

Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento

Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. Classification, diagnosis and management

Comité Nacional de Neumonología, Sociedad Argentina de Pediatría

RESUMEN

Las enfermedades intersticiales pulmonares en la infancia, a las que algunos autores se refieren como enfermedades difusas del pulmón, constituyen un grupo de entidades que se caracteriza por la remodelación del intersticio y de los espacios aéreos distales.

Mientras algunas entidades tienen pocos síntomas y evolucionan naturalmente en forma favorable, otras pueden ser letales. Su etiología es muy variada e incluye formas de causa genética, origen infeccioso, asociadas a enfermedades sistémicas, fármacos y algunas son de causa desconocida.

El desarrollo de estudios genéticos permite, actualmente, diagnosticar un grupo de patologías y, en ocasiones, evitar la biopsia pulmonar. Su tratamiento incluye diferentes drogas inmunosupresoras e inmunomoduladores, sobre todo, corticoides e hidroxiclороquina, que tienen el objetivo de reducir la inflamación y prevenir los fenómenos de remodelación y la fibrosis.

Este consenso está enfocado en los niños menores de 2 años, debido a que la mayoría de las nuevas entidades descritas recientemente se manifiestan a esta edad.

Palabras clave: enfermedades intersticiales, enfermedades pulmonares difusas, surfactantes, lactantes, biopsia pulmonar.

ABSTRACT

Childhood interstitial lung diseases, which some authors refer to as diffuse diseases of the lung, constitute a group of entities that are characterized by remodeling of the interstitium and distal airspaces that cause disturbances of gas exchange in the lungs.

While some entities have few symptoms and naturally evolve favorably, others are potentially lethal. Its etiology is very varied, including forms of genetic cause, infectious origin, associated with systemic diseases, drugs and some remain of unknown origin.

At present, the development of genetic testing allows diagnosing a group of pathologies, avoiding sometimes a lung biopsy. Its treatment includes different immunosuppressive and immunomodulatory drugs, mainly corticosteroids and hydroxychloroquine, which aim to reduce inflammation, stabilize the disease and prevent the phenomena of remodeling and fibrosis.

This consensus is focused on children under 2 years of age, because most of the new entities recently described are manifested at this age.

Key words: interstitial lung diseases, diffuse pulmonary diseases, surfactant, infants, lung biopsy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S120>

Coordinadores: Dr. Alberto F. Maffey, Dr. Claudio Castaños, Dr. Juan E. Balinotti y Dr. Alejandro J. Colom

Comité Nacional de Neumonología

Secretaria: Dra. Gisela Martinchuk Migliazza

Prosecretaria: Dra. Silvina Smith

Consultora: Dra. Virginia D'Alessandro

Vocales Titulares: Dr. Luis Parra, Dr. Rodolfo Toloza, Dra. Silvina Cipriani

Vocales Suplentes: Dra. Patricia Paba, Dr. Maximiliano Salim

Participantes en la discusión y redacción de este Documento:

Dres. Lina Abram, Daniel Alvarez, Patricia Andreozzi, Santiago Assaf, Sandra Baratta, Sandra Barria, Araceli L. Benitez, Sandra Bertelegni, Maria T. Bertrand, Mauricio Borda, Elizabeth Bujedo, Marcela Cappelino, Cecilia F. Casayes, Ana Castineiras, Fabián Catrascane, Cecilia Cohen, Gonzalo Colombres, Gabriel Cravoski, Diego Dagnino, Graciela Diez, Nicolas Di Tulio, Clarisa Ferreyra, Juan Finocchiaro, Marcela Fraga, Juan Gagneten, Liliana Gallardo, Maria E. Ginestet, Silvana Giusti, Mariano Giorgetti, Hilda Giugno, Norma Gonzalez, Sandra Inwentarz, Verónica Kohn, Anahi Kruger, Florencia Kugar, Mariela Lopez, Silvina Lubovich, Edith Macha, Corina Magadan, Inés Marquez, Sabrina Massa, Martín Medin, Fernando Meneghetti, Alejandra Meneguzzi, María C. Millas, Karina Moncada, Laura Moreno, Julio Nadeo, Víctor Pawluk, Silvia Pereyro, Daniela Petti, Stella Piñón, Néstor Pisapia, Doris Primrose, María M. Quiñones, Laura Razovich, Fernando Rentería, Raul Robles, Verónica Selvino, Liliana Spossi, Gabriela Szulman, Damián Taire, Hernán Talamoni, Emilio Tugender, Angel Turganti, Karina Velázquez y Fernando Vila.

Correspondencia:
Dr. Alberto Maffey:
amaffey@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2018
Aceptado: 31-10-2018

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología. Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 2: S120-S134.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades intersticiales pulmonares en la infancia representan un grupo infrecuente y heterogéneo de trastornos respiratorios. El término “enfermedad intersticial” se refiere a un grupo de entidades que se caracterizan por la remodelación del intersticio y de los espacios aéreos distales, con la consiguiente repercusión en la difusión de los gases.¹

Si bien una definición estricta implica la presencia de una anomalía del intersticio, algunas entidades presentan cambios mínimos del intersticio asociados a un mayor compromiso de las vías aéreas distales, los espacios alveolares, los vasos linfáticos o los capilares pulmonares, por lo que algunos autores prefieren referirse a este grupo de entidades como “enfermedades difusas del pulmón”.²

La mayoría de las enfermedades intersticiales se caracteriza por su presentación clínica y radiológica poco específica. Se debe considerar que, en los niños, las enfermedades del intersticio pulmonar ocurren en el contexto de unos pulmones que se encuentran en crecimiento y un sistema inmunitario en desarrollo, lo que puede explicar las variaciones en sus manifestaciones clínicas y patrones histológicos observados en las diferentes edades. Su etiología es muy variada e incluye formas de causa genética, origen infeccioso, asociadas a enfermedades sistémicas, fármacos, y algunas de causa desconocida.³

En los últimos años, se han producido considerables avances que han permitido optimizar los métodos de diagnóstico, describir nuevas enfermedades propias de los niños y conocer el defecto genético responsable de algunas entidades.⁴ Con estos conceptos, la Sociedad Americana del Tórax (American Thoracic Society, ATS) dio un nuevo enfoque a la clasificación de este grupo de enfermedades, que se describirán posteriormente.⁵

Este consenso está enfocado en el neonato y en los niños menores de 2 años, debido a que la mayoría de las nuevas entidades descritas recientemente se manifiestan a esta edad. Solo tiene la intención de ayudar en la toma de decisiones. No tiene la finalidad de reemplazar el juicio clínico o establecer un protocolo para el cuidado de todos los niños con enfermedades

intersticiales. Las recomendaciones aquí expresadas pueden no proporcionar el único enfoque apropiado para el estudio, el seguimiento y el tratamiento de estos niños.

Incidencia

Hasta la fecha, se encuentran publicados tres estudios que reportan la frecuencia estimada de las enfermedades del intersticio pulmonar en la población general. Debido a que cada estudio utiliza diferentes métodos de recolección, clasificación y definición de los casos, la prevalencia reportada varía sustancialmente. Así, un estudio realizado en Alemania reporta 0,13 casos de enfermedad del intersticio pulmonar cada 100 000 niños,⁶ mientras que otro, desarrollado en Dinamarca, reporta 10,8 casos cada 100 000 niños,⁷ también menores de 17 años. Un tercer estudio, realizado en el Reino Unido, informa una prevalencia de 0,36 casos cada 100 000 niños y adolescentes menores de 17 años.⁸

En diferentes hospitales de referencia de Europa y de Estados Unidos, se detectan entre 1 y 5 casos nuevos por año. Estas cifras coinciden con las de los principales centros de referencia de nuestro país, en los cuales se diagnostican, aproximadamente, 5 casos nuevos por año.

