



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS  
EN MENORES DE 2 AÑOS CON ENFERMEDAD INTERSTICIAL, EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS

PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER TITULO DE SUBESPECIALIDAD  
DE NEUMOLOGÍA PEDIATRIA.

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y TESISISTA:

DRA. MARIA JOSE PECERO HIDALGO.

TUTOR E INVESTIGADOR COLABORADOR

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2018



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.

TÍTULO DE TESIS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS  
EN MENORES DE 2 AÑOS CON ENFERMEDAD INTERSTICIAL, EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT  
TUTOR DE TESIS

**CARACTERISTICAS, CLINICAS, RADIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS EN MENORES DE 2 AÑOS CON ENFERMEDAD INTERSTICIAL, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS.**

**AUTORES: TESISISTA:** DRA. MARIA JOSE PECERO HIDALGO. **TUTOR:** DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT.

**INTRODUCCION:** El diagnóstico de las afecciones intersticiales, ha sido un reto para el clínico, por las similares manifestaciones clínicas, y las múltiples etiologías, lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes.

**JUSTIFICACION:** Al momento no contamos con algún estudio en el servicio, en el cual se mencione cuáles son los principales diagnósticos etiológicos de la afección intersticial en éste grupo etario.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** La afección intersticial en los pacientes menores de 2 años, representa un reto para el neumólogo pediatra dada las diversas clasificaciones encontradas en la literatura por lo que con el presente estudio se podrá tener las principales causas de afección intersticial en este grupo etario.

**OBJETIVOS:**

**GENERAL.** Describir los diagnósticos etiológicos de los casos reportados con enfermedad pulmonar intersticial en pacientes menores de 2 años del Instituto Nacional de Pediatría.

**SECUNDARIOS.** Describir la clínica de los pacientes menores de 2 con afección intersticial. Describir hallazgos radiológicos, de los pacientes menores de 2 con afección intersticial. Describir hallazgos anatomo - patológicos de las biopsias de los pacientes menores de 2 con afección intersticial. Facilitar la oportuna referencia especializada para el diagnóstico y el tratamiento.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Niños menores de 2 años que acudan al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Junio 2012 a Junio 2017, con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Niños mayores de 2 años que acudan al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Junio 2012 a Junio 2017, con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.** Pacientes que no se concluya diagnostico de Enfermedad Intersticial.

**METODOLOGÍA:** Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, en donde se han seleccionado los casos de pacientes pediátricos con diagnósticos de Enfermedad Pulmonar Intersticial, en donde se revisará cuadros clínicos, hallazgos de imagen, y reportes de anatomo-patológicos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido de junio 2012 a junio del 2017.

CONTENIDO.

TITULO.....	5
AUTORES.....	5
MARCO TEORICO	
- Definición .....	5
- Epidemiología .....	5
- Historia .....	6
- Etiología .....	7
- Cuadro Clínico .....	8
- Patogenesis.....	8 - 18
- Clasificación .....	19 - 21
- Diagnostico .....	21 - 24
- Tratamiento .....	24 - 26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
JUSTIFICACION.....	27
OBJETIVOS.....	27
CRITERIOS DE INCLUSION .....	27
CRITERIOS DE EXCLUSION .....	27
METODOLOGIA .....	28
VARIABLES .....	28 - 29
ANALISIS ESTADISTICO .....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION .....	30 - 31
CONCLUSIONES .....	31 - 32
ANEXO .....	33 – 37
BIBLIOGRAFIA .....	37 - 39

**CARACTERÍSTICAS, CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y ANATOMOPATOLOGICAS EN MENORES DE 2 AÑOS CON ENFERMEDAD INTERSTICIAL, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS.**

**AUTORES: TESISISTA:** DRA. MARIA JOSE PECERO HIDALGO. **TUTOR:** DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT.

ANTECEDENTES

DEFINICION

El espectro de la enfermedad pulmonar intersticial infantil (chILD) incluye un grupo de diversas y raras enfermedades pediátricas caracterizadas clínicamente por anomalías pulmonares parenquimatosas difusas que dan lugar a un intercambio de gases desordenado (1). Sin embargo, el término "intersticial" es engañoso, ya que la mayoría de estas condiciones están asociadas con anomalías que no se limitan al intersticio pulmonar sino que se extienden a los compartimentos alveolar y de las vías respiratorias.(2)

Comprenden más de 200 entidades de enfermedades diferentes. Debido a la similitud de los síntomas a menudo es difícil diferenciar estos pacientes raros de los niños con enfermedades respiratorias más comunes. La presentación clínica de la enfermedad puede ser más borrosa por infecciones recurrentes o alergias. Por lo tanto, puede ser fácilmente subdiagnosticada. Sin embargo, la clasificación correcta de todos los pacientes es indispensable para el tratamiento adecuado, para una mejor comprensión de la fisiopatología subyacente, para la identificación de biomarcadores. (3)

EPIDEMIOLOGIA.

La Enfermedad Pulmonar Intersticial, es un diagnóstico raro, para el cual la definición y la clasificación han cambiado significativamente en la última década. Los estudios han estimado una prevalencia de 3,6 casos por millón en el Reino Unido e Irlanda y 1,32 casos por millón en Alemania. En Francia, a partir de 2006,

se creó un Centro Nacional de Referencia de Enfermedades Respiratorias Raras (RespiRare) para centralizar la recolección de datos, y se identificaron más de 200 casos de Enfermedad Intersticial Pulmonar a lo largo de 3 años, aunque no se pudo establecer un diagnóstico específico de Casos (4). Los estudios basados en otros hospitales, estiman que entre 1,3 y 5,2 nuevos casos nuevos se presentan a los hospitales pediátricos o de referencia cada año. Con una prevalencia estimada de 0,36 / 100000 en comparación con 60-80 / 100000 en adultos. (1)

Estudios retrospectivos en América del Norte sugieren que el aumento de la conciencia del clínico sobre la enfermedad intersticial en la infancia y el uso mejorado de herramientas diagnósticas ha dado como resultado una mayor valoración del caso, pero la prevalencia de estos trastornos aún puede estar infravalorada (4).

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 dos años (6).

## HISTORIA.

La primera descripción de la neumonía intersticial fue hecha en el año de 1935, por Louis Hamman y Rich Arnold, quienes describen 4 casos de neumonitis intersticial aguda, posteriormente recibe el nombre de Síndrome de Hamman-Rich (7).

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 (8).

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

#### ETIOLOGIA.

La enfermedad pulmonar intersticial es hereditaria en el 10 -16% de los casos. 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. (9).

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 (10).

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 la progresión de la Fibrosis Pulmonar Intersticial (11).

## CUADRO CLÍNICO.

Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser sutiles y poco específicas.

La clínica puede variar desde un paciente completamente asintomático con radiografía compatible con el proceso hasta la más característica de tos de comienzo insidioso, disnea, taquipnea e intolerancia al ejercicio. Algunos niños con síntomas característicos de enfermedad pulmonar intersticial pueden tener inicialmente radiografías normales.

La disnea suele ser el síntoma respiratorio más frecuente. En los lactantes podemos encontrar dificultad respiratoria con la alimentación y en los niños mayores intolerancia al ejercicio. La tos es improductiva y no suele impedir el sueño. En ocasiones se acompaña de dolor torácico. Durante la evolución la disnea aparece también durante el reposo y finalmente hay ortopnea. El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, la taquipnea es uno de los signos más llamativos, en ocasiones con tiraje intercostal o subcostal leves.

En la exploración física lo más llamativo es una auscultación pulmonar con estertores secos de timbre bajo y discontinuos que dan la impresión del despegamiento del Velcro (12).

## PATOGENESIS.

### Interferencia epitelial-mesenquimal como vía patogénica

Durante mucho tiempo, la visión aceptada ha enfatizado el papel clave de una alveolitis persistente que daña el pulmón y modula la fibrogenesis, independientemente de los agentes iniciadores [13]. Se pensó que el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica perpetuaba el reclutamiento de células inflamatorias e inmunorreguladoras en el intersticio, las paredes alveolares y los tejidos peri-alveolares, llevando progresivamente a una pared alveolar engrosada con fibrosis extensa y pérdida de la función de intercambio gaseoso alveolar.

