio despulido.

En los otros 2 pacientes, ninguno de los radiólogos llegó al diagnóstico, lo que nos muestra una sensibilidad de la tomografía pulmonar de alta resolución de 0.33 en menores de 2 años de edad, no podemos estimar especificidad por falta de datos.

No podemos conocer la sensibilidad ni especificidad de la radiografía de tórax, ya que la tabla por edades muestra únicamente datos de la tomografía pulmonar de alta resolución.

## **SEGUNDO ARTÍCULO:**

Neuroendocrine Cell hHiperplasia of Infancy: Diagnosis with High Resolution CT.

Año de la publicación: 2010.

## **RESUMEN DEL ARTÍCULO**

Las enfermedades pulmonares intersticiales son un diverso grupo de enfermedades con un pronóstico variable. En niños es mucho menos frecuente que en adultos y a diferencia de los adultos no hay un tipo predominante. La biopsia pulmonar sigue siendo el estándar de referencia en el diagnóstico y aunque las técnicas quirúrgicas han mejorado, ésta se realiza con menos frecuencia en niños que en adultos, haciendo un reto el diagnóstico y tratamiento de los niños con enfermedad pulmonar intersticial.

La hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia es una forma de enfermedad pulmonar intersticial en niños, su incidencia es desconocida. Los reportes en la literatura sugieren que existe un patrón tomográfico consistente en niños con esta enfermedad pero no han sido reportadas evaluaciones sobre los hallazgos radiológicos en éstos pacientes.

Una mejor comprensión de los hallazgos radiológicos en la hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia en la tomografía computarizada de alta resolución debe ayudar a determinar el papel de las imágenes en la evaluación de éstos niños.

Este es un estudio de prueba diagnóstica que compara los hallazgos encontrados en la tomografía computarizada de alta resolución con la biopsia en niños con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia para valorar su precisión diagnóstica.

Se evaluaron 29 tomografías, de las cuales 23 se realizaron en pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia confirmado por biopsia y 6 de ellas se realizaron en pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial diferente de ésta, también confirmada por biopsia.

Los hallazgos patológicos fueron la ausencia de otra enfermedad, y en inmunotinción para bombesina, todas las muestras de biopsia mostraron marcado aumento en las células neuroendócrinas dentro de los bronquiolos y aumento del tamaño y número de cuerpos neuroepiteliales en los lóbulos.

Todas las tomografías computarizadas se obtuvieron con la técnica de alta resolución. Los estudios fueron revisados por dos radiólogos pediátricos con experiencia en imágenes de tórax. La identificación de los pacientes se retiró y los radiólogos desconocían datos clínicos.

De los 23 pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia 19 eran niños y 4 niñas. La edad media de la valoración por el neumólogo fue de 7.4 +- 4.5 meses. La tomografía se realizó a una edad media de 11.7 +- 8.2 meses; la biopsia de pulmón se tomó a una edad media de 13.8 +- 9.1 meses. El tiempo medio entre la TAC y la biopsia fue de 2.6 +- 3.2 meses. Los pacientes sin hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia la TAC se realizó a una edad media de 33.5 +- 43 meses.

El principal hallazgo encontrado en la tomografía computarizada de alta resolución fue el patrón en vidrio despulido, que se encontró en el 96% de los estudios por el primer lector y en el 100% de los estudios por el segundo lector.

Tomaron en cuenta 6 lóbulos pulmonares incluyendo a la llingula. El lóbulo más afectado fue el lóbulo medio en el 61% de los estudios del primer lector y en el 70% de los estudios del segundo lector, seguido por la llingula en el 43% de los estudios por el primer lector y en el 65% de los estudios por el segundo lector. El número de lóbulos afectados fue de 4 o más en el 96% de los estudios por los 2 lectores.

El segundo hallazgo más frecuente es el atrapamiento aéreo, sin embargo, este hallazgo que es valorable solo en los cortes tomográficos en espiración, se realizaron únicamente a 10 de los 23 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales, 7 tenían hiperplasia de células neuroendócrinas y 3 otra enfermedad pulmonar intersticial. Se encontró atrapamiento aéreo en 6 de 7 pacientes con hiperplasia de células

neuroendócrinas en el primer lector y en los 7 pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas por el segundo lector. No encontraron este hallazgo tomográfico en ninguno de los 3 pacientes con otra enfermedad pulmonar intersticial.