Cuándo sospechar una enfermedad intersticial

Como se mencionó antes, las enfermedades intersticiales constituyen un grupo amplio y heterogéneo de patologías pulmonares, por lo que, clínicamente, pueden manifestarse de manera diversa.

Ante la sospecha de una enfermedad intersticial, primero, es necesario haber descartado todas las patologías pulmonares más comunes que pueden manifestarse con síntomas respiratorios crónicos e infiltrados pulmonares difusos, como fibrosis quística, inmunodeficiencias, infecciones, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas, disquinesia ciliar primaria y síndromes aspirativos.

Una enfermedad intersticial puede manifestarse durante el período neonatal en un recién nacido de término con una dificultad respiratoria no explicable por otros motivos (infecciones, aspiración de meconio, etc.).⁹ O en un recién nacido de pretérmino que no responde al tratamiento con surfactante y su evolución clínico-radiológica difiere de la habitual enfermedad de membrana hialina y displasia broncopulmonar. La evolución puede ser rápidamente letal o conducir a una enfermedad pulmonar crónica.¹⁰

Las entidades que, con mayor frecuencia, comienzan a manifestarse de manera grave durante el período neonatal son las disfunciones del surfactante, la displasia alveolo-capilar con desalineamiento de venas pulmonares, la hipoplasia pulmonar y la glucogenosis pulmonar intersticial.¹¹⁻¹³

Los síntomas pueden estar ausentes durante el período neonatal y aparecer de manera sutil e insidiosa durante los primeros meses de vida. Los pacientes pueden presentar tos, taquipnea, tiraje, mala progresión ponderoestatural e hipoxemia.¹⁴ Es frecuente que presenten episodios obstructivos secundarios a infecciones respiratorias que demoren la sospecha diagnóstica. El consenso de la ATS,¹⁵ validado por los expertos europeos, sugiere que un neonato o un niño menor de 2 años pueden presentar una enfermedad intersticial cuando presentan, al menos, 3 de los siguientes 4 criterios que se detallan a continuación:

- I. Síntomas respiratorios: tos, disnea, dificultad para respirar que se manifiesta durante la alimentación o la deambulación.
- II. Signos clínicos: taquipnea, retracciones costales, tiraje, rales tipo velcro en la auscultación, mal progreso de peso y, en etapas avanzadas, hipocratismo digital.
- III. Hipoxemia.
- IV. Infiltrados difusos en la radiografía o en la tomografía de tórax.

Abordaje diagnóstico/clasificación

Debido a que diversas patologías pueden conducir a alteraciones en el intercambio gaseoso y contribuir a un daño pulmonar progresivo, el abordaje etiológico debe ser organizado considerando el inicio de los síntomas, los antecedentes familiares, la presencia de enfermedades sistémicas, el compromiso de otros órganos, el estado inmunológico y las exposiciones ambientales.

En los últimos 20 años, la clasificación de estas patologías varió debido a avances en los estudios por imágenes, a la aparición de estudios genéticos y a los trabajos colaborativos multicéntricos. En este consenso, se adoptará la clasificación propuesta por *chILD (childhood interstitial lung disease) Research Network* (grupo multidisciplinario de neumonólogos pediatras, patólogos e investigadores de EE. UU., Latinoamérica, Australia y Europa).¹⁵ Propone clasificarlas en dos grandes grupos, como se ve en la *Tabla 1*. Es necesario precisar que la clasificación de las enfermedades intersticiales

de los adultos es distinta a la de los niños. La patología en pediatría es más heterogénea, con un curso clínico variable y con hallazgos anatomopatológicos diversos.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Los estudios complementarios se pueden dividir en aquellos para evaluar la extensión y la gravedad de la enfermedad y en aquellos para determinar si la etiología es primaria del pulmón o secundaria a una situación determinada (*Tabla 2*).

Radiografía de tórax: una radiografía normal no excluye el diagnóstico de una enfermedad intersticial. Los hallazgos no son específicos. Los patrones radiológicos más frecuentes son nodulillar, reticular y mixtos.¹⁶ En estadios terminales, los pacientes pueden presentar un patrón radiológico en panal de abejas.

Tomografía computada (TC): la utilidad de la TC radica en que permite caracterizar con mayor precisión el compromiso y la extensión de este. Las recomendaciones para obtener una TC en un niño menor de 2 años se enumeran en la *Tabla 3*. Se deben realizar de alta resolución y con protocolos de baja radiación. Los niños menores de 2 años y con un compromiso intersticial suelen presentar una frecuencia respiratoria elevada. Esto genera artefactos por el movimiento, que pueden ser evitados utilizando la técnica de ventilación controlada, descrita por Long.¹⁷ Esta consiste en hiperventilar al niño una vez sedado, mediante la aplicación de presión positiva (30 cm de H₂O), de manera similar a la maniobra utilizada en la prueba funcional respiratoria "rápida compresión toracoabdominal en volúmenes aumentados".¹⁸ La hiperventilación estimula el reflejo de Hering-Breuer, lo que genera una breve pausa respiratoria y permite obtener imágenes en inspiración y al final de la espiración, libres de movimiento.

Los hallazgos pueden ser diversos según la etiología y el tiempo de evolución: zonas de atrapamiento aéreo, imágenes en vidrio esmerilado, consolidaciones, nódulos, imágenes quísticas, opacidades lineales o reticulares, engrosamientos septales y peribronquiales.^{19,20} Otros hallazgos menos frecuentes pueden ser bronquiectasias, calcificaciones, adenopatías, engrosamientos y/o derrames pleurales. Estos hallazgos no son específicos de ninguna etiología, si bien algunas patologías presentan hallazgos tomográficos típicos, como la hiperplasia de células neuroendócrinas.

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades intersticiales en menores de 2 años según chILD Research Network

A. Enfermedades de presentación más frecuente durante la infancia	
1.	Alteraciones difusas del desarrollo pulmonar:
	• Displasia acinar
	• Displasia alveolar congénita
	• Displasia alveolo-capilar con desalineamiento de venas pulmonares
2.	Alteraciones del crecimiento pulmonar con deficiente alveolarización:
	• Hipoplasia pulmonar
	• Enfermedad pulmonar crónica neonatal (displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar crónica neonatal en un recién nacido de término)
	• Relacionadas con alteraciones cromosómicas (trisomía 21, otras)
	• Relacionadas con cardiopatías congénitas
3.	Afecciones específicas sin una etiología definida:
	• Hiperplasia de células neuroendócrinas
	• Glucogenosis pulmonar intersticial
4.	Disfunciones del surfactante pulmonar:
	• Mutaciones de la proteína B del surfactante
	• Mutaciones de la proteína C del surfactante
	• Mutaciones del transportador de fosfolípidos de membrana ABCA3 (<i>ATP-binding cassette [ABC] transporter A3</i>)
	• Mutaciones del gen <i>NKX2.1</i> (factor transcriptor de tiroides, síndrome cerebro-pulmón-tiroides)
	• Alteraciones histológicas consistentes con una alteración del surfactante, con una mutación genética aún no reconocida: Proteinosis alveolar Neumonitis crónica de la infancia Neumonitis intersticial descamativa
B. Enfermedades no exclusivas de la infancia	
1.	Alteraciones en huéspedes inmunocompetentes
	• Infecciones y procesos posinfecciosos
	• Relacionadas con agentes ambientales: neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de tóxicos
	• Síndromes aspirativos
	• Neumonía eosinofílica
2.	Alteraciones asociadas a enfermedades sistémicas:
	• Asociadas a inmunodeficiencias
	• Asociadas a enfermedades de depósito
	• Sarcoidosis
	• Histiocitosis de células de Langerhans
	• Asociadas a infiltrados de origen oncológico
	• Asociadas a enfermedades reumatológicas ~ a trastornos vasculares del colágeno
3.	Alteraciones en huéspedes inmunosuprimidos:
	• Infecciones por gérmenes oportunistas
	• Relacionadas con intervenciones terapéuticas (fármacos, radiación)
	• Relacionadas con trasplantes y rechazo de órganos
	• Daño alveolar difuso de etiología desconocida
4.	Alteraciones que simulan una enfermedad intersticial:
	• Vasculopatía hipertensiva arterial
	• Cambios congestivos relacionados con disfunción cardíaca
	• Enfermedad venooclusiva
	• Anomalías linfáticas