Sin embargo, el análisis de los casos mejor definidos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes adultos ha revelado que la inflamación prominente estaba principalmente presente en una etapa temprana y se documentó principalmente en situaciones patológicas que a menudo no progresan a la fibrosis en etapa final, como la hipersensibilidad neumonitis. Por el contrario, en las enfermedades con un patrón fibrótico extenso, el componente inflamatorio era usualmente leve. Los informes de varios estudios han demostrado que las mediciones clínicas La inflamación no se correlaciona con la enfermedad etapa y el resultado [13].

Además, si el ILD es principalmente una enfermedad de un proceso inflamatorio excesivo con posterior remodelación del pulmón por fibrosis, la eficacia de la terapia antiinflamatoria debe estar bien establecida por ahora. Sin embargo, en muchos casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes adultos, los glucocorticosteroides no han mejorado el resultado de la enfermedad, incluso cuando se administran en dosis altas y en combinación con potentes fármacos inmunosupresores. Algunos efectos beneficiosos sólo se informó si el tratamiento con glucocorticosteroides se inició en una fase temprana durante la fase inflamatoria [6].

Además, no se encontró que la sobreexpresión de mediadores proinflamatorios, como la interleuquina (IL) -8, en pulmón de roedor, estuviera asociada con fibrosis crónica progresiva marcada. Esto no significa que la inflamación con alveolitis no esté presente en una etapa temprana de la enfermedad. De hecho, después de cualquier forma de lesión, se inicia una respuesta inflamatoria que estimula la proliferación de células mesenquimales y epiteliales y la producción de matriz [13].

Esta respuesta suele ser seguida por apoptosis de células de reparación y movilización de matriz con fibrosis para asegurar una curación adecuada. En la situación de enfermedad pulmonar intersticial, el proceso patológico no parece estar vinculado a una respuesta inflamatoria crónica y en curso, sino más bien a una producción de matriz continua con una movilización reducida de la matriz ya

una apoptosis alterada de las células alveolares [13]. En consecuencia, ha surgido progresivamente evidencia de que la inflamación puede no ser el factor prominente para el desarrollo de la respuesta fibrótica (13).

Recientemente, mucho interés se ha centrado en la lesión de la superficie alveolar con la disrupción marcada en la integridad del epitelio durante el curso de la enfermedad [13].

La enfermedad pulmonar intersticial se desarrolla después del daño epitelial; Esto induce la acumulación y activación de células inmuno-inflamatorias, con posterior migración y proliferación de fibroblastos y deposición de matriz extracelular. Progresivamente, los focos de fibroblastos / miofibroblastos dentro del intersticio alveolar pueden ser individualizados en biopsias de tejido pulmonar de pacientes. Se piensa que este patrón patológico es el resultado de una reparación anormal del pulmón. Bajo condiciones fisiológicas, el epitelio alveolar responde a la lesión mediante un proceso adecuado de cicatrización de heridas para restaurar la integridad de la superficie pulmonar.

Un paso clave en este proceso es la capacidad de células epiteliales tipo 2 alveolares para iniciar la re-epitelización rápidamente. De hecho, estas células representan las células madre del epitelio alveolar debido a su capacidad para proliferar y someterse a transición a las células de tipo 1 diferenciadas terminalmente. En situaciones de daño extenso a la superficie pulmonar, habrá un retraso en la iniciación y la progresión del proceso de re-epitelización [13].

En consecuencia, la denudación prolongada de la membrana basal puede contribuir a alteraciones de las interacciones y la diafonía entre las células epiteliales alveolares y las células mesenquimales, lo que resulta en profundas modificaciones de las funciones celulares con una producción desequilibrada de mediadores polipéptidos, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, oxidantes y proteasas [13].

La población local de fibroblastos y miofibroblastos puede aumentar progresivamente debido a la estimulación de la proliferación por factores mitogénicos locales y la reducción de la apoptosis. Esto puede conducir a una remodelación progresiva del tejido aberrante por desorganización de la deposición de componentes de la matriz extracelular, incluyendo colágeno fibrilar, fibras elásticas, fibronectina y proteoglicanos. Además, la arquitectura pulmonar anormal observada en la fibrosis pulmonar parece estar asociada con la formación de nuevos vasos sanguíneos. Este proceso requiere la secreción de moléculas angiogénicas para promover la migración de células endoteliales y la neovascularización (13).

#### Principales actores celulares

La característica distintiva en un pulmón fibrótico, es decir, una marcada alteración del epitelio alveolar, probablemente se debe a un proceso de reparación epitelial disfuncional que implica una diferenciación alterada que conduce a cambios en el fenotipo y una respuesta proliferativa anormal. Esto contribuye a la falta de reemplazo de células dañadas de tipo 1 ya las anomalías en la producción de surfactante pulmonar con colapso alveolar. Informes recientes sugieren la posibilidad de que las células epiteliales, cuando se separa de su membrana basal, puede entrar en la transición epitelio-mesenquimal con la aparición de células epiteliales alveolares reactivas y alargadas [13].

La presencia de áreas epiteliales hiperplásicas en el pulmón fibrótico junto con áreas de pérdida de células epiteliales es el resultado de una respuesta proliferativa inadecuada. Las razones para la pérdida de células epiteliales y reepitelización inadecuada siguen siendo poco claras. Recientemente, mucho interés se ha centrado en la apoptosis de células epiteliales y la eliminación de células [13].

Una característica común de las células sometidas a apoptosis es la expresión en la superficie celular de fosfatidilserina, una molécula normalmente presente en la parte interna de la membrana plasmática. El reconocimiento de la fosfatidilserina por receptores específicos en las células vecinas se asocia con la producción de varias moléculas anti-inflamatorias, incluido el factor de crecimiento transformante (TGF) - $\beta$  [13].

Se cree que el TGF- $\beta$  juega un papel importante al permitir que las células apoptóticas se eliminen con una reacción local mínima. En situaciones normales, la disminución progresiva de las células apoptóticas resulta en una disminución del suministro de TGF- $\beta$ . Se ha demostrado que el TGF- $\beta$  está sobreexpresado en trastornos pulmonares fibróticos. Una explicación de la producción aumentada documentada de TGF- $\beta$  implica la regulación positiva de los receptores de fosfatidilserina a través de un equilibrio alterado de la liberación de proteasas y anti-proteasas. Una consecuencia sería la perpetuación de un círculo vicioso con TGF- $\beta$  promoción de la apoptosis de células epiteliales, que a su vez aumenta la producción local de TGF- $\beta$ . Eventos en sentido descendente ligadas a la regulación positiva de TGF- $\beta$  incluyen modificaciones en la expresión de diversos componentes de la maquinaria del ciclo celular, principalmente el sistema de quinasas dependientes de ciclina (CDK) que juega un papel esencial para asegurar una progresión adecuada del ciclo celular. Recientemente, mucho trabajo se ha centrado en la proteína p21cip1, un miembro de la familia de inhibidores de CDK. Esta proteína promueve la detención del ciclo celular a la apoptosis en casos de daño al ADN celular. Curiosamente, la regulación positiva de p21cip1 ha sido reportada en los tejidos pulmonares de pacientes con fibrosis pulmonar, principalmente en células epiteliales alveolares hiperplásicas. Esta mayor expresión de p21cip1 puede favorecer el proceso de apoptosis de células epiteliales [13].

Otro factor celular importante en el proceso de re-epitelización alterada es el

fibroblasto [13]. Los análisis histopatológicos de los pulmones fibróticos han documentado repetidamente la presencia de focos fibroblásticos / miofibroblásticos. En respuesta a la lesión, las células epiteliales alveolares y las células inflamatorias liberan y activan una serie de citoquinas y factores de crecimiento implicados en la migración de fibroblastos, la proliferación y el cambio a miofibroblastos, llevando a la acumulación y remodelación de la matriz extracelular. Estos factores incluyen TGF- $\beta$ , factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento de hepatocitos y citoquinas proinflamatorias, tal como factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ .

Es probable que la formación de miofibroblastos se deba a una serie de eventos, con transformación progresiva de fibroblastos: inicialmente un fenotipo migratorio, luego un fenotipo proliferativo y, finalmente, un fenotipo profibrotico contráctil de miofibroblastos. Los miofibroblastos ciertamente participan en la remodelación del proceso fibrótico a través de varios mecanismos, que incluyen la producción de metaloproteinasas de matriz. La desaparición de los miofibroblastos representa la progresión hacia la resolución del proceso patológico y la posterior cicatrización.

La aparición de los fenotipos de fibroblastos está regulada por una variedad de factores. Entre ellos está TGF- $\beta$  con su capacidad para promover la supervivencia y persistencia de miofibroblastos. Curiosamente, una paradoja de la fibrosis es que el proceso de reparación alterada se asocia con disminución de la apoptosis en los miofibroblastos y el aumento de la apoptosis en las células epiteliales. Las nuevas ideas sobre los mecanismos de aparición de miofibroblastos incluyen la relación entre la pérdida de expresión de la telomerasa y la inducción de una expresión de actina de músculo liso en la transición al fenotipo de miofibroblastos. Un desarrollo reciente también cuestiona el origen de las células en los focos fibróticos.

Durante mucho tiempo, se ha afirmado que los fibroblastos derivan de fibroblastos pulmonares residentes preexistentes bajo la influencia de mediadores producidos por células locales. Ahora hay informes que sugieren que los miofibroblastos pueden ser derivados de no residentes, las células circulantes llamadas fibrocitos [13].

Estos fibrocitos pueden ser reclutados al pulmón en casos de trastornos fibróticos y pueden diferenciarse en varios fenotipos de fibroblastos. Además, datos recientes apoyan la hipótesis de que las células epiteliales alveolares pueden servir como una fuente de miofibroblastos a través de la transición epitelio-mesenquimal. Esto no se limita al pulmón. De hecho, los estudios de fibrosis renal sugieren que un tercio de los fibroblastos en los sitios de lesión se derivan de las células epiteliales [13].

Factores moleculares clave que influyen en el proceso de reparación alveolar  
Una cascada de mediadores producidos localmente por células epiteliales, mesenquimales e inflamatorias desempeña un papel crítico en la progresión de los cambios fibróticos.

Entre ellos están el TNF- $\alpha$  y el T-helper cell (Th) tipo 2 citoquinas [13]. La respuesta inflamatoria documentada en pacientes con fibrosis pulmonar se ha informado a asemejarse a una respuesta inmune Th2 con eosinófilos y el aumento de los niveles de citoquinas Th2 [13]. Estos datos clínicos son sostenidos por estudios experimentales que indican que cuando los ratones están expuestos a diversos tipos de lesión pulmonar, la progresión hacia el desarrollo de fibrosis pulmonar se observa principalmente en animales con una respuesta Th2 predominante. Mientras que los mecanismos que conducen al cambio en la respuesta inmune adquirida a un fenotipo de citoquina caracterizado por una alta producción de IL-4 y -13 permanecen poco claros, la influencia de la respuesta Th2 en el proceso fibrótico está empezando a ser clara.

Se ha informado que los ratones que sobreexpresan IL-13 desarrollan inflamación eosinofílica y fibrosis de las vías respiratorias epiteliales [8, 9]. Además, la IL-13 puede activar fibroblastos dando como resultado una producción elevada de colágeno, muy probablemente a través de una expresión aumentada de la cascada de TGF- $\beta$ . En consecuencia, la orientación de las citocinas Th2 sin duda debe ser considerado como un enfoque anti-fibrotic. El uso de inmunomoduladores, tales como interferón (IFN)  $\gamma$ , puede representar una estrategia terapéutica para cambiar la respuesta inflamatoria a un fenotipo más similar a Th1

Una citocina multifuncional importante que actúa en diversas etapas de la enfermedad es TGF- $\beta$ . Las isoformas de TGF- $\beta$  regulan diversas funciones celulares, incluyendo proliferación celular, diferenciación celular, apoptosis, adhesión / motilidad celular y producción de matriz. Estudios in vivo han demostrado aumento de TGF- $\beta$  expresión génica y la secreción de proteínas en el pulmón de animales y seres humanos con enfermedad fibrótica [13].

El hecho de que la fibrosis patológica esté mediada por el TGF- $\beta$  está respaldado por varios hallazgos, como los siguientes: 1) el daño tisular aumenta la producción de TGF- $\beta$  antes de la producción de la matriz extracelular aumenta; 2) TGF $\beta$  es un potente estimulador de la producción y deposición de matriz extracelular; 3) TGF- $\beta$  induce fibrosis independientemente del daño tisular; Y 4) inhibidores de la unión al receptor de TGF- $\beta$  reducen o eliminan la fibrosis. Además, se demostró que la sobreexpresión del TGF- $\beta$  activo en el pulmón de rata produce fibrosis intersticial severa y aparición de células con el fenotipo de miofibroblastos. Recientemente, se ha informado de que la exposición de las células epiteliales alveolares a TGF- $\beta$  resultó en un aumento de la expresión de marcadores mesenquimales, incluyendo  $\alpha$ -actina del músculo liso, colágeno tipo 1 y vimentina, y disminución de la expresión de marcadores epiteliales [13]. Este efecto se produjo a través de la fosforilación de Smad2 y se inhibió por Smad2 silenciamiento de genes [13].

## Patogenia de la enfermedad pulmonar intersticial en el contexto del crecimiento pulmonar

La frecuencia del ILD y otros trastornos fibróticos es mucho menor en los niños que en los adultos. Ciertamente, algunas situaciones clínicas tienen características únicas para los niños, pero muchas de estas enfermedades se superponen a sus homólogos adultos, con el principal evento de lesión y daño del epitelio alveolar. Sin embargo, el resultado global y el pronóstico de las enfermedades en los niños se cree que son menos graves que en pacientes adultos, y el ILD pediátrico es más sensible a las estrategias terapéuticas que el adulto ILD [4]. Estas diferencias pueden ser explicadas por los tipos de lesiones iniciales, que pueden no ser similares, debido a cambios en el ambiente del huésped. Otra explicación es la modificación del proceso de curación de heridas con la edad [13].

El proceso de curación implica la regulación coordinada de la proliferación y migración celular y la remodelación tisular, predominantemente por factores de crecimiento de polipéptidos. La disminución de la cicatrización de heridas que se produce en los ancianos puede estar relacionada con cambios en la actividad de estos diversos factores reguladores. En un estudio reciente sobre el papel del envejecimiento en el desarrollo de la fibrosis cardíaca en el conejo, se observaron diferencias en la cascada de eventos que condujeron al remodelado miocárdico, principalmente la presencia de más miofibroblastos sintetizando colágeno y la expresión de altos niveles de TGF- $\beta$  en los animales de edad [28]. Un estudio de la cicatrización de heridas de piel en ratones jóvenes y envejecidos también mostró cambios dependientes de la edad. La expresión de todos los factores de crecimiento de fibroblastos se redujo en ratones envejecidos, incluso en la piel sana [29]. Además, la regulación post-herida de expresión de estos factores y de TGF- $\beta$  fue menos pronunciada y más lenta que en los ratones jóvenes [30]. Estos hallazgos están de acuerdo con los datos observados en el músculo que indicaron alteraciones significativas en la producción de TGF- $\beta$  con la edad.

De hecho, las células musculares de animales más antiguos mostraron alteraciones importantes en los niveles de expresión de muchos genes, ya sea directa o indirectamente involucrados con TGF- $\beta$  vías de señalización. En la ILD, un paso esencial para la restauración de la integridad alveolar es la rápida reepitelización de la superficie alterada, principalmente a través de procesos de proliferación epitelial y migración, como se ha discutido anteriormente. Estos factores dependen de una disponibilidad equilibrada de factores de crecimiento, siendo TGF- $\beta$  un componente importante de este equilibrio.