Otros hallazgos encontrados fue el patrón de consolidación en el 17% y 21% de los estudios respectivamente, y el patrón de engrosamiento de pared bronquial en 0 y 21% de los estudios respectivamente. El grado de acuerdo entre los 2 lectores fue casi perfecto, hubo falta de acuerdo solo en 1 caso. Kappa 0.93. En comparación con el estándar de referencia, biopsia de pulmón y la inmunotinción, la tomografía computada fue bastante precisa en el diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia.

El lector 1 diagnosticó 18 pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas y mal clasificó a 5 pacientes. El lector 2 diagnosticó 19 pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas y mal clasificó a 4 pacientes. Los 2 lectores coincidieron en 4 de los diagnósticos incorrectos y la tabla 4 muestra los hallazgos radiológicos encontrados en estos pacientes.

Causas del diagnóstico incorrecto: Que los hallazgos radiológicos de opacidad en vidrio despulido y atrapamiento aéreo no incluían el lóbulo medio o llingula entre las zonas más gravemente afectadas y la presencia de anormalidades diferentes al patrón de opacidad en vidrio despulido.

Ningún lector diagnosticó hiperplasia de células neuroendócrinas en los pacientes que tenían enfermedad pulmonar intersticial diferente de ésta. La sensibilidad de la tomografía fue de 0.78 y la especificidad de 1 para el lector 1, mientras que la sensibilidad fue de 0.83 y la especificidad de 1 para el lector 2.

Los autores llegan a las siguientes conclusiones: Los resultados de ésta revisión multicéntrica de hallazgos de imagen en un grupo de niños con hiperplasia de células neuroendócrinas confirmada por patología sugieren la presencia de una constelación de características compatibles en los niños con ésta enfermedad.

La hiperplasia de células neuroendócrinas se describe radiológicamente por su hallazgo principal y más grave que es la opacidad en vidrio despulido con la participación de al menos 4 lóbulos, seguida por la imagen de atrapamiento aéreo con patrón en mosaico.

Los hallazgos radiológicos de la hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia difiere de otras formas de enfermedad pulmonar intersticial en la infancia ya que se caracteriza por opacidades en vidrio despulido y el atrapamiento aéreo que afectan preferentemente el lóbulo medio y la llingula. Bronquiectasias, un hallazgo radiológico que

se encuentra en la bronquiolitis obliterante se encontró solo en 2 pacientes como un hallazgo de menor importancia. Las opacidades en vidrio despulido son la principal característica de las anomalías en las proteínas del surfactante, pero es más difusa que en la hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia y se asocia con engrosamiento septal que no se observó en ninguno de nuestros pacientes.

La tomografía computada de alta resolución pulmonar es útil en la diferenciación de la hiperplasia de células neuroendócrinas de otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial pediátrica. Sugieren la realización de la tomografía en inspiración y espiración, ya que es de mejor calidad y permite el diagnóstico adecuado de otras formas de enfermedad pulmonar intersticial.

Se necesitan más estudios para determinar si la tomografía computada de alta resolución pulmonar puede reemplazar a la biopsia pulmonar como el diagnóstico definitivo en la evaluación de ésta enfermedad.

#### **VALORACIÓN CUALITATIVA (STARD)**

Se evaluó la calidad metodológica utilizando STARD, encontrando que cumple con la mayoría de los criterios, haciéndolo un excelente artículo de prueba diagnóstica. El artículo se identifica como un estudio de prueba diagnóstica. En los objetivos se menciona que estimarán la utilidad diagnóstica de la tomografía computarizada de alta resolución y la compararán con la utilidad diagnóstica de la prueba de referencia (biopsia pulmonar) a través de los grupos participantes. Describen la población de estudio pero no explican los criterios de inclusión y exclusión para incluirlos al estudio.