Resonancia magnética nuclear: por el momento, existe poca evidencia con respecto al uso de este método para estas patologías.²¹

Oximetría de pulso (SpO₂): se buscará mantener una oximetría $\geq 94\%$. Se recomienda el uso de oxímetros de pulso adecuados para los lactantes y los niños pequeños.

Pruebas de función pulmonar: la mayor experiencia en pacientes con enfermedades intersticiales es en los niños mayores de 8 años,

capaces de colaborar. En los menores de 2 años, se realizan en pocos centros y, en ocasiones, con fines de investigación. Para poder llevarlas a cabo, por lo general, es necesario sedar a los pacientes. Para ello, se puede utilizar hidrato de cloral en una dosis de 50-100 mg/kg.

Técnica de rápida compresión toracoabdominal: por lo general, los pacientes con enfermedades intersticiales suelen manifestar defectos ventilatorios restrictivos,

con una distensibilidad disminuida.²² El patrón espirométrico obstructivo es poco frecuente entre estas entidades y suele presentarse en los niños con hiperplasia de células neuroendócrinas.²³

Pletismografía de lactantes: este tipo de patologías suelen manifestar volúmenes pulmonares disminuidos. La capacidad pulmonar total (CPT), por lo general, está reducida, al igual que la capacidad residual funcional (CRF), aunque esta última en menor medida. Habitualmente, el volumen residual (VR) se encuentra conservado, por lo que las relaciones CRF/CPT y VR/CPT suelen estar aumentadas.²⁴

Métodos de dilución gaseosa o wash out –determinación del índice de aclaramiento pulmonar: en este grupo etario, suelen utilizarse gases inertes que no atraviesan la barrera alveolo-capilar, como el hexafluoruro de azufre (SF₆) o el helio. Mediante esta técnica, es factible determinar la CRF, que, como se mencionó, suele estar disminuida. También es

factible determinar el índice de aclaramiento pulmonar (*lung clearance index*; LCI, por sus siglas en inglés). Los pacientes que presentan un compromiso obstructivo suelen tener un LCI aumentado (> 7,8), que evidencia zonas de atrapamiento, lo que refleja una heterogeneidad de su ventilación.²⁵

Técnica de difusión de monóxido de carbono (*pulmonary diffusion capacity of carbon monoxide*, DLCO): constituye la prueba ideal para evaluar la membrana alveolo-capilar. Sin embargo, actualmente, se utiliza con fines de investigación y no existen, por el momento, equipos comerciales. Reflejan una disminución de la difusión del monóxido de carbono, aun antes de la aparición de compromiso en la TC de tórax.

Ecocardiograma: algunas cardiopatías pueden dar síntomas que simulen una enfermedad intersticial. Un ecocardiograma permite evaluar estructuralmente el corazón y los grandes vasos, y, a su vez, detectar la presencia de hipertensión pulmonar.

TABLA 2. Estudios complementarios

Para evaluar la extensión y gravedad de la enfermedad

- Radiografía y tomografía de tórax
- Oximetría de pulso/gases en sangre
- Pruebas de función pulmonar

Para determinar si la etiología es primaria o secundaria

- Estudios genéticos en sangre para determinar disfunciones del surfactante (SP-B, SP-C, ABCA3, NKX 2.1) o para detectar displasia alveolo-capilar con desalineamiento de venas pulmonares, mutaciones del gen *FoxF1*.
- Lavado broncoalveolar
- Biopsia de pulmón
- Estudios serológicos para evaluar:
 - Inmunodeficiencias (virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, hemograma completo, proteinograma, dosaje de inmunoglobulinas, respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos, dosaje de complemento, poblaciones linfocitarias)
 - Enfermedades reumatológicas ~ autoinmunes
 - Infecciosas (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr –VEB–, *Pneumocystis jirovecii*)
 - Hipersensibilidad (precipitinas, inmunoglobulinas G específicas) para descartar una neumonitis por hipersensibilidad
 - Enzima convertidora de angiotensina (sarcoidosis)
 - Dosaje de alfa-1 antitripsina
 - Autoanticuerpos granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
- Ecocardiograma, evaluación cardiológica
- Seriado esofagogastroduodenal y evaluación de la deglución con distintas consistencias
- PH-metría o impedanciometría

TABLA 3. Recomendaciones para realizar una tomografía computada en menores de 2 años con enfermedades intersticiales

- Tomografía computada de alta resolución.
- Con sedación o anestesia.
- Utilizando la técnica de ventilación controlada.
- Cortes en inspiración y en espiración.
- Se indicará con contraste en aquellos casos en que se requiera diferenciar estructuras vasculares de estructuras mediastinales.
- Realizada en un centro con experiencia en niños con protocolos de baja radiación.

Estudios genéticos: en la actualidad, permiten diagnosticar solo un grupo de patologías, pero con el beneficio de evitar, en ocasiones, la biopsia pulmonar y brindar asesoramiento genético a la familia.^{26,27} Las enfermedades que pueden diagnosticarse por estos métodos son, principalmente, las disfunciones del surfactante.²⁸ También es factible detectar mutaciones del gen del receptor de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) para una de las formas de proteinosis alveolar y las mutaciones letales del gen *FOXF1*, causante de la displasia alveolo-capilar con desalineamiento de venas pulmonares.²⁹

El resultado de estos estudios suele demorar, al menos, 4 semanas, por lo que, en entidades que se presentan con una evolución rápidamente progresiva, puede ser necesario realizar una biopsia pulmonar para arribar al diagnóstico con mayor celeridad.

Este es un momento de gran avance en lo que respecta a los estudios genéticos, con la aparición de nuevas mutaciones de manera muy frecuente. En la *Tabla 4*, se detallan el tipo de herencia y las diversas características de los pacientes con disfunciones del surfactante pulmonar.³⁰

Fibrobroncoscopía y lavado broncoalveolar: el lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*; BAL, por sus siglas en inglés), o “biopsia líquida”, es un procedimiento invasivo pero seguro y fácil de realizar, que permite recolectar una muestra representativa de la superficie alveolar para análisis microbiológico, estudios

citológicos y análisis molecular. Al interpretar los resultados obtenidos en el BAL, se debe considerar que la población celular recuperada proviene del compartimento alveolar, por lo que puede no reflejar con fidelidad lo que ocurre en el compartimento intersticial. Por el momento, cuestiones técnicas derivadas del pequeño diámetro de la vía aérea de los lactantes no permiten la obtención de biopsias transbronquiales, que sí pueden obtenerse como procedimiento asociado al BAL en los niños mayores.