En pacientes jóvenes, se puede sugerir que la producción programada de factores mitogénicos, junto con una regulación más adaptada de la expresión de TGF- $\beta$ , puede favorecer el proceso de reepitelización y puede ayudar a contrarrestar la secreción alterada de mediadores implicados en la migración y Proliferación de fibroblastos, así como en la diferenciación en miofibroblastos

### Factores genéticos

Los estudios epidemiológicos han confirmado la aparición de casos familiares, con una prevalencia estimada entre 1,3-5,9 por millón [13]. La forma familiar de enfermedad pulmonar intersticial probablemente se transmite como un rasgo autosómico dominante con penetración reducida. Entre los recientes hallazgos genéticos ha sido la identificación de mutaciones causales en los genes de la proteína surfactante (SP), principalmente en SP-B y -C genes [13]. SP-B y SP-C son proteínas hidrófobas que interactúan con los lípidos tensioactivos para facilitar la adsorción a la interfase aire-líquido. Los defectos en SP-B, cuando homocigóticos para la mutación más común (121ins2) son altamente letales en los primeros meses de vida. Los pacientes notificados con deficiencia parcial de SP-B presentaban mutaciones que conducían a la producción de pequeñas cantidades de SP-B o a pro-SP-B, que no se procesó posteriormente para madurar SP-B [34]. En estas diversas condiciones, el resultado depende de la cantidad de SP-B producida, como se cree a partir de modelos animales que se requiere un nivel crítico de SP-B para la función pulmonar fisiológica. Para SP-C, se han descrito

varias mutaciones, siendo la primera una sustitución de guanina (G) a adenina (A) en la primera base del intrón 4 (IVS4 + 1G.A), provocando la omisión del exón 4 con la delección de 37 aminoácidos. La expresión anormal de SP-C se asocia con fenotipos variables. Los pacientes con SP-C mutaciones pueden presentar con manifestaciones graves temprano en la vida o pueden desarrollar síntomas en la edad adulta [33]. Recientemente, se han descrito mutaciones en otros genes implicados en el metabolismo del tensioactivo. Entre ellas se encuentran las mutaciones ABCA3 gen [13].

ABCA3 es un miembro de la familia de proteínas de casete de unión de ATP. Está altamente expresado en las células epiteliales alveolares en la membrana limitante de los cuerpos lamelares, y puede desempeñar un papel en la homeostasis lipídica de los cuerpos lamelares. Los fenotipos de ABCA3 necesitan una evaluación adicional.

En la mayoría de los casos de enfermedad pulmonar intersticial, no se puede documentar ningún antecedente familiar. En estas situaciones, es probable que múltiples factores genéticos contribuyan a un modesto efecto sobre la predisposición a la enfermedad, en combinación con el medio ambiente apropiado. Recientemente, varios estudios de asociación caso-control han sido reportados [13].

Aunque se pueden proponer muchos genes candidatos, sólo se han evaluado números limitados y se han confirmado asociaciones. Entre ellos están los polimorfismos en TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-1 cluster, genes relacionados con quimioquinas, gen de la enzima convertidora de angiotensina y gen IFN- $\gamma$ . Estos informes son de adultos estudios [13]. Actualmente no hay información disponible en la población pediátrica.

## CLASIFICACION

Recientemente se han añadido nuevos códigos apropiados para varios trastornos de la infancia en la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión. Además, la Cooperativa de Investigación ChILD multiinstitucional ha desarrollado recientemente un sistema de clasificación específicamente para niños pequeños, a pesar de algunas limitaciones conceptuales y prácticas (por ejemplo, se centra en los niños pequeños que se sometieron a biopsia pulmonar diagnóstica, proporcionando así poca orientación en casos sin una biopsia confirmatoria de pulmón, y no aborda adecuadamente aquellos casos que muestran características de entidad > 1), este sistema de clasificación agrupa trastornos con características clínicas y / o patológicas similares, y proporciona terminología de consenso, criterios diagnósticos y un marco útil para abordar la enfermedad intersticial pulmonar, particularmente las entidades únicas de niños pequeños (TABLA 1). El esquema, también es aplicable a pacientes del grupo de 2 a 18 años, aunque se deben incluir entidades adicionales, tales como trastornos linfoproliferativos, neumonitis de hipersensibilidad o síndromes de hemorragia pulmonar (2).

Tabla 1. Clasificación propuesta para enfermedad pulmonar intersticial en lactantes menores de 2 años(14)

### **I. Desordenes más prevalentes en lactantes**

#### A. Desórdenes difusos del desarrollo

1. Displasia acinar
2. Displasia alveolar congénita
3. Displasia alvéolocapilar con malrotación de venas

#### B. Trastornos del crecimiento

1. Hipoplasia pulmonar
2. Enfermedad pulmonar neonatal crónica
  - a) Displasia broncopulmonar
  - b) Enfermedad pulmonar crónica adquirida en RN de término
3. Cambios pulmonares estructurales con cromosopatías

a) Trisomía 21

b) Otras

4. Asociados con cardiopatías congénitas, sin cromosomopatías.

C. Condiciones específicas de etiología no definida

1. Glicogenosis pulmonar intersticial

2. Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

D. Deficiencia del surfactante por mutaciones y desórdenes relacionados

1. Deficiencia de proteína B- PAP y variantes del patrón histológico predominante

2. Deficiencia de proteína C-NCI predominante patrón histológico; NID y NII

3. Deficiencia proteína ABCA3-PAP y variantes del patrón histológico predominante; también NCI, NII

4. Otras con histología de disfunción del surfactante, sin causa genética aún reconocida

5. Deficiencia TTF1

**II. Desórdenes no específicos de la infancia**

A. Desórdenes en huésped normal

1. Infecciones y procesos post infecciosos (Bronquiolitis obliterante por ADV)

2. Desórdenes por agentes ambientales: neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de tóxicos

3. Síndromes aspirativos

4. Neumonía eosinofílica, HPI

B. Desórdenes relacionados con procesos sistémicos

1. Desórdenes inmunes: colágenovasculares con capilaritis, autoinmune

2. Enfermedades de depósito

3. Sarcoidosis

4. Histiocitosis de Langerhans

5. Infiltrados malignos

C. Desórdenes en huésped inmunocomprometido

1. Infección oportunista

2. Desórdenes relacionados a intervenciones terapéuticas (drogas, radiaciones)
3. Desórdenes relacionados a trasplantes y síndromes de rechazo
4. Daño alveolar difuso de etiología desconocida

D. Desórdenes que simulan enfermedad intersticial

1. Vasculopatía hipertensiva arterial
2. Vasculopatía congestiva, incluye enfermedad venooclusiva
3. Desórdenes linfáticos
4. Cardiopatía congestiva

III. No clasificados- incluye pobre rendimiento de la biopsia, enfermedades en estadios terminales

PAP: proteinosis alveolar pulmonar; NID: neumonitis intersticial descamativa; NII: neumonitis intersticial inespecífica; ADV: adenovirus; BO: bronquiolitis obliterante; HPI: hemosiderosis pulmonar idiopática; NIL: neumonitis intersticial linfoide; NCN: neumonitis intersticial crónica.

## DIAGNOSTICO

El paso de diagnóstico primario es identificar a los niños que requieren más investigación, para tal fin, deben excluirse las causas más comunes de enfermedad pulmonar difusa (p. Ej., Fibrosis quística, inmunodeficiencia o cardiopatía congénita) que compartan una presentación común con síntomas respiratorios crónicos (p. Ej., Taquipnea, tos e hipoxemia) e infiltrados radiográficos difusos. Una vez que se han excluido los trastornos mayores no infantiles, el término "Enfermedad Pulmonar Intersticial" se utiliza para referirse a niños que cumplen al menos 3 de los 4 criterios siguientes:

- 1) Síntomas respiratorios (tos, respiración rápida o intolerancia al ejercicio).
- 2) Signos (taquipnea de reposo, sonidos adventicios, retracciones, fracaso en el desarrollo o insuficiencia respiratoria).
- 3) Hipoxemia.
- 4) Anomalías difusas apropiadas en la imagen del tórax.