Describe la selección de los participantes en base a los resultados de la prueba de referencia que es la biopsia pulmonar. Explica que la recolección de los datos se realizó después de la aplicación de la prueba índice y la prueba de referencia, lo que lo hace un estudio retrospectivo.

Describe el patrón de referencia que es la biopsia y los hallazgos que se encuentran en estos pacientes y por los que fueron incluidos en el estudio. Menciona las especificaciones con las que fue tomada la prueba índice y cuando fueron tomadas. Describe el entrenamiento y la experiencia de los radiólogos que leyeron la prueba índice pero no menciona la experiencia de los patólogos que leyeron las pruebas de referencia.

Menciona que los radiólogos desconocían los resultados de la prueba de referencia, también desconocían cuantos casos de hiperplasia de células neuroendócrinas

u otra enfermedad pulmonar intersticial tenía el estudio. Nos da la información de los métodos para el cálculo de las medidas de utilidad diagnóstica así como los métodos para cuantificar la incertidumbre. Presenta un cuadro de los diagnósticos erróneos de los lectores y explica la causa de dar un diagnóstico incorrecto en base a los hallazgos de la tomografía computarizada de alta resolución.

Nos da toda la información para reproducir el cálculo de los resultados. Informa cuando se llevaron a cabo los estudios, las características demográficas de los pacientes al momento de la revisión clínica y de la realización de la prueba índice y la prueba de referencia, también menciona dichas características en los 6 pacientes con diagnóstico de otra enfermedad pulmonar intersticial diferente de hiperplasia de células neuroendócrinas, explica el diagnóstico de cada una de las 6 enfermedades pulmonares intersticiales diferentes de HCNI. Informa el intervalo de tiempo entre las pruebas índice y la de referencia.

No informa la gravedad de la enfermedad en los pacientes incluidos en el estudio, aunque, por la edad de los pacientes y la cronicidad de la enfermedad en estudio, la gravedad de la enfermedad se esperaría similar en todos los pacientes. Informa la tabulación cruzada de los resultados de las pruebas de índice por cada lector, además los resultados indeterminados y los resultados de la prueba de referencia.

No menciona si existió algún efecto adverso con la prueba índice o de referencia, no mencionan si anestesiaron a los pacientes puesto que son menores de 2 años de edad. Informa claramente sobre los resultados indeterminados y los valores atípicos de la prueba índice.

## **VALORACIÓN CUANTITATIVA**

El artículo muestra datos suficientes para elaborar una tabla de 2x2 por cada lector.

De los 6 pacientes con otro diagnóstico, la ausencia fue identificada correctamente. Para el lector 1 se encontraron 18 verdaderos positivos, 5 falsos negativos, 6 verdaderos negativos y 0 falsos positivos.

Por lo tanto, la tomografía computada de alta resolución pulmonar tuvo una sensibilidad para el lector 1 de 0.78, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0.54, razón de verosimilitud negativa de 0.22 Para el lector 2 se encontraron 19 verdaderos positivos, 4 falsos negativos, 6 verdaderos negativos y 0 falsos positivos.

La sensibilidad para el lector 2 en el diagnóstico de hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia por tomografía computarizada de alta resolución pulmonar es de 0.83, la especificidad de 1, valor predictivo positivo de 0.82, valor predictivo negativo de 1, razón de verosimilitud negativa de 0.17.

#### GRADO DE ACUERDO ENTRE EVALUADORES

El artículo muestra todos los datos para valorar la concordancia entre los 2 lectores, los cuales tuvieron una concordancia de 93% (valor kappa), con un IC de 95%.

#### **TERCER ARTÍCULO:**

Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT and Chest Radiography of Pediatric Interstitial Lung Disease.

Año de la publicación: 2000.

#### **RESUMEN DEL ARTÍCULO**

En la definición de la gravedad y la extensión de la enfermedad, la tomografía computada proporciona información útil sobre el sitio óptimo para la biopsia pulmonar a cielo abierto cuando no se tiene identificada una causa para la enfermedad pulmonar intersticial, o como en el adulto, cuando los hallazgos en las radiografías de tórax son aparentemente normales.