El BAL puede estar indicado en algunos pacientes como paso previo a la realización de una biopsia de pulmón. En los niños menores de 2 años con sospecha de enfermedad del intersticio pulmonar, el principal beneficio del BAL es obtener muestras para estudios microbiológicos, para descartar una infección. Los estudios de la citología pueden también ser útiles para confirmar o descartar síndromes aspirativos y de hemorragia pulmonar, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, proteinosis alveolar pulmonar y enfermedad de Niemann-Pick, entre otras (*Tabla 5*).^{19,31} En el *Anexo 1*, se detalla la técnica de realización del BAL y sus valores normales.

Biopsia de pulmón: el estudio histológico del tejido pulmonar puede ser requerido cuando otros métodos de diagnóstico menos invasivos (estudio genético, marcadores en sangre, BAL) no han permitido lograr un diagnóstico de certeza y no existe compromiso de otros tejidos más accesibles (piel, ganglio linfático, hígado)

TABLA 4. Características clínicas, histológicas, pronósticas y terapéuticas de los pacientes con disfunción de la proteína del surfactante

Gen	Clínica	Histología	Pronóstico	Tratamiento
<i>SFTPB</i> (AR)	Dificultad respiratoria neonatal en RN de término, sin respuesta al tratamiento.	Cuerpos lamelares anormales (ME).	La mayoría fallece dentro de los 6 meses de vida; pocos casos con enfermedad leve.	Tratamiento de sostén. Trasplante pulmonar.
<i>ABCA3</i> (AR)	Variable.	Proteinosis alveolar en los más chicos. Enfermedad intersticial en los mayores. Cuerpos lamelares anormales (ME).	Las presentaciones agudas en la infancia tienen alta mortalidad. Los de comienzo tardío tienen mejor pronóstico.	Tratamiento de sostén. Trasplante pulmonar.
<i>SFTPC</i> (AD)	Variable.	Enfermedad intersticial crónica.	Enfermedad pulmonar crónica.	Hidroxicloroquina, corticoides. Tratamiento de sostén. Trasplante pulmonar.
<i>NKX2.1</i> (AD)	Síndrome neurológico, tiroideo y respiratorio.	Pobre alveolización, quistes pulmonares, fibrosis.	Baja mortalidad. Mayor mortalidad los de presentación aguda.	Tratamiento de sostén.

ABCA3: ATP binding cassette número A3; ME: microscopía electrónica; *SFTPB*: gen B de la proteína del surfactante; *SFTPC*: gen C de la proteína del surfactante; AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante. *NKX2.1*: factor transcriptor de tiroides.

Adaptado de Gupta A, Zheng SL. *Arch Dis Child*. 2017;102:84-90.

para obtener una biopsia. La biopsia de pulmón puede diagnosticar la enfermedad y describir el proceso patológico, información de utilidad para optimizar la terapéutica, y permite también estimar el pronóstico de la enfermedad.³² En el *Anexo 2*, se describe el listado para completar a fines de garantizar la correcta preparación del paciente al que va a practicar una biopsia de pulmón y las recomendaciones para el envío y el procesamiento correcto de las muestras.

Técnica: la muestra de biopsia puede obtenerse mediante dos técnicas, a cielo abierto o por videotoracoscopia.³³ Esta última se asocia con menor dolor posoperatorio, recuperación más breve y mejores resultados cosmiéticos. No obstante, la elección de la técnica por emplear dependerá del equipamiento disponible y de la experiencia y el entrenamiento del equipo quirúrgico.³⁴

Indicaciones: en los pacientes con enfermedad intersticial que se encuentran estables, sin requerimiento suplementario de oxígeno y con buen crecimiento y maduración, la biopsia de pulmón puede no ser necesaria. En los pacientes con requerimiento suplementario de oxígeno que se encuentran estables y con buen crecimiento y maduración, la decisión de la biopsia se adoptará según cada caso particular. Si el paciente se encuentra con dificultad respiratoria y en condiciones clínicas que permitan inferir que la biopsia pulmonar puede precipitar el ingreso a la asistencia respiratoria mecánica (ARM) con el consiguiente riesgo de vida, se deben considerar estas alternativas:

1. Tratamiento de prueba de corticoides para lograr la mejoría del estado clínico que permita luego realizar la biopsia.
2. Planificar y coordinar previamente con la

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el ingreso del paciente a ARM luego de haberse realizado la biopsia.

La biopsia pulmonar también puede realizarse con el paciente con ARM, salvo que se encuentre descompensado desde el punto de vista hemodinámico o que los parámetros del respirador sean elevados.

Oportunidad: es conveniente realizarla antes de comenzar el tratamiento antiinflamatorio o inmunomodulador. La elección del lugar donde será obtenida la biopsia será determinada previamente por el equipo tratante del paciente (clínicos, cirujanos y patólogo), considerando el cuadro clínico y los hallazgos en la TC de tórax, que deberá ser actualizada al momento de la biopsia. Se recomienda, a través de la misma incisión quirúrgica, tomar muestras en sitios de diferentes lóbulos. En cada sitio, se obtendrán muestras de dos sectores del pulmón: una zona de pulmón enfermo y una zona de transición entre el pulmón sano y el enfermo, que servirá de referencia para la descripción de los hallazgos. Se desaconseja tomar las muestras de la llingula y el lóbulo medio por ser zonas que se comprometen, con frecuencia, en procesos inespecíficos, como las infecciones virales y la obstrucción bronquial recurrente.

Es recomendable la presencia en el quirófano de un médico responsable de la correcta preparación, rotulación y envío de los frascos con el material obtenido a los diferentes laboratorios donde las muestras serán procesadas (*Anexo 2*). Las muestras serán enviadas y procesadas con la mayor celeridad posible. Se realizarán tinciones y técnicas de rutina común a todas las muestras, y otras serán solicitadas según el caso clínico particular (*Tabla 6*).

TABLA 5. Hallazgos diagnósticos en el lavado broncoalveolar

Confirma el diagnóstico	
Infecciones (efecto citopático, cultivos, PCR)	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , citomegalovirus, bacilo de Koch, otros
Histiocitosis de células de Langerhans (anticuerpos monoclonales)	CD1a (+) en > 5 % de las células
Orienta el diagnóstico	
Síndromes hemorrágicos (macrófagos cargados con hemosiderina)	Vasculitis, hemosiderosis pulmonar
Síndromes aspirativos (macrófagos cargados con lípidos)	Aspiración, reflujo gastroesofágico
Síndromes hipereosinofílicos (≈ eosinófilos)	Eosinofilia pulmonares, parasitosis, aspergilosis, toxicidad a drogas
Desórdenes surfactante (material lechoso PAS +)	Proteinosis alveolar
Enfermedades del metabolismo lipídico (Células típicas de depósito)	Enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick
Sarcoidosis	Predominio linfocitario > 10 %

PCR: siglas en inglés de *polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa; PAS: ácido peryódico de Schiff.

TRATAMIENTO

Se han definido las enfermedades intersticiales como un grupo de desórdenes pediátricos heterogéneos de fisiopatología compleja y pronóstico variable. Por ello, mientras algunas entidades tienen pocos síntomas y evolucionan naturalmente en forma favorable, otras pueden ser letales. No existen, hasta el momento, ensayos clínicos aleatorizados y controlados que aborden la terapéutica en este grupo de pacientes, por lo que los tratamientos propuestos se basan en evidencia en reportes de casos clínicos y en la experiencia de cada centro de referencia.

