

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el paciente pediátrico

V. Cruzado, M. Tolín, A. Berroya, N. Navarro, J. Rodríguez-Cimadevilla, A. Salcedo Posadas

Sección Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

DEFINICIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de patologías raras que afectan al parénquima pulmonar (alveolo, intersticio, pequeñas vías aéreas y vasos) e interfieren en el intercambio gaseoso produciendo una elevada morbimortalidad⁽¹⁾.

Sus características comunes incluyen hipoxemia, patrón restrictivo en el estudio funcional respiratorio e infiltrado pulmonar difuso en la radiografía y/o TC de tórax. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen inflamación con destrucción de la pared alveolar y afectación del intersticio y del lecho vascular desencadenando en último término fibrosis pulmonar⁽²⁾.

Actualmente se denominan “enfermedades pulmonares infiltrativas difusas” o “enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas”.

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia en niños es menor que en adultos, aunque hay patologías exclusivas de la infancia. La prevalencia estimada en la edad pediátrica es de 0,36/100.000^(3,4) mientras que en adultos es de 70/100.000. Son más frecuentes en niños que en niñas, sobre todo en menores de 2 años⁽⁵⁾. La mayoría se diagnostican en el primer año de vida. Dadas sus manifestaciones clínicas inespecíficas y variables, hasta el 35% de los casos se diagnostican erróneamente de asma⁽⁶⁾.

Correspondencia: Antonio Salcedo Posadas.
C/ Dr. Castelo, 47. 28009 Madrid
E-mail: asalcedo.hugm@salud.madrid.org
Recibido: Octubre 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):

CLASIFICACIÓN

Se han realizado múltiples clasificaciones, existiendo más de cien formas descritas en el adulto⁽²⁾.

En general las clasificaciones más aceptadas son las de la *American Thoracic Society* y *European Respiratory Society*, que dividen este grupo de patologías según su etiología (conocida o desconocida) o según sean primarias o asociadas a enfermedad sistémica (Tablas 1 a 3)^(4,7,8).

Existe un grupo de enfermedades que debutan en los primeros meses de la vida que aún no están definidas claramente en muchos casos y que quedan referidas en la tabla 5.

ETIOLOGÍA

En algunos casos, estas enfermedades tienen causas definidas⁽⁹⁾:

- Causas infecciosas:
 - Virus: CMV, adenovirus, otros. Neumonitis intersticial linfocítica debida a VIH.
 - Hongos: *Pneumocystis jiroveci*.
 - Bacterias: *Legionella pneumophila*.
 - Otras: *Mycoplasma pneumoniae*.
- Inhalantes ambientales:
 - Polvos inorgánicos: sílice, asbesto, polvo de talco, estearato de zinc.
 - Ácidos: sulfúrico y clorhídrico.
 - Gases: cloro, dióxido de nitrógeno, amonio.
 - Polvos orgánicos: neumonitis por hipersensibilidad.
- Inducidas por radiación.
- Inducidas por drogas: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, arabinósido de citosina, vinblastina, bleomicina, nitrosoureas, nitrofurantoína, penicilamina, sales de oro.
- Enfermedad injerto contra huésped posttrasplante de médula ósea.

TABLA 1. Enfermedades intersticiales pulmonares de causa desconocida o primarias

-
1. Diagnóstico histológico-Clasificación previa
 - Neumonía intersticial usual (NIU)
 - Neumonía intersticial inespecífica (NII)
 - Neumonía organizada
 - Daño alveolar difuso
 - Bronquiolitis respiratoria (no descrita en niños)
 - Neumonitis intersticial descamativa (NID)
 - Neumonía intersticial linfoide (NIL)
 2. Diagnóstico clínico/radiológico/patológico-Clasificación actual
 - Fibrosis pulmonar idiopática/ Alveolitis fibrosante criptogenética
 - Neumonía intersticial descamativa (NID)
 - Neumonía intersticial inespecífica (NII)
 - Neumonía intersticial linfoide (NIL)
 - Neumonía intersticial aguda
 - Bronquiolitis con enfermedad intersticial pulmonar
 - Neumonía organizada criptogenética (anteriormente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada)
-

TABLA 2. Formas de EPID asociadas a enfermedad sistémica

-
- Enfermedades del tejido conectivo
 - Histiocitosis
 - Enfermedades de depósito de lípidos
 - Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa)
 - Tumores
 - Sarcoidosis
 - Errores congénitos del metabolismo (lisinuria, intolerancia a proteínas)
-

TABLA 3. Otras formas de EPID

-
- Síndromes de hemorragia alveolar
 - Síndromes aspirativos
 - Enfermedad pulmonar inducida por drogas o por radiación
 - Neumonitis por hipersensibilidad
 - Enfermedad pulmonar crónica infecciosa o postinfecciosa
 - Proteinosis alveolar pulmonar
 - Infiltrados pulmonares con eosinofilia
 - Enfermedades linfáticas pulmonares
 - Enfermedades vasculares pulmonares (proliferativas y congénitas)
 - Microlitiasis pulmonar
-

- Déficit de proteínas B y C del surfactante.
- Asociadas a enfermedades sistémicas:
 - Conectivopatías (enfermedades del colágeno-vasculitis sistémicas, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y polimiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, espondilitis an-

- quilosante, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, amiloidosis, histiocitosis X).
- Vasculitis pulmonar: poliarteritis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis leucocitoclástica.
- Otras enfermedades vasculares pulmonares: enfermedad venooclusiva, atresia o estenosis pulmonar, malformaciones arteriovenosas difusas.
- Enfermedades linfáticas pulmonares.
- Tumores.
- Enfermedades metabólicas.
- Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis).
- Hepatopatías (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria).
- Enfermedades digestivas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).
- Síndromes aspirativos.