Debido a la mayor dosis de radiación durante la tomografía computada contra la radiación dada durante la radiografía de tórax, es importante evaluar la ganancia diagnóstica de la técnica en una población susceptible.

Se evaluó la precisión de la tomografía computada de cortes finos en comparación con la radiografía de tórax para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial pediátrica.

Se revisaron los resultados de todas las biopsias de pulmón abierto y las autopsias realizadas en nuestra institución con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial pediátrica en el periodo de enero de 1985 a diciembre de 1998, los pacientes que no se sometieron a tomografía computada fueron excluidos. 26 pacientes se identificaron con esta enfermedad, con edades comprendidas entre 1 mes a 14 años (edad media 5 años) en el momento de la tomografía. Seis pacientes fueron excluidos en la revisión de los resultados de la biopsia: el resultado de la biopsia no fue diagnóstica en 2 pacientes, se diagnosticó tuberculosis en uno, se diagnosticó bronconeumonía en uno, se diagnosticó como bronquiolitis aguda pero no como enfermedad pulmonar intersticial pediátrica en 2 pacientes. Uno de los pacientes cumplió con los criterios de entrada pero no se contó con una radiografía de tórax simultánea. El resto de los pacientes contaron con una radiografía de tórax a menos de 3 meses de la tomografía computada (rango 0-72 días), Se incluyeron en el estudio 6 pacientes sin clínica o imagen de evidencia de enfermedad pulmonar intersticial quienes se sometieron a un examen clínicamente indicado con tomografía de cortes finos y quienes se mantuvieron bien 5 años más tarde. Por lo tanto el grupo de estudio estuvo compuesto por 26 pacientes.

Un histopatólogo pulmonar revisó las muestras y encontró 6 casos de neumonitis intersticial no específica, 2 casos de neumonitis intersticial descamativa (uno con enfermedad de Gaucher), 3 casos con bronquiolitis folicular (una con infección de citomegalovirus coexistente), 3 con linfangiectasia congénita, 2 con neumonitis intersticial linfocítica, 2 con proteinosis alveolar, 1 con linfangiomatosis pulmonar, 1 con hem siderosis pulmonar idiopática.

Las radiografías de tórax y las tomografías computarizadas fueron evaluadas en forma independiente por 2 radiólogos de tórax. Los observadores no eran conscientes de la patología o de los datos clínicos del paciente a excepción de la edad del paciente y su sexo. Se pidió a los observadores dar el diagnóstico más probable y hasta 2 diagnósticos diferenciales para las radiografías de tórax y las tomografías computarizadas. Con fines en el análisis, los resultados de los observadores se sumaron de modo que para 26 pacientes hubo 52 observaciones. Se utilizó la prueba de McNemar para comparar las observaciones de la tomografía computada y la radiografía de tórax ( $p < 0.05$ , considerada como estadísticamente significativa).

Resultados: El diagnóstico correcto de primera elección se realizó en el 61% de las observaciones de la tomografía computarizada en comparación con el 34% para la radiografía de tórax ( $p < 0.005$ ) independientemente del nivel de confianza. El diagnóstico fue correcto (ya sea como el diagnóstico más probable o como el diferencial) en el 66% de la observación de la tomografía computada en comparación con las observaciones de

la radiografía torácica con un 45% ( $p < 0.025$ ). El nivel de confianza de los observadores asignados a su primera opción de diagnóstico fue del 42% en la TAC y en el 18% para las radiografías de tórax. Los diagnósticos son más probables de ser correctos con la tomografía (91%) en comparación con la radiografía de tórax (70%). Los observadores coincidieron en el diagnóstico correcto de primera elección en el 65% de los escaneos de la tomografía computada y en el 58% de las radiografías de tórax. Todas las formas de proteinosis alveolar pulmonar, hemosiderosis pulmonar idiopática y los pacientes normales fueron correctamente identificadas en la TAC, mientras que las neumonías intersticiales (neumonitis no específicas, neumonitis intersticial descamativa y neumonitis intersticial linfocítica) y la bronquiolitis folicular fueron diagnosticadas con menos exactitud. Los observadores fueron más confiables en la clasificación de los hallazgos en forma normal en la tomografía (12/12 pacientes) que en las radiografías de tórax (7/12 pacientes).