No obstante lo expuesto, el tratamiento requiere lo siguiente:

- Ser individualizado a cada paciente.
- Estar dirigido a la fisiopatología de la entidad por tratar.
- Ser multidisciplinario: con participación del pediatra clínico, neumonólogo, cardiólogo, especialista en imágenes, inmunólogo, cirujano, patólogo, nutricionista y kinesiólogo.
- Conocer y prevenir las potenciales complicaciones de las drogas utilizadas.

Como en otras entidades pulmonares crónicas, el tratamiento de las enfermedades

intersticiales se divide en tratamiento de sostén y farmacológico.^{35,36}

Tratamiento de sostén

Sus objetivos son los siguientes:

1. Corregir las anomalías del intercambio gaseoso.
2. Optimizar la nutrición.
3. Diagnosticar y tratar las comorbilidades.
4. Prevenir mayor daño pulmonar y la progresión de la enfermedad.

1. Corrección de las anomalías del intercambio gaseoso

Oxigenación. Se recomienda evaluar, diagnosticar y tratar la hipoxemia durante el reposo, la deambulación y el sueño (oximetría nocturna, polisomnografía). El objetivo es tratar la hipoxemia y prevenir el desarrollo de hipertensión pulmonar. Se debe lograr una saturación arterial de oxígeno (SaO₂) ≥ 94 %, especialmente en los pacientes que presentan hipertensión pulmonar asociada como complicación de la enfermedad intersticial. Para información complementaria, se sugieren las "Guías para el manejo de oxigenoterapia

Tabla 6. Anatomía patológica: tinciones para solicitar según el cuadro clínico

Tinción y técnica	Para buscar	Entidad
Hematoxilina y eosina	Distribución y características generales, estructura pulmonar	Varias
Tinción de Perls	Macrófagos cargados con hierro	Hemosiderosis Vasculitis
Tricómico de Masson	Fibrosis	Varias
PAS	Células cargadas de glucógeno Material proteináceo intraalveolar	Glucogenosis intersticial pulmonar Proteinosis alveolar Diferentes micosis
Sudan	Macrófagos cargados de lípidos	Síndromes aspirativos (sugestivo)
Ziehl-Neelsen	BAAR	Tuberculosis y micobacterias
Grocott	Hongos	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , blastomycosis, aspergilosis, histoplasmosis, etc.
Bombesina (de elección) Sinaptofisina	1. Cél. neuroendócrinas: ≥ 75 % bronquiolo 2. Cél. neuroendócrinas: ≥ 10 % de las cél. epiteliales (1 bronquiolo) 3. Numerosos cuerpos neuroepiteliales	Hiperplasia de células neuroendócrinas
EBER	VEB	Neumonitis por VEB Neoplasias
Citomegalovirus	Citomegalovirus	Neumonitis por citomegalovirus
CD1a, S-100	Células de Langerhans	Histiocitosis de células de Langerhans
CD34	Marcador vascular	Malformaciones vasculares
D2-40	Vasos linfáticos	Malformaciones linfáticas Linfangiectasias

PAS: ácido peryódico de Schiff; BAAR: bacilo ácido alcohol resistente; Cél.: células; EBER: Epstein Barr-encoded RNA; VEB: virus de Epstein-Barr.

domiciliaria en pediatría", <http://www.sap.org.ar/uploads/consensos.37>

Ventilación. En los pacientes con hipoventilación alveolar y que presentan una presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) \geq 40 mmHg, se puede considerar la utilización de ventilación no invasiva.

2. Soporte nutricional

La mayor demanda metabólica y la disminución del aporte ocasionada por la taquipnea y las infecciones recurrentes pueden requerir la administración de un suplemento calórico para mantener la maduración y el crecimiento. Se debe considerar la colocación de una sonda nasogástrica para brindar alimentación suplementaria.

3. Diagnosticar y tratar las comorbilidades

Las diferentes comorbilidades que se asocian a la enfermedad intersticial pueden ser responsables de un curso clínico desfavorable, por lo que deben ser adecuadamente diagnosticadas y tratadas.

Reflujo gastroesofágico (RGE): un 26-49 % de los niños con una enfermedad intersticial presenta RGE. Se indican medidas posturales, espesamiento de la dieta y tratamiento farmacológico acorde al tipo (ácido o alcalino) y gravedad.

Síndrome aspirativo: se recomienda mantener las fosas nasales despejadas al momento de alimentarse y ofrecer raciones fraccionadas de pequeños volúmenes. En situaciones particulares, puede considerarse espesar los alimentos.

Hiperreactividad bronquial: en los pacientes que presentan episodios de obstrucción bronquial recurrente, se recomienda el tratamiento con corticoides inhalados mediante una aerocámara de doble válvula.

Alteración del aclaramiento mucociliar: plan kinésico acorde a cada paciente. Se debe considerar la solución salina hipertónica nebulizada al 3 % asociada a salbutamol.

Hipertensión pulmonar: más frecuente en los pacientes con desórdenes del surfactante, trastornos del desarrollo, vasculitis y síndrome de hemorragia pulmonar. Se recomienda mantener una $\text{SpO}_2 \geq 94$ %. Se debe considerar administrar oxígeno por cánula nasal y tratamiento farmacológico: sildenafil, bosentán, iloprost, según el cuadro clínico. La dosis y la frecuencia se consensuarán con el médico cardiólogo.

Inmunodeficiencias: de común acuerdo con el

especialista, se puede considerar la administración de antibióticos profilácticos (50 mg/kg/día de amoxicilina o 5 mg/kg/día de trimetoprima-sulfametoxazol, ambos en 1 dosis diaria, siete días a la semana) y, en ocasiones, 600/800 mg/kg de gammaglobulina endovenosa cada 21 o 28 días.

4. Medidas de prevención del daño pulmonar

- Controlar la aplicación de las vacunas del calendario.
- Promover la vacunación anual contra el virus de la influenza del paciente y de sus contactos.
- Promover la vacunación contra neumococo con la vacuna 23-valente en los mayores de 2 años.
- Considerar la profilaxis contra el virus sincicial respiratorio: 15 mg/kg de palivizumab, por vía intramuscular, con cinco aplicaciones mensuales comenzando en abril.
- Evitar el tabaquismo pasivo. Plan de cesación tabáquica para los convivientes.
- Evitar los diferentes polutantes dentro y fuera del hogar.

Tratamiento farmacológico

Se utilizan diferentes drogas inmunosupresoras, inmunomoduladoras y antifibróticas, que tienen el objetivo de reducir la inflamación, estabilizar la enfermedad, prevenir los fenómenos de remodelación y la fibrosis, reducir las exacerbaciones y prevenir el deterioro de la función pulmonar.³⁸ Considerando la escasa evidencia sobre su eficacia clínica y los efectos adversos conocidos de dichos fármacos, la decisión de comenzar un tratamiento con drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras se hará según cada caso clínico en particular. Antes del inicio del tratamiento, se recomienda realizar una prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative; PPD*, por sus siglas en inglés). Durante su duración, se sugiere realizar un exhaustivo monitoreo tanto de su eficacia como de sus efectos adversos.

Las drogas más utilizadas son las siguientes:

1. Corticoesteroides

Indicaciones: los desórdenes que presentan anatomía patológica compatible con inflamación activa pueden ser sensibles y responder al tratamiento con corticoides. Se pueden utilizar por vía endovenosa (metilprednisolona) o por vía oral (meprednisona).³⁹ Se deben tomar precauciones en los niños que presentan trastornos en el crecimiento y en el desarrollo

alveolar y en los que tienen comprometida la maduración neurológica.