Un enfoque sistemático a los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial es crucial para establecer el diagnóstico. El contexto clínico puede proporcionar valiosas pistas diagnósticas diferenciales. Por ejemplo, los neonatos que presentan agudamente con dificultad respiratoria e hipoxemia son más propensos a tener trastornos pulmonares de desarrollo, mientras que una historia familiar de hermanos con afecciones pulmonares similares puede sugerir una enfermedad pulmonar genética o familiar, como los errores innatos de metabolismo del surfactante. Sin embargo, se requieren pruebas diagnósticas adicionales; El ritmo de las pruebas depende de la situación clínica: en un niño enfermo, se puede realizar una biopsia pulmonar con urgencia, pero si el niño está estable, puede ser apropiado esperar los resultados de las pruebas genéticas. Es importante planificar las investigaciones para minimizar el número de anestésicos generales para el niño; Por ejemplo, a menos que sea probable que la broncoscopia sea diagnóstica y evite la necesidad de una biopsia pulmonar, el procedimiento probablemente debería combinarse mejor con biopsia pulmonar bajo el mismo anestésico (2).

#### Pruebas de función pulmonar

La mayoría de la experiencia es en niños mayores, mientras que los datos en bebés son limitados. El mayor conjunto de datos se encuentra en la hiperplasia neuroendocrina de la infancia, que se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo e hiperinflación. En la edad escolar, las pruebas de función pulmonar típicamente muestran un defecto ventilatorio restrictivo con capacidad pulmonar total reducida, Volumen espiratorio en 1 segundo con un volumen espiratorio forzado normal o elevado en 1 segundo / tasa de capacidad vital forzada. Volumen residual elevado El volumen residual / la relación de la capacidad pulmonar total sugiere la captura de aire (5).

## Imágenes

La tomografía computarizada de tórax, en comparación con las radiografías de tórax simples, proporciona información más precisa sobre la extensión y la distribución de las anomalías parenquimatosas.

Se utiliza para confirmar que la enfermedad pulmonar intersticial es de hecho el problema subyacente y para guiar el sitio de una biopsia; Además, a veces se puede utilizar para realizar diagnósticos específicos.

Los patrones radiográficos más comunes son la opacidad del vidrio despolido, la hiperlucencia, la consolidación, el engrosamiento septal, los quistes pulmonares y los nódulos. En algunos casos, los hallazgos de la TC son altamente sugestivos o incluso característicos, evitando la necesidad de procedimientos invasivos.

La TC también puede proporcionar información pronóstica (2).

## Lavado broncoalveolar

La indicación más común para el lavado broncoalveolar pediátrico es la detección de infección tanto en huéspedes inmunocomprometidos como inmunocompetentes. Ocasionalmente, este procedimiento también puede proporcionar información útil en niños con sospecha de otras enfermedades pulmonares de la infancia, por ejemplo, en el contexto clínico apropiado, el lavado broncoalveolar ayuda a identificar la hemorragia alveolar difusa o la aspiración por la presencia de macrófagos cargados de hemosiderina o cargadas de lípidos, respectivamente. Otros patrones de celularidad del lavado broncoalveolar (por ejemplo, linfocitosis o eosinofilia) son menos indicativos de condiciones específicas (5)

## Prueba genética

Si es positiva, las pruebas genéticas pueden permitir el diagnóstico de trastornos conocidos de un solo gen. Sin embargo, en la actualidad, se ha identificado una causa genética para sólo una minoría de enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo, mutaciones en los genes de la proteína surfactante B [SPB] y SP-C, el gen que codifica la proteína de procesamiento de surfactante ABCA3 y el factor de transcripción tiroidea 1 [TTF]). Además, como los resultados de las pruebas genéticas pueden no estar disponibles durante varias semanas, una biopsia pulmonar puede ser necesaria para establecer un diagnóstico seguro en casos graves o progresivos (2).

## Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar sigue siendo el estándar de oro para el niño si las pruebas menos invasivas no han logrado un diagnóstico.

La biopsia pulmonar abierta y la videotoracosopia son las formas más confiables para obtener el tejido adecuado para el diagnóstico. Cualquiera que sea la técnica utilizada, el procesamiento de biopsias de pulmón es esencial para asegurar un rendimiento diagnóstico óptimo.

Igualmente importante es que estas biopsias son interpretadas por un patólogo con experiencia en la enfermedad pulmonar pediátrica (2).

## TRATAMIENTO.

La mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial requieren tratamiento de algún tipo.

La administración generalmente es de apoyo, incluyendo oxígeno suplementario para hipoxemia crónica, nutrición adecuada, inmunización adecuada, evitación de contaminantes ambientales y tratamiento de infecciones intercurrentes.

Los tratamientos adicionales pueden dividirse en terapias específicas (por ejemplo, etanercept para sarcoidosis, factor de estimulación de colonias de granulocitococos de inhalación para la proteinosis alveolar pulmonar debido a autoanticuerpos circulantes de factor estimulante de colon de antígeno-granulocito-macrófago) y tratamiento farmacológico inespecífico, que se basa en series de pequeños casos y evidencia de baja calidad con las decisiones de tratamiento que se toman en cada caso.

En la actualidad no hay ensayos controlados aleatorios de ningún tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial. Esteroides sistémicos y Hidroxicloroquina siguen siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes, basándose en la suposición de que la supresión de la inflamación puede prevenir la evolución de la fibrosis (5).

#### Esteroides sistémicos

Los esteroides se pueden administrar por vía oral o intravenosa dependiendo de la gravedad de la enfermedad. La prednisolona oral se administra generalmente a una dosis de 1 a 2 mg / kg por día, mientras que la metilprednisolona se administra generalmente a una dosis de 10 a 30 mg / kg por día durante tres días, seguidos por pulsos mensuales durante un mínimo de 3 ciclos. La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta clínica, y deben sopesarse frente a la morbilidad del tratamiento con esteroides (2).

#### Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina es un agente antimalárico con una serie de efectos inmunológicos que pueden ser beneficiosos en niños. Se recomienda un examen oftalmológico al inicio del tratamiento debido al riesgo conocido de toxicidad ocular. Se han utilizado varios otros tratamientos en varios niños, incluyendo azitromicina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y rituximab. Sin embargo, la

base de evidencia para la eficacia es aún menor que para los corticosteroides e hidroxicloroquina (5).

El trasplante de pulmón es una opción para los niños con enfermedad en etapa terminal, con resultados a largo plazo comparables a los receptores de trasplante de pulmón con fibrosis quística y enfermedad vascular pulmonar.

El pronóstico para los niños con enfermedad pulmonar intersticial es muy variable, siendo la hipertensión pulmonar el único predictor clínico de mortalidad (5).

### **ANTECEDENTES.**

Desde el inicio de la Neumología, el diagnóstico de las afecciones intersticiales, ha sido un reto para el clínico, y más se complica cuando estas presentan similares manifestaciones clínicas, pero múltiples etiologías, lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La afección intersticial en los pacientes menores de 2 años, representa un reto para el neumólogo pediatra dada las diversas clasificaciones encontradas en la literatura por lo que con el presente estudio se podrá tener las principales causas de afección intersticial en este grupo etario.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

¿Cuáles son las principales etiologías de la afección intersticial, su correlación clínica, estudios de imagen y anatomo - patológicas en pacientes menores de 2 años, en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **JUSTIFICACION:**

Al momento no contamos con algún estudio en el servicio, en el cual se mencione cuáles son los principales diagnósticos etiológicos de la afección intersticial en este grupo etario.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL.**

Describir los diagnósticos etiológicos de los casos reportados con enfermedad pulmonar intersticial en pacientes menores de 2 años del Instituto Nacional de Pediatría.

### **SECUNDARIOS.**

1. Describir la clínica de los pacientes menores de 2 con afección intersticial.
2. Describir hallazgos radiológicos, de los pacientes menores de 2 con afección intersticial.
3. Describir hallazgos anatomo - patológicos de las biopsias de los pacientes menores de 2 con afección intersticial.
4. Facilitar la oportuna referencia especializada para el diagnóstico y el tratamiento.

## **CRITERIOS**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Niños menores de 2 años que acudan al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Junio 2012 a Junio 2017, con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Niños mayores de 2 años en al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Junio 2012 a Junio 2017, con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Pacientes que no se concluya diagnóstico de Enfermedad Intersticial.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, en donde se han seleccionado los casos de pacientes pediátricos con diagnósticos de Enfermedad Pulmonar Intersticial en el Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido de junio 2012 a junio del 2017. en donde se realizó:

- Revisión de expedientes: Se revisará, los expedientes de los pacientes seleccionados, para determinar los hallazgos clínicos característicos (tos, disnea, saturación de oxígeno) que presenta los pacientes al diagnóstico.
- Revisión de estudios de imagen: Se revisará, los estudios de imagen (tomografía pulmonar y radiografía de tórax) de los pacientes seleccionados, para determinar hallazgos patológicos.
- Revisión de biopsia: Se revisará, los resultados de biopsia para identificar los hallazgos anatómo-patológicos.