Debido a la rareza de éste grupo de enfermedades, se necesita un estudio multicéntrico para acumular un número suficiente de pacientes. La mayor precisión de la tomografía de cortes finos y el alto grado de confianza de los observadores en ciertos diagnósticos es alentador, pero el aumento de la precisión diagnóstica de la tomografía de cortes finos requieren una fuerte experiencia en la práctica pediátrica y una más definitiva categorización de la histopatología de la enfermedad pulmonar intersticial pediátrica.

### **VALORACIÓN CUALITATIVA (STARD)**

Se evaluó la calidad metodológica utilizando STARD, encontrando que cumple con la mayoría de los criterios. Descripción de los resultados:

El artículo se identifica como un estudio de prueba diagnóstica. Explica el objetivo del estudio que es evaluar la precisión diagnóstica de la tomografía computada pulmonar y la radiografía de tórax para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes pediátricos y compararla con la prueba de referencia que es la biopsia pulmonar.

Describen la población en estudio utilizando los criterios de inclusión y exclusión, el lugar y la fecha donde se recogieron los datos. Describe la selección de los participantes en base a los resultados de la prueba de referencia que es la biopsia pulmonar. Explica que se tomaron las tomografías y radiografías de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial corroborada por biopsia pulmonar (estudio retrospectivo).



Describe el patrón de referencia que es la biopsia pulmonar y los diagnósticos de cada una de ellas y por los que fueron incluidos en el estudio. Describe las especificaciones técnicas con las que tomaron las pruebas índice, tanto la radiografía de tórax como la tomografía pulmonar de alta resolución. Incluso menciona los fármacos con los que fueron sedados algunos pacientes para realizar el estudio. Menciona que los radiólogos y el patólogo eran expertos, que leyeron las pruebas índice y la de referencia, pero no describe su experiencia.

Especifica que los radiólogos desconocían la enfermedad de los pacientes, los datos clínicos y los resultados de la biopsia, únicamente sabían sobre la edad y el sexo de los pacientes.

Nos da los datos para el cálculo de las medidas de utilidad diagnóstica así como los datos para cuantificar la incertidumbre.

Nos proporciona los datos dentro del estudio para reproducir el cálculo de los resultados. Informa la fecha y el lugar donde se realizaron y evaluaron las pruebas índice y de referencia, el número de pacientes incluidos en el estudio y el rango de edad. No informa las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Informa el número de participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y explican por qué, también explican por qué se excluyeron algunos pacientes del estudio. Informa el intervalo de tiempo entre la prueba de referencia y las pruebas índice.

Explica que los pacientes incluidos en el estudio tienen enfermedad pulmonar intersticial, pero no mencionan la gravedad de la enfermedad, no menciona otros diagnósticos de los participantes sin la condición blanco pero mencionan que son sanos. Informa la tabulación cruzada de los resultados de las pruebas índice y los resultados de la prueba de referencia y la distribución de los resultados por prueba índice con cada diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

No menciona la presencia o ausencia de efectos adversos en los pacientes sometidos a las pruebas índice o a la prueba de referencia. No informa el rendimiento diagnóstico ni las medidas de la incertidumbre estadística. No informa de forma clara los resultados indeterminados o los valores atípicos de las pruebas índice. No informa las estimaciones de la variabilidad de la utilidad diagnóstica entre subgrupos de participantes ni entre los 2 lectores que evaluaron las pruebas. Informa las estimaciones de la reproducibilidad del estudio. Discute la aplicabilidad clínica de los hallazgos del estudio.

## VALORACIÓN CUANTITATIVA

El estudio nos muestra todos los datos para elaborar una tabla de 2x2 para cada prueba índice. Para el diagnóstico correcto de enfermedad pulmonar intersticial por radiografía de tórax, el diagnóstico de primera elección tuvo una sensibilidad de 0.26, especificidad de 0.58, valor predictivo positivo de 0.66, valor predictivo negativo de 0.2, razón de verosimilitud positiva de 0.62, razón de verosimilitud negativa de 1.27.