Metilprednisolona: pulsos de 10-30 mg/kg/día, o 500 mg/m², endovenosos diarios (dosis máxima de 1 g), por 3 días consecutivos, con duración de 1 a 6 meses. Su mayor utilidad es en cuadros progresivos y graves para tratar las exacerbaciones y para reducir los efectos adversos ocasionados por el tratamiento continuo con meprednisona oral. Es el tratamiento más eficaz en los cuadros de hemorragia alveolar. Se recomienda el aislamiento de contacto del paciente durante su administración con control de tensión arterial y laboratorio (medio interno, glucemia, urea, creatinina y hemograma).

Meprednisona: dosis diaria de 1-2 mg/kg/día por vía oral, como tratamiento alternativo a los pulsos de metilprednisolona. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica del paciente. Se debe comenzar su descenso gradual tan pronto como sea posible. Para prevenir la recurrencia de los síntomas o la progresión de la enfermedad, se puede utilizar meprednisona oral (dosis diaria variable entre 0,10 y 1 mg/kg/día) entre los pulsos de metilprednisolona.

La respuesta clínica a los corticoides se evidencia entre los 7 y los 28 días desde el comienzo de su administración.

Efectos adversos: durante la utilización de corticoides en los niños con enfermedades intersticiales, se deben monitorear sus potenciales efectos adversos (hipertensión, hiperglucemia, detención del crecimiento, aumento de peso, hipertriosis, enfermedad cardiovascular, miopatía, inmunosupresión, supresión adrenal, complicaciones oftalmológicas, disminución de la densidad ósea y trastornos del comportamiento, entre los más comunes). Se debe tener presente la potencial interacción con otros fármacos.⁴⁰

2. Hidroxicloroquina

Indicaciones: se utiliza en pacientes con déficit de surfactante, hemorragias pulmonares y en el compromiso intersticial asociado a enfermedades reumatológicas y deficiencias inmunes.^{41,42}

Dosis: de 5 a 10 mg/kg/día, por vía oral. En los pacientes menores de 6 años, algunos centros utilizan dosis menores (6,5 mg/kg/día) a los fines de reducir su toxicidad. La mejoría clínica se observa en 1-3 meses.

Efectos adversos: se debe prestar especial atención a los siguientes efectos adversos.

- Gastrointestinales: vómitos y diarrea.
- Supresión de médula ósea: control con hemogramas seriados.
- Miopatía y cardiomiopatía: realizar electrocardiograma y ecocardiograma anual.
- Toxicidad ocular: ocasiona toxicidad retiniana potencialmente irreversible. Por ello, se recomienda realizar un examen ocular que incluya un fondo de ojo a los 6 meses de haberse iniciado el tratamiento y luego controlar cada 6 meses-1 año. En los niños mayores, puede agregarse el control periódico del campo visual.

3. Otras drogas inmunosupresoras/ inmunomoduladoras

Pueden ser útiles como agentes ahorradores de corticoides; sin embargo, la evidencia al respecto es poca. La dosis por emplear y la duración del tratamiento se deben consensuar con el reumatólogo y/o el inmunólogo.

- Drogas antirreumáticas: metotrexato, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina.
- Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus.
- Agentes antiproliferativos: ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina.
- Inhibidores *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*): rapamicina, sirolimus, everolimus.
- Biológicos: agentes anti factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*; *TNF*, por sus siglas en inglés), rituximab, abatacept.
- Inmunomoduladores de la gammaglobulina intravenosa (IGIV): 1 g/kg/día, 2 días consecutivos, mensual.

4. Otros tratamientos

a. **Azitromicina:** si bien es escasa la evidencia disponible sobre su eficacia en enfermedades del intersticio pulmonar, su uso se ha extrapolado de otras enfermedades pulmonares, debido a su efecto antimicrobiano e inmunomodulador y a su capacidad de disminuir la población de neutrófilos de la vía aérea.⁴³

Dosis: 10 mg/kg, 3 días a la semana. Se debe considerar un período de prueba de 3 meses.

b. **Lavado pulmonar total:** se recomienda en todas las presentaciones de proteinosis alveolar (congénita, autoinmune y secundaria).⁴⁴

- c. **Otras:** al momento de la redacción del texto, no existe evidencia disponible acerca de la eficacia y la seguridad de los antifibróticos pirfenidona y nintedanib en pacientes pediátricos.

Seguimiento del paciente con enfermedad intersticial

- Dado que son enfermedades de pronóstico variable y que suelen tener alta morbilidad y mortalidad, la frecuencia de los controles depende de cada entidad.
- Se recomienda un seguimiento regular, individualizado al estado clínico de cada paciente y por un equipo multidisciplinario con experiencia en enfermedades intersticiales.
- En los controles programados, se debe prestar especial atención a la frecuencia respiratoria (véanse los valores normales según la edad, anexos 3 y 4), la frecuencia cardíaca, el trabajo respiratorio, la curva de peso, las pautas madurativas, la tolerancia a la alimentación y a la deambulación, el intercambio de gases en reposo y durante el sueño, el desarrollo de hipertensión pulmonar.⁴⁵ El control de la función pulmonar y de las imágenes (radiología y TC de tórax) se adaptarán a la evolución de cada paciente.
- Se debe monitorear la toxicidad y los efectos adversos de las drogas utilizadas.
- Se debe prestar apoyo psicológico y social a las familias.
- Se debe proveer consejo genético a los padres.
- Se debe evaluar la oportunidad de derivación a un centro especializado en trasplante pulmonar.

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es una opción en los niños pequeños con enfermedad pulmonar terminal. Hay varios reportes con resultados similares a los de niños más grandes y debidos a otras causas de trasplante pulmonar; sin embargo, el número de pacientes trasplantados es muy pequeño.^{46,47}

Las disfunciones del surfactante secundarias a mutaciones de la proteína B del surfactante y las displasias alveolo-capilares deberían ser referidas a un centro con experiencia en trasplante pulmonar en niños inmediatamente hecho el diagnóstico, dada la alta mortalidad que presentan. Desde el año 2000 a 2016, según el registro internacional de trasplante pulmonar pediátrico, solo se realizaron 60 trasplantes en menores de un año, de los cuales 13 fueron

secundarios a mutaciones de la proteína B del surfactante. La sobrevida observada en los diferentes reportes en estos pacientes es del 50 % a los 5 años y del 20 % a los 10 años.⁴⁸

En Argentina, no hay, actualmente, centros que trasplanten a niños menores de 6 años, que es la edad mínima para aceptar a pacientes que ha fijado el equipo de trasplante del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". ■

REFERENCIAS

1. Deterding RR. Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease. Progress and Future Horizons. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(10):1451-7.
2. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(12):1383-92.
3. Clement A, ERS Task Force. Task Force on Chronic Interstitial Lung Disease in Immunocompetent Children. *Eur Respir J.* 2004; 24(4):686-97.
4. Noguee LM, Dunbar A 3rd, Wert S, Askin F, et al. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest.* 2002; 121(3 Suppl):S20-1.
5. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, et al. Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(11):1120-8.
6. Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:26.
7. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med.* 2008; 8:24.
8. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34(1):23-9.
9. Andersen C, Ramsay JA, Noguee LM, Shah J, et al. Recurrent familial neonatal deaths: hereditary surfactant protein B deficiency. *Am J Perinatol.* 2000; 17(4):219-24.
10. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics.* 1998; 101(1 Pt1):82-5.
11. Vassal HB, Malone M, Petros AJ, Winter RM. Familial persistent pulmonary hypertension of the newborn resulting from misalignment of the pulmonary vessels (congenital alveolar capillary dysplasia). *J Med Genet.* 1998; 35(1):58-60.
12. Boggs S, Harris MC, Hoffman DJ, Goel R, et al. Misalignment of pulmonary veins with alveolar capillary dysplasia: affected siblings and variable phenotypic expression. *J Pediatr.* 1994; 124(1):125-8.
13. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest.* 2011; 139(5):1060-71.
14. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, Leo G, et al. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1994; 94(3):350-5.
15. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, et al. An Official American Thoracic Society Clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(3):376-94.