## **VARIABLES**

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Genero	Condición Orgánica que diferencia un hombre de una mujer, estará acorde a los genitales externos del paciente: Esta variable es importante para determinar frecuencia por género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Tos	Se trata de un fenómeno reflejo, mecanismo de defensa que se origina en los bronquios y se caracteriza por la salida brusca de aire de los pulmones.	Nominal	1= Si 2= NO
Disnea	Sensación de falta de aire o de dificultad respiratoria. Puede aparecer durante el reposo o en situaciones de esfuerzo.	Nominal	1= Si 2= NO
Cianosis	La cianosis es una coloración azulada	Nominal	1= Si

	de la piel, las encías, las uñas o las membranas mucosas ocasionada por falta de oxígeno en la sangre.		2= NO
Saturación de Oxígeno	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Nominal	Saturación de Oxígeno
Radiografía de Tórax.	La utilización de los rayos X para formar una imagen bidimensional del tórax con sus estructuras anatómicas (pulmones, corazón, grandes arterias, estructura ósea, y el diafragma)	Nominal	Radiografía de Tórax
Tomografía de Alta Resolución Pulmonar	Estudio del tórax que intenta optimizar la representación anatómica pulmonar. Esto se logra con unas características técnicas diferentes a las utilizadas en la TC torácica convencional: grosor de corte muy fino, algoritmo de reconstrucción de alta resolución espacial, tiempo de corte muy breve, elevado miliamperaje	Nominal	Tomografía de Alta Resolución Pulmonar
Biopsia	Es un procedimiento en el que se extraen muestras de tejido del pulmón para determinar la presencia de enfermedad pulmonar.	Nominal	Biopsia

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

- Se realizará una base de datos con la información obtenida en el periodo de Junio 2012 – Junio 2017.
- La base de datos se realizará en Excel según las variables a utilizar.
- Se realizará un análisis descriptivo.
- Los resultados se presentarán en tablas y gráficos dependiendo de las variables utilizadas.

## **RESULTADOS.**

De los 60 pacientes con enfermedad intersticial pulmonar con diagnóstico, de los años Junio del 2012 a Junio del 2017, se incluyeron en el estudio 24 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 62.5% pacientes eran de género masculino, y 37.5% de género femenino.

De los cuales, respecto a la sintomatología al diagnóstico, el 71% se presenta sin disnea o cianosis, un 25%, se presenta con disnea y cianosis, el 4% no se refiere, de los cuales 58%, contaban con oxígeno suplementario.

Respecto a los estudios de imagen al diagnóstico, el 87% contaba con radiografía de tórax, de las cuales los patrones radiológicos que se observaron fue en un 49% patrón reticular, 25%, reticulonodular y un 19% nodular.

De la tomografía de alta resolución pulmonar, del total de pacientes, 87% cuenta con tomografía, de los cuales los patrones de imagen que se presentan con mayor frecuencia es 43% patrón en mosaico, 28% vidrio despulido, 19% de las tomografías se presentan sin alteraciones, 5% en panal de abeja y 5% otros patrones radiológicos no asociados a enfermedad intersticial.

Respecto a los estudios anatomopatológicos, únicamente un 58% de los pacientes contaban con biopsia pulmonar, en las cuales se reportaron en tres biopsias con fibrosis tanto pulmonar como pleural, en cuatro más se reportan neumonitis intersticial, en dos más se reporta con bronquiolitis con componente constrictivo, en el resto de las biopsias se reportan como Pneumocitosis pulmonar, Hemosiderosis pulmonar, Glucogenosis intersticial, enfisema intersticial agudo, y con bronquiolitis necrosante en regeneración con neumonía organizada con fibrosis septal e intraalveolar y tromboembolias pulmonares con reacción a cuerpo extraño.

## **DISCUSIÓN**

En la revisión de los casos de Enfermedad Intersticial, en menores de 2 años en el Instituto Nacional de Pediatría y la revisión bibliográfica concuerda con que las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser sutiles y poco específicas, en donde

se puede encontrar desde un paciente asintomático, y como síntomas mas característicos, tos, disnea, cianosis, y alteraciones en la saturación de oxígeno.

Respecto a las imágenes, no siempre correlacionan con la clínica, ya que se pudo encontrar desde pacientes con imágenes de radiografía de tórax compatibles con enfermedad intersticial los cuales se encontraban asintomáticos así como pacientes con sintomatología florida sin hallazgos significativos en la radiografía de tórax, pero la tomografía en la mayoría de los casos presento cambios compatibles con enfermedad intersticial.

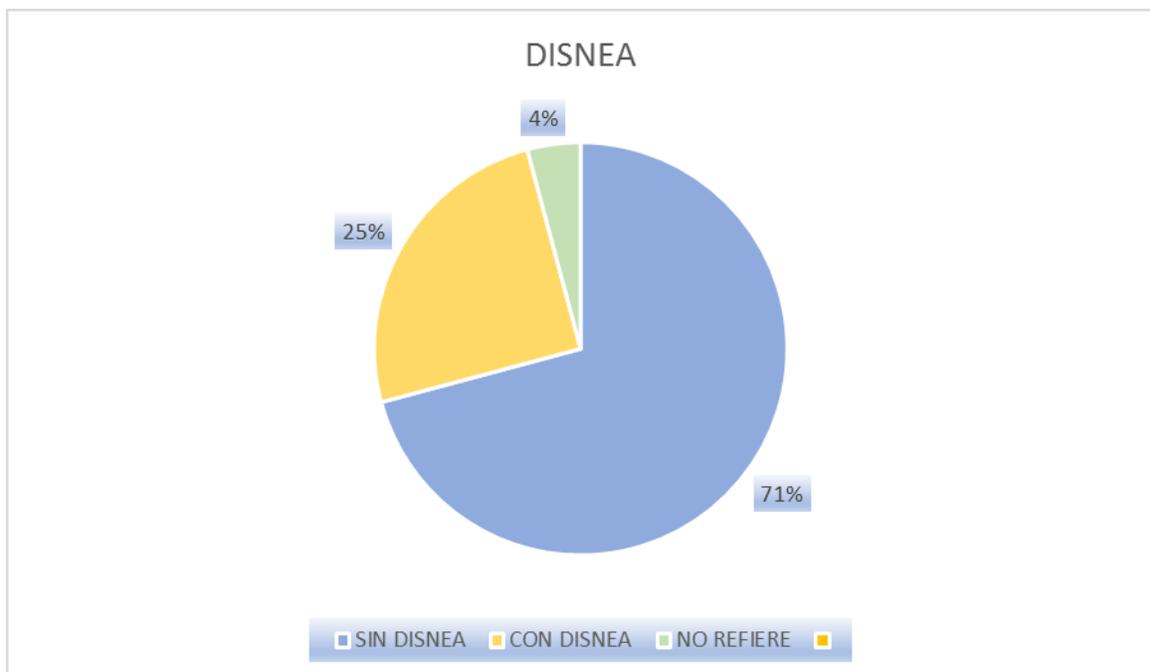
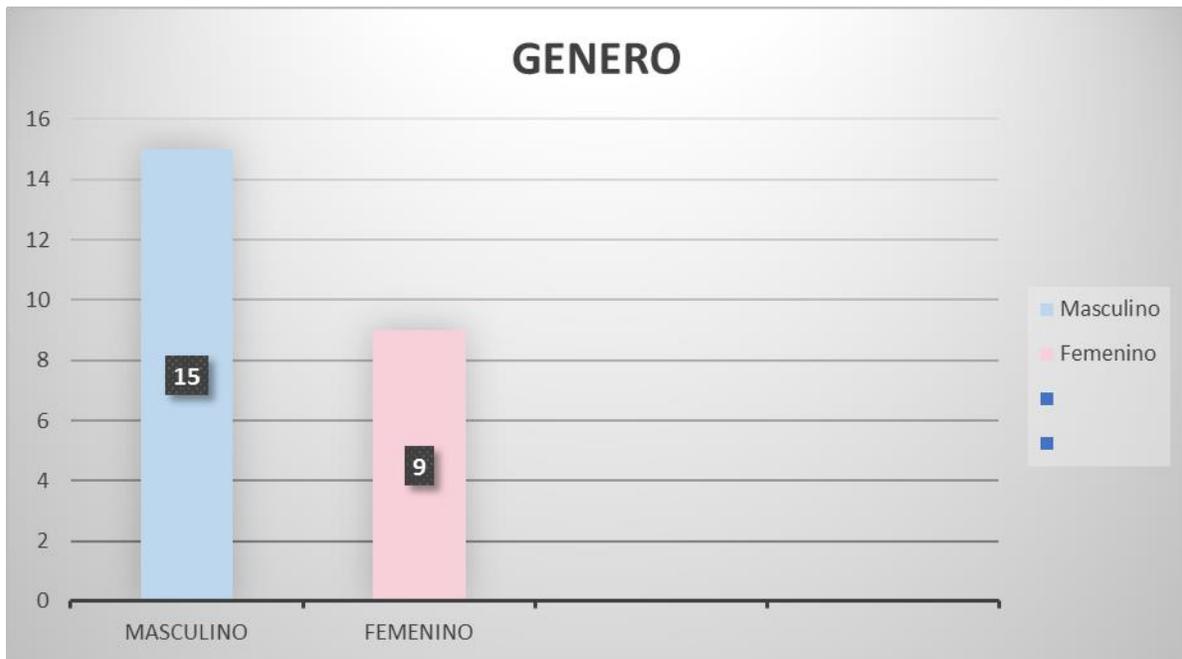
De los hallazgos anatomopatológicos hay múltiples factores que ocasionan lesión del epitelio alveolar y así inician el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial. Estas son: Infecciosas (infecciones activas, secuelas postinfecciosas), exposición a elementos biológicos, exposición a polvos orgánicos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