Para el diagnóstico correcto (diagnóstico de primera elección o uno de los dos diagnósticos diferenciales) la sensibilidad fue de 0.42, especificidad de 0.58, valor predictivo positivo de 0.76, valor predictivo negativo de 0.24, razón de verosimilitud positiva de 1, razón de verosimilitud negativa de 1.

Para el diagnóstico correcto de enfermedad pulmonar intersticial por tomografía pulmonar de alta resolución, el diagnóstico de primera elección tuvo una sensibilidad de 0.50, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0.37, razón de verosimilitud negativa de 1.

Para el diagnóstico correcto (diagnóstico de primera elección o uno de los dos diagnósticos diferenciales) la sensibilidad fue de 0.6, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0.43, razón de verosimilitud negativa de 0.40.

Con estos resultados construimos la tabla de 2x2 encontrando para tomografía pulmonar de alta resolución una sensibilidad de 0.83, especificidad de 1, valor predictivo positivo de 1, valor predictivo negativo de 0.85, razón de verosimilitud negativa de 0.2.

## CONCLUSIONES

La enfermedad pulmonar intersticial incluye un grupo amplio de enfermedades que tienen la característica de disminuir el intercambio gaseoso alveolo-capilar, por lo que la sintomatología es similar e indistinguible entre ellas. Estas enfermedades son diferentes de acuerdo a la edad de los pacientes por lo que no podemos extrapolar los estudios realizados en pacientes adultos a los pacientes pediátricos. En los últimos años se ha estudiado la enfermedad pulmonar intersticial pediátrica en todo el mundo por lo que sabemos que los tipos de enfermedades pulmonares intersticiales de la población pediátrica son diferentes de acuerdo a la edad y que solo algunas pueden presentarse en

todas las edades. Con estos estudios se descubrió que los pacientes recién nacidos y lactantes tienen enfermedades pulmonares intersticiales hereditarias y congénitas que las hacen diferentes de las otras edades, por lo que, en el año 2007 se creó una nueva clasificación de enfermedades pulmonares intersticiales en menores de 2 años.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la utilidad diagnóstica de las 2 pruebas radiológicas más utilizadas en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, conociendo que el grupo de enfermedades en menores de 2 años es diferente del resto de la población.

Sobre estas bases evaluamos los 3 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y llegamos a las siguientes conclusiones:

### **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA**

Se aplicó la herramienta STARD a los 3 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, dimos valores numéricos a cada uno de los 24 reactivos de la herramienta para obtener una valoración cuantitativa, la calificación fue de 10 cuando no cumplían con el criterio, de 50 si el criterio no estaba bien definido y de 100 cuando cumplían con el criterio. Los resultados se presentan en el cuadro número 3.

Dos de los artículos tuvieron una calificación mayor a 80 puntos (Brody 2010 y Copley 2000), cumplieron con la mayoría de los criterios de calidad metodológica con una amplia información metodológica del estudio. Uno de ellos tuvo una calificación pobre por presentar información incompleta del estudio.

**Cuadro 3. Evaluación de los artículos con la herramienta STARD**

Estudio	Puntuación
<b>Brody 2010</b>	88
<b>Copley 2000</b>	81
<b>Lynch 1999</b>	63

Se excluyó de nuestro estudio el artículo de Lynch 1999 debido a que la calidad metodológica del estudio es pobre, además de que el grupo de pacientes menores de 2 años de edad es muy pequeño, la muestra disminuye a 3 pacientes y el intervalo de confianza se hace muy amplio (de 0.004 a 0.78) por lo que no es un artículo confiable.

En total obtuvimos 2 artículos que cumplen con los criterios de inclusión y calidad metodológica adecuada. Valoramos la utilidad diagnóstica de 2 pruebas índice: radiografía de tórax y tomografía computarizada de alta resolución, comparándola con el estándar de referencia que es la biopsia pulmonar.

Los artículos no muestran datos suficientes para elaborar una tabla de 2 x 2 en la valoración de la radiografía de tórax en menores de 2 años, por lo que solamente reportamos los resultados de sus estudios:

En el estudio de Brody 2010 no se utilizó la radiografía de tórax para la evaluación de los pacientes, únicamente la tomografía computarizada de alta resolución.