16. Brody AS. Imaging considerations: interstitial lung disease in children. *Radiol Clin North Am.* 2005; 43(2):391-403.
17. Long FR, Castile RG, Brody AS, Hogan MJ, et al. Lungs in infants and young children: improved thin section CT with a noninvasive controlled-ventilation technique-initial experience. *Radiology.* 1999; 212(2):588-93.
18. Long FR, Castile RG. Technique and clinical applications of full-inflation and end-exhalation controlled-ventilation chest CT in infants and young children. *Pediatr Radiol.* 2001; 31(6):413-22.
19. Deterding RR, Laguna T, Emmett R, Sontag M, et al. Cytokine profiles in bronchoalveolar lavage fluid from children with interstitial lung diseases. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3:A164.
20. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(2):157-65.
21. Sodhi KS, Sharma M, Lee EY, Saxena AK, et al. Diagnostic Utility of 3T Lung MRI in Children with Interstitial Lung Disease: A Prospective Pilot Study. *Acad Radiol.* 2018; 25(3):380-6.
22. Kerby GS, Wilcox SL, Heltshe SL, Accurso FJ, et al. Infant pulmonary function in pediatric interstitial lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2:A474.
23. Kerby GS, Kopecky C, Wicox SL, Wagner B, et al. Infant pulmonary function testing in children with neuroendocrine cell hyperplasia with and without lung biopsy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:A5965.
24. Zysman-Colman Z, Lands LC. Whole Body Plethysmography: Practical Considerations. *Paediatr Respir Rev.* 2016; 19:39-41.
25. Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, Stanojevic S, et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(5):e1-19.
26. Nathan N, Borensztajn K y Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24(3): 253-9.
27. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, Borie R, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med.* 2017; 129:16-23.
28. Wittmann T, Schindlbeck U, Höppner S, Kinting S, et al. Tools to explore ABCA3 mutations causing interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51(12):1284-94.
29. Gutierrez C, Rodriguez A, Palenzuela S, Forteza C, et al. Congenital misalignment of pulmonary veins with alveolar capillary dysplasia causing persistent neonatal pulmonary hypertension: report of two affected siblings. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3(3):271-6.
30. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, Wegner DJ, et al. Genotype-phenotype correlations for Infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(12):1538-43.
31. Fan LL, Kozinetz CA. Factors Influencing Survival in Children with Chronic Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(3 Pt 1):939-42.
32. Langston C, Dishop M. Infant lung biopsy: Clarifying the pathologic spectrum. *Pathol Int.* 2004; 54(Suppl 1):S419-21.
33. Fortmann C, Schwerek N, Wetzke M, Schukfeh N, et al. Diagnostic accuracy and therapeutic relevance of thoracoscopic lung biopsies in children. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(7):948-53.
34. Deterding RR, Wagener JS. Lung biopsy in immunocompromised children: when, how, and who? *J Pediatr.* 2000; 137(2):147-9.
35. Bush A, Cunningham S, De Blic J, Barbato A, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015; 70(11):1078-84.
36. Niemitz M, Schwerek N, Goldbleck L, Griese M. Development and validation of a health-related quality of life questionnaire for pediatric patients with interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(7):954-63.
37. Comité Nacional de Neumonología, SAP. Guías para el manejo de la oxigenoterapia domiciliaria en pediatría. Parte 2: Sistemas de administración, suspensión del O2. Oxigenoterapia en situaciones especiales. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(6):549-55.
38. Dinwiddie R. Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(2):108-15.
39. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, et al. Chronic interstitial lung disease in children: Response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26(5):332-8.
40. Breuer O, Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. *Paediatr Respir Rev.* 2018; S1526-0542(18)30046-0.
41. Avital A, Godfrey S, Maayan CH, Diamant Y, et al. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18(6): 356-60.
42. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(4):410-9.
43. Thouvenin G, Nathan N, Epaud R y Clement A. Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azithromycin. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009988.
44. De Blic J. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(4):316-22.
45. Liptzin L, Hawkins S, Wagner B, Deterding R. Sleeping child: Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and polysomnography. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53(7):917-20.
46. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(3):249-54.
47. Mallory GB, Spray TL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004; 24(5):839-45.
48. The International Society for Heart and Lung Transplantation. Registries overview. [Consulta: 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ishlt.org/registries/overview>.

Anexo 1.

Técnica para realizar un lavado broncoalveolar

Técnica del BAL: para realizar el BAL, se enclava el broncoscopio flexible en un bronquio segmentario o subsegmentario del paciente a través de una maniobra suave pero firme. Se instila luego, con una jeringa, solución fisiológica estéril y entibada a temperatura corporal a través del canal de trabajo del equipo, con el objetivo de bañar el compartimiento alveolar y permitir que la solución fisiológica administrada se combine con los fluidos, elementos celulares y eventuales agentes infecciosos que recubren la superficie alveolar. Se procede luego a recuperar el líquido administrado retirando el émbolo de la jeringa y aspirando a través del canal. La aspiración se realiza en forma suave, de tal forma que permita la salida del líquido instilado y no produzca el colapso de la pared bronquial ni la lesión de la mucosa por el trauma físico que puede generar una maniobra demasiado vehemente.

Sitio: se recomienda obtener el BAL del sector pulmonar más afectado, que puede identificarse a través de una radiografía o de una TC de tórax, o durante el mismo procedimiento endoscópico. En las enfermedades pulmonares difusas, el lóbulo medio derecho es el sitio preferido, ya que es la zona que se asocia con mayores índices de recuperación de líquido y donde se logra enclavar el broncofibroscopio con mayor facilidad. En los lactantes pequeños, por sus características anatómicas, el BAL se puede obtener también del lóbulo inferior derecho.

Alícuotas: la cantidad de líquido por administrar depende del peso del paciente. Si este es menor de 20 kilogramos, se administrarán tres alícuotas de 1 ml/kg cada una, mientras que, en los niños mayores de 20 kilogramos, se administran tres alícuotas de 20 ml cada una, independientemente del peso. Cuando se administran tres alícuotas, conviene que la primera muestra obtenida sea enviada a Bacteriología para cultivo, ya que, habitualmente, es de procedencia bronquial y posee un número de células menor que las dos siguientes. La segunda y la tercera muestra, de origen alveolar, serán fraccionadas y enviadas para el análisis de sus componentes celulares y no celulares, tales como proteínas y diferentes mediadores de la inflamación y la inmunidad. Conviene distribuir el material recolectado en frascos estériles de plástico, ya que el vidrio facilita la adhesión de las células a sus paredes. Según la patología en estudio, se enviarán muestras para recuento celular y fórmula, técnicas de biología molecular (diferentes PCR; reacción en cadena de la polimerasa, PCR por las siglas en inglés de *polymerase chain reaction*), búsqueda de macrófagos cargados de lípidos y/o almidón, diferentes tinciones, detección de agentes virales, bacterianos, hongos, parásitos y bacilo de Koch. Se recomienda enviar el material recolectado para ser procesado lo antes posible, a fin de evitar que la desnaturalización de sus componentes disminuya su rendimiento diagnóstico. Caso contrario, para optimizar la viabilidad celular, deberá guardarse a 4 °C hasta el momento de ser analizado.