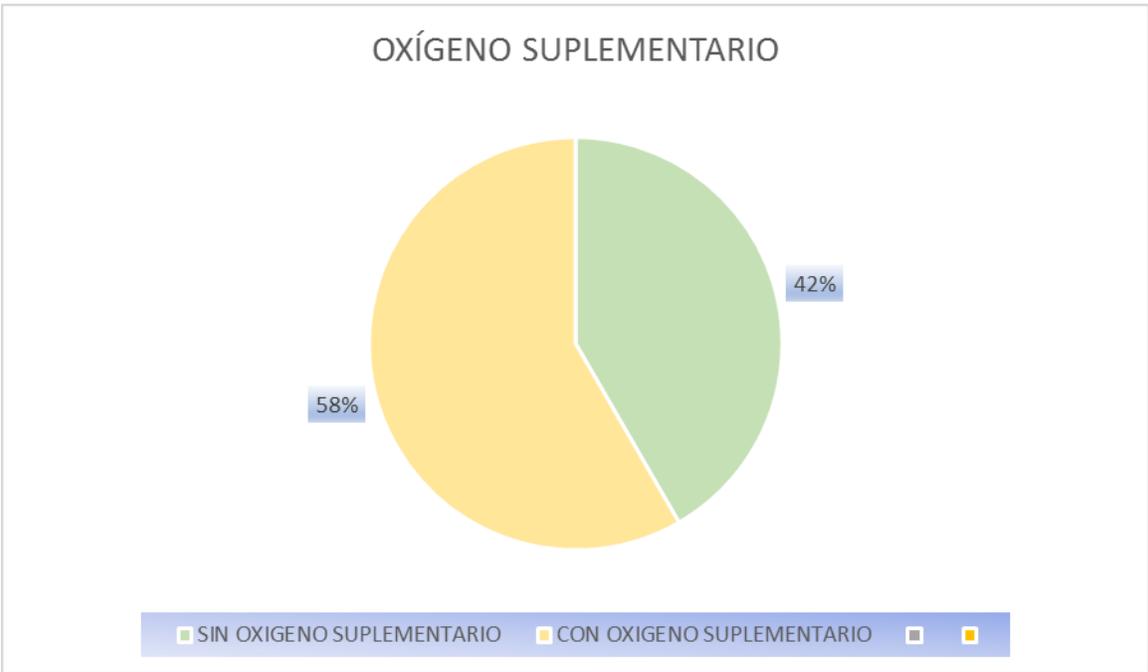
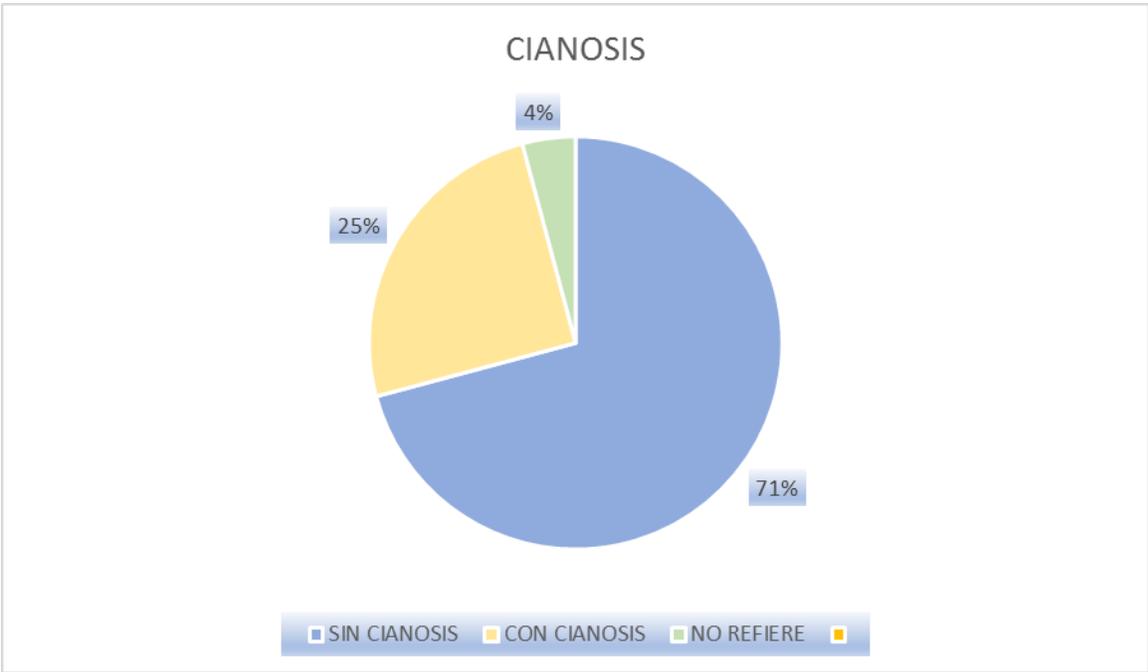
## **CONCLUSIONES**

Comparando los resultados de la revisión de expedientes clínicos con la bibliografía actual, se concluye que la enfermedad intersticial cuenta con diversas causas que ocasionan enfermedad del intersticio pulmonar, es probable que este grupo de enfermedades es multifactorial con contribuciones de factores genéticos, medioambientales e infecciosos, que se combinan para producir la enfermedad en niños susceptibles, así mismo cuenta con un cuadro clínico muy variable, que a pesar de que el paciente se encuentre asintomático, si la radiografía de tórax es compatible con afección intersticial, o por el contrario el paciente con clínica muy sugestiva sin radiografía de tórax compatible con afección intersticial, es importante la realización de una tomografía de alta resolución pulmonar a que esta proporciona información más precisa sobre la extensión y la distribución de las anomalías parenquimatosas. Se utiliza para confirmar que la enfermedad pulmonar intersticial es de hecho el problema subyacente y para guiar el sitio de

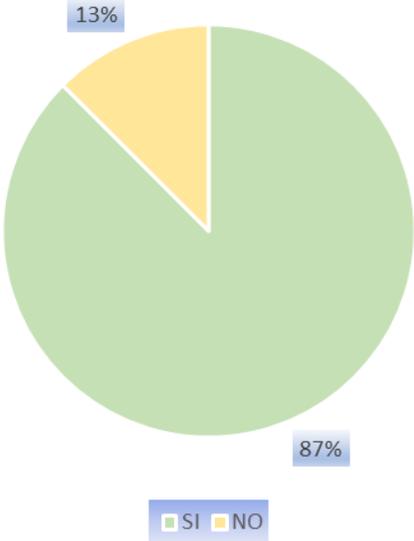
una biopsia, por otra parte se puede complementar el estudio con lavado bronquioalveolar, pruebas genéticas y pruebas de función respiratoria si el paciente lo permite. Y por ultimo, que la biopsia pulmonar sigue siendo el estándar de oro para el niño si las pruebas menos invasivas no han logrado un diagnóstico.