En el estudio de Copley 2000 se evaluó la utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax pero no hay suficientes datos para separar a los pacientes menores de 2 años. Se llegó al diagnóstico de Enfermedad pulmonar intersticial en 34% de las observaciones e identificaron 7/12 radiografías de niños sanos con un total de 50 observaciones. Con estos datos elaboramos una tabla de 2x2 y obtenemos los siguientes parámetros de utilidad diagnóstica: sensibilidad 0.44, especificidad 0.58, VPP 0.77 VPN 0.25 RL(+) 1.04 RL (-) 0.96, con lo que podemos conocer que la radiografía de tórax tiene una baja sensibilidad y especificidad diagnósticas, puede hacer el diagnóstico de enfermos con el 77% de seguridad pero diagnostica como sanos una gran proporción de pacientes enfermos, por lo que resulta menos útil que la tomografía computarizada de alta resolución para hacer el diagnóstico de Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes pediátricos.

## **VALIDEZ DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN**

Se realizó el análisis de utilidad diagnóstica para la tomografía computarizada de alta resolución. Los resultados se muestran en el cuadro número 4. Los 2 estudios tuvieron resultados similares, se encontró una sensibilidad de 0.80 para el estudio de Brody 2010 y de 0.83 para el estudio de Copley 2000, lo que significa que la tomografía computarizada de alta resolución tiene una alta probabilidad de clasificar correctamente a un paciente con enfermedad pulmonar intersticial.

La especificidad del estudio fue de 1 para los 2 estudios, lo que significa que la tomografía computarizada de alta resolución tiene una excelente capacidad de detectar al grupo de individuos sanos.

**Cuadro 4. Parámetros de utilidad diagnóstica de los artículos seleccionados**

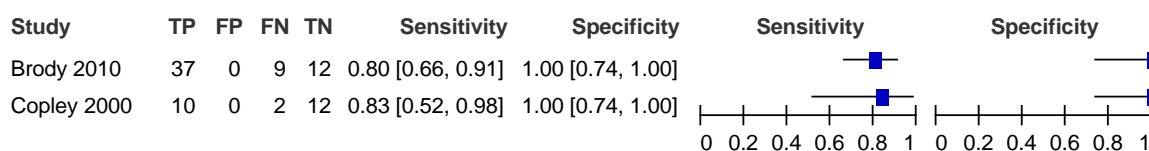
Estudio	Sensibilidad	Especificidad	VP(+)	VP(-)	LR(+)	LR(-)
<b>Brody 2010</b>	0.80	1.0	1.0	0.57	NV	0.19
<b>Copley 2000</b>	0.83	1.0	1.0	0.85	NV	0.17
<b>Lynch 1999</b>	0.33	NV	NV	NV	NV	NV

VP: Valor predictivo; LR: Razón de verosimilitud; NV: No valorable

Los intervalos de confianza de los estudios son amplios, ya que los grupos de pacientes incluidos en los estudios son pequeños, sin embargo, es de esperarse debido a que la enfermedad pulmonar intersticial es poco frecuente. Aún así, se necesita un estudio más grande, que incluya pacientes de muchos centros de atención pediátricos y así obtener una muestra grande de esta enfermedad cuya incidencia y prevalencia es baja.

En el cuadro número 5 se presenta la gráfica Forest-plot que muestra la sensibilidad y la especificidad de los artículos incluidos.

**Cuadro 5. Gráfico Forest plot**



TP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; TN: Verdaderos negativos

## SEGURIDAD DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

El valor predictivo positivo de la prueba fue de 1 para Brody 2010 y para Copley 2000, lo que indica que la probabilidad de tener la enfermedad con un resultado positivo de la prueba es del 100% y por lo tanto puedo confirmar el diagnóstico con seguridad.

El valor predictivo negativo de la prueba fue de 0.57 para Brody 2010 y de 0.85 para Copley 2000 lo que nos indica que la probabilidad de que un paciente con un

resultado negativo de la tomografía pulmonar de alta resolución tenga Enfermedad pulmonar intersticial es de 0.71, no es tan alta como para excluir el diagnóstico. Esto es porque la prueba pudo detectar al 100% de los pacientes sanos pero también diagnosticó como sanos a varios enfermos, por lo que no es segura para excluir el diagnóstico.