Orden: si se planifica realizar el BAL y la TC de tórax durante la misma anestesia, se realizará primero la TC. Si se decide realizar el BAL y la biopsia de pulmón durante la misma anestesia, se tendrá especial cuidado en no obtener el BAL del lóbulo seleccionado para obtener la biopsia de pulmón.

Contaminación: se recomienda obtener el BAL a través de máscara laríngea (ideal), o tubo endotraqueal, para reducir la contaminación del canal de succión del broncoscopio con la flora de la vía aérea superior. Con el fin de evitar su contaminación, se debe evitar la aspiración de secreciones a través del canal de trabajo hasta no enclavar el equipo en el territorio por estudiar.

Valores normales: se considera que el BAL ha sido exitoso si se logra recuperar más del 40 % del líquido instilado. Para que un BAL sea representativo desde el análisis citológico, las células epiteliales ciliadas o escamosas provenientes de la boca no deben superar el 5 % de la muestra y no debe haber contaminación hemática. Las células predominantes en el líquido del lavado de un sujeto sano son los macrófagos, que constituyen el 84-93 % de las células presentes, seguidas por los linfocitos, que representan el 7-13 %. Los neutrófilos son escasos, el 1-4 %, al igual que los eosinófilos, el 0-1 %.

Anexo 2.

Recomendaciones para la realización de biopsia

CHECK LIST PREVIO A LA TOMA DE BIOPSIA

- ¿Se ha obtenido el consentimiento informado?
- ¿Se ha designado el médico clínico que acompañará al paciente en el quirófano?
- ¿Se ha realizado la evaluación prequirúrgica?
- ¿Se ha estimado el riesgo quirúrgico?
- ¿Se ha reservado la cama en la Unidad de Cuidados Intensivos?
- ¿Se ha previsto la necesidad de sangre, plasma o plaquetas?
- ¿Se ha agrupado y compatibilizado al paciente?
- ¿Se ha actualizado el laboratorio (gases en sangre, ionograma, urea, glucemia, hematocrito, estudios de coagulación)?
- ¿Se han actualizado las imágenes?
- ¿Se ha diseñado un plan de kinesioterapia para implementar luego de la cirugía?
- ¿Se ha previsto el adecuado tratamiento del dolor?
- ¿Se ha confirmado la recepción de las muestras por los diferentes centros?
- ¿Requiere el paciente profilaxis con antibióticos?
- ¿Se ha informado al anestesista de la condición clínica del paciente?
- ¿Se ha indicado el ayuno?

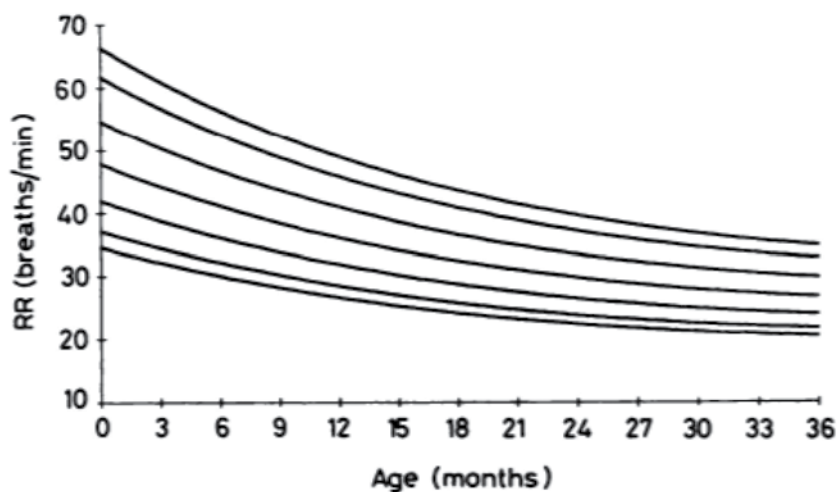
REMISIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Muestras: la biopsia debería tener un tamaño mínimo de 1 x 1 x 1 cm para que el rendimiento fuera adecuado. Se sugiere inyectarle formol a la muestra obtenida con una jeringa de tuberculina, a los fines de expandir el tejido, punzando desde la superficie pleural, y luego fijar en formol, al menos, 30 minutos.

Si se efectúa una única biopsia, se recomienda, en primer lugar, extraer un fragmento de las porciones laterales de la muestra (el 60 %), que se enviará en frascos estériles para estudio microbiológico y estudios moleculares. De las porciones laterales, se enviarán también múltiples fragmentos (2-5) de 1-2 mm, incluidos en glutaraldehído para microscopía electrónica. La porción central de la muestra (el 40 %) se utiliza para el estudio histológico.

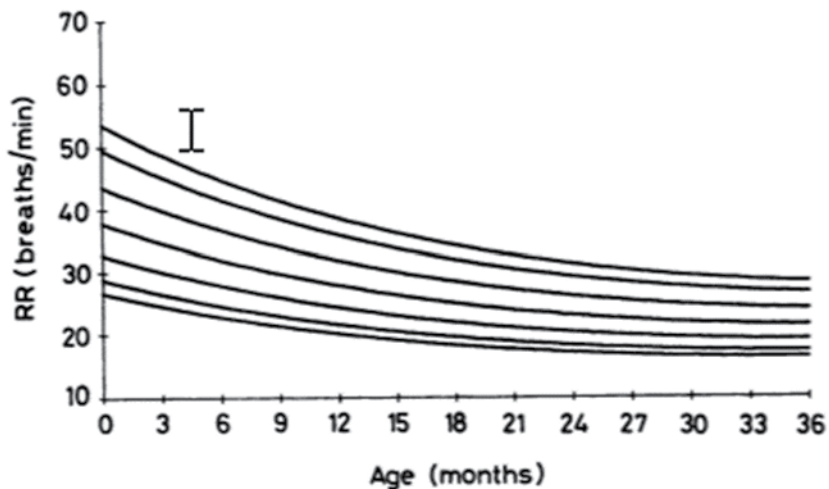
Laboratorio	Frasco n°		Remisión	Material
Anatomía patológica	1	Tinciones	Formol 10 %	40 %
	2			
	3 (opcional)			
	4	Inmunohistoquímica	Congelado	
	5	Inmuno fluorescencia	Congelado	10 %
Bacteriología	6	Bacterias	Seco (sin formol)	35 %
		Hongos		
		Micobacterias		
Virología	7	Virus		
Biología molecular	8	PCR (tuberculosis, otras)	Seco (sin formol)	10 %
Microscopía electrónica	9	Desórdenes del surfactante	Glutaraldehído 2,5 %	5 %

Anexo 3.



Centilos (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95) de frecuencia respiratoria en menores de 36 meses (**despiertos**). Según Rusconi et ál. *Pediatrics*. 1994;94(3):350-5.

Anexo 4.



Centilos (5, 10, 25, 50, 75, 90, 95) de frecuencia respiratoria en menores de 36 meses (**dormidos**). Según Rusconi et ál. *Pediatrics*. 1994;94(3):350-5.