# ANEXOS

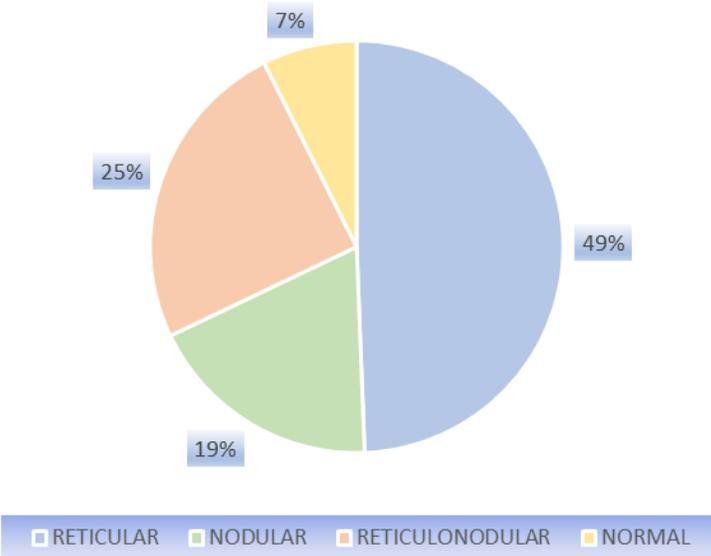




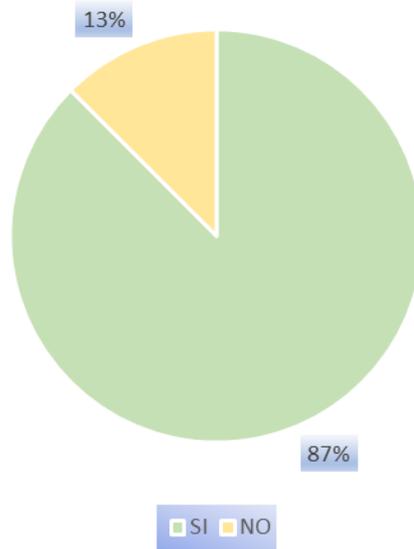
### RADIOGRAFIA DE TÓRAX.



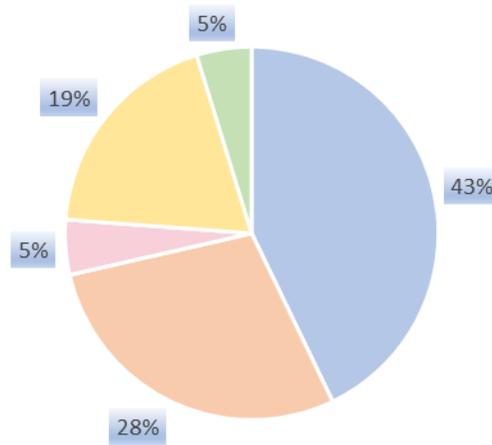
### PATRON DE IMAGEN EN RADIOGRAFIA DE TORAX



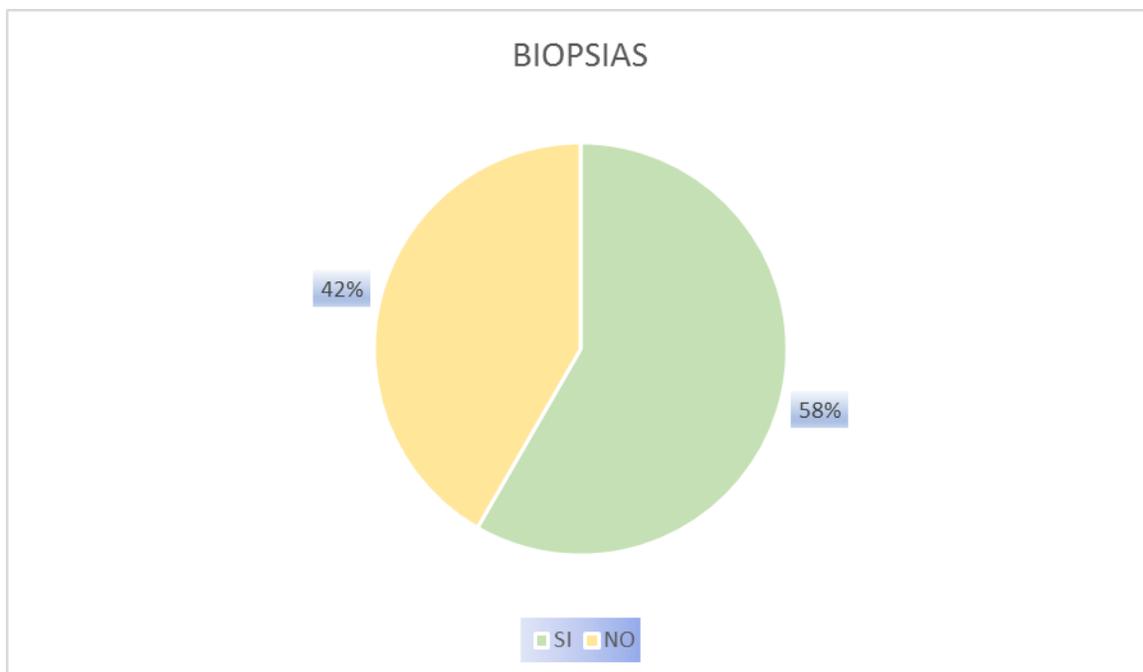
### TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION PULMONAR



### PATRON DE IMAGEN EN TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION PULMONAR



□ MOSAICO □ VIDRIO DESPULIDO □ PANAL DE ABEJA □ SIN ALTERACIONES □ OTROS



#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ACTIVIDADES
Diciembre 2016- Febrero 2017	Realizar búsqueda y análisis de la literatura para la elaboración del marco teórico.
Marzo 2017	Realizar Protocolo
Abril 2017	Evaluación del Protocolo por tutor
Mayo 2017	Revisión de expedientes
Junio 2017	Realizar análisis de los casos encontrados
Julio 2017	Realizar Discusión y Entrega de conclusiones finales de la investigación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Erica J, Walsh M, Armes J, Douglas T and Chawla J. Interstitial lung disease in infancy: A general approach. *Journal of Paediatrics and Child Health* 52 (2016) 370–376.
2. Spagnolo P and Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20152725.
3. Griese et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:122.
4. Kuo C, Young L. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014 June; 26(3): 320–327.
5. Rubilar L, Maggiolo J. Enfermedad pulmonar intersticial del lactante. *Neumol Pediatr* 2014; 9 (1): 21-26.
6. Owens C. Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children. *European Radiology Supplementes* 2004; Vol 14: L2-L12.
7. Hamman L, Rich A. Fulminant Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1935; 51: 154 – 163.
8. 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.
9. Cobos N, Perez-Yarza e. *Tratado de Neumología Infantil*, 2da Edición, 2009. Capítulo Neumopatía Intersticial en los niños, 868-887.

10. Reyes M, Aristizabal G. Neumología Pediátrica, infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño, 5ª Edición, 2006. Capítulo Enfermedad pulmonar intersticial en niños. 364-375.
11. Maher T, Wells A, Laurente G. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes an multiple mechanisms *European Respiratory Journal* 2007; 30: 835-839.
12. Villa JR. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en la infancia. *An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 2]: 9-13
13. Clement A, and Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658–666.