Con lo anterior concluimos que el estudio de un paciente con enfermedad respiratoria crónica requiere la realización de pruebas diagnósticas que incluyen la radiografía de tórax, sin embargo, después de revisar la literatura sabemos que esta prueba diagnóstica tiene muy baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial y en la actualidad en los pacientes con sospecha clínica de enfermedad pulmonar intersticial podemos realizar un estudio tomográfico con mínima radiación.

Los pacientes con sospecha fundada de enfermedad pulmonar intersticial requieren la realización de una tomografía pulmonar computarizada de alta resolución, la cual proporciona datos de enfermedad pulmonar intersticial con una alta sensibilidad y especificidad y puede diagnosticar puntualmente algunas de ellas evitando así la biopsia pulmonar.

La biopsia pulmonar puede evitarse en enfermedades intersticiales que muestran características radiológicas específicas como en el caso de la hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia revisada en el estudio de Brody 2010, la proteinosis alveolar pulmonar y la hemosiderosis pulmonar idiopática, las cuales fueron diagnosticadas en todos los casos en el estudio de Copley 2010.

La hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia tiene imágenes características, específicamente son el patrón de opacidad en vidrio despulido que se observa en las imágenes en inspiración y el patrón en mosaico con atrapamiento aéreo que se observa en las imágenes en espiración. Estos hallazgos son tan frecuentes que el diagnóstico de ésta enfermedad puede hacerse en base a los datos clínicos de los pacientes corroborando con la tomografía computarizada de alta resolución sin necesidad de biopsia pulmonar.

En caso de una enfermedad pulmonar intersticial diferente de éstas, el diagnóstico puede hacerse por tomografía computarizada de alta resolución, La biopsia pulmonar es necesaria para establecer el tipo específico de enfermedad pulmonar intersticial y así iniciar el tratamiento adecuado.

No se encontraron en los estudios incluidos datos sobre el costo de los estudios, el tiempo para realizarlos y la cantidad específica de radiación para cada estudio, por lo que

agrego datos sobre los estudios que se realizan en el Instituto Nacional de Pediatría son: radiografía de tórax tomografía pulmonar de alta resolución

El tiempo que se requiere para realizar una radiografía de tórax es menor de 1 hora, a diferencia de la tomografía pulmonar de alta resolución que tiene un promedio de realización de 8 días debido a que es un procedimiento que requiere cita.

La cantidad de radiación medida por kilovoltaje y amperaje que indica la energía que necesita el equipo para emitir la radiación es para la radiografía de tórax 100kv y 4mA. Para la tomografía pulmonar de alta resolución se necesitan 120 kv y 100 mA por segundo, el tiempo de exposición al estudio tomográfico varía entre 10 y 15 segundos.

El efecto biológico de la radiación se mide en milisieverts, que mide el peligro biológico de la radiación, con la radiografía de tórax el cuerpo se expone a 0.02 mSv en tanto que la tomografía pulmonar de alta resolución el cuerpo se expone a 10-30 mSv, la cantidad de radiación que recibiría una persona en 10 años de exposición a la radiación natural, la exposición de más de 100msv es el menor nivel a partir del cual incrementa el riesgo de cáncer.

Podemos observar que no la variabilidad en costos, tiempo y radiación no es más importante que la utilidad diagnóstica.

Lo anterior apoya la realización de tomografía pulmonar de alta resolución en el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en recién nacidos y lactantes. Las enfermedades intersticiales con patrones específicos en la tomografía evitarán la realización de biopsia pulmonar y en caso de diagnosticar enfermedad pulmonar intersticial inespecífica, deberá realizarse una biopsia pulmonar para clasificar el tipo de enfermedad pulmonar intersticial.

Se necesitan más estudios de prueba diagnóstica que incluya un grupo de pacientes más grande para poder separar las enfermedades pulmonares intersticiales y así conocer los parámetros de utilidad diagnóstica de cada enfermedad y su patrón tomográfico característico.