Formas exclusivas del lactante

Taquipnea persistente del lactante/Hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

Clínica compatible con enfermedad pulmonar intersticial difusa, sin evidencia de otra enfermedad, con radiografía y tomografía compatibles (atrapamiento aéreo y patrón en vidrio esmerilado en la TC). En la biopsia pulmonar no hay inflamación intersticial; existe hiperplasia del músculo liso, con aumento de macrófagos alveolares, y por inmunohistoquímica se observa hiperplasia de células neuroendocrinas en vías aéreas distales, y a veces también agregados de células neuroendocrinas en parénquima pulmonar distal⁽¹⁰⁾.

No se han identificado agentes infecciosos causales.

No hay estudios sistemáticos sobre el tratamiento de esta enfermedad; normalmente mejora con el tiempo y no se han descrito fallecimientos.

Bronquiolitis folicular

Es posible que sea la misma entidad que la forma anterior, pues también los afectos de esta enfermedad mejoran con los años. En el estudio histológico se encuentra infiltración linfocítica folicular. Se han descrito 13 casos^(11,12).

Neumonitis intersticial celular/Glucogenosis intersticial pulmonar

Se ha postulado como etiología de esta entidad una anomalía en la diferenciación celular pulmonar³. El estudio anatomopatológico muestra proliferación intersticial inespecífica, sin inflamación o con mínimos signos inflamatorios. En la microscopía electrónica se observan células con acúmulo de glucógeno¹³. En general el pronóstico es bueno.

Neumonitis crónica del lactante

Caracterizada por septos alveolares engrosados, hiperplasia marcada de neumocitos tipo 2 y exudado alveolar

TABLA 4. Formas exclusivas de EPID en el lactante

- Desórdenes del crecimiento y del desarrollo pulmonar
- Taquipnea persistente/Hiperplasia de células neuroendocrinas
- Bronquitis o bronquiolitis folicular
- Neumonitis intersticial celular/Glucogenosis intersticial pulmonar
- Hemorragia idiopática aguda pulmonar
- Neumonitis crónica/Defectos genéticos del surfactante

con numerosos macrófagos, ocasionalmente eosinófilos y cristales de colesterol; hallazgos no encontrados en otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Existen 17 casos descritos^(14,15) y presenta una alta mortalidad.

Anormalidades genéticas del surfactante

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas B, C y ABCA 3 (ATP-binding cassette transporter A3), así como otras previsible mutaciones en otros genes en investigación en la actualidad, están implicadas en la patogenia de las EPID.

Las proteínas B y C del surfactante son proteínas hidrofóbicas que interactúan con lípidos del surfactante para facilitar la absorción de la interfase aire-líquido. ABCA 3 es una proteína transmembrana miembro de la familia de las ATP que transporta sustancias a través de las membranas biológicas y tiene un importante papel en el metabolismo del surfactante.

El déficit de la proteína B del surfactante en su forma homocigota para la mutación más frecuente (121ins2) es letal. Se han descrito otras mutaciones y su asociación con la forma congénita de proteinosis alveolar³. No obstante existen referencias acerca de un mayor espectro clínico relacionado con déficit de SP-B, pudiéndose observar EPID en niños mayores⁽¹⁶⁾.

Los déficits de proteínas C y ABCA 3 tienen una presentación clínica variable, desde formas asintomáticas hasta enfermedad pulmonar intersticial difusa en adultos o formas con síntomas graves a los pocos meses de edad. Ambas pueden cursar con distintos patrones histológicos (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica) siendo el patrón más frecuente la lipoproteinosis alveolar. Existe una forma familiar asociada a mutación del gen SP-C⁽¹⁷⁾.

Clínica

Habitualmente las manifestaciones iniciales son inespecíficas⁽⁵⁾. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en el período neonatal. En los lactantes, los hallazgos más frecuentes son taquipnea, tos crónica, crepitantes a la auscultación pulmonar, hipoxemia e infiltrados difusos en radiografía o TC de tórax. Los niños más mayores suelen presentar tos, disnea, taquipnea, tiraje, cre-

pitantes y limitación para el ejercicio de más de tres meses de evolución.

La tos es un síntoma que se encuentra en un 78% de los casos y es normalmente no productiva y no interrumpe el sueño. El signo respiratorio más frecuente es la polipnea, que aparece en el 76% de los casos. El fallo de crecimiento aparece globalmente en un 37% de los casos, ascendiendo al 62% en el grupo de menores de 2 años⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas tardías incluyen cianosis, acropaquias e hipertensión pulmonar^(2,18).

La media de duración de los síntomas antes del diagnóstico es de 6,6 meses \pm 0,5⁽⁵⁾.

Aunque una historia previa de sibilancias aparece en el 50% de los pacientes sólo en 20% pueden ser documentadas en el examen físico.

En la historia clínica es fundamental interrogar sobre infecciones respiratorias repetidas, exposición ambiental a polvos orgánicos o inorgánicos y uso de fármacos con toxicidad pulmonar, así como historia familiar de enfermedades pulmonares.

Una historia positiva para aspiración, artritis o hemoptisis indica una causa específica de enfermedad intersticial^(2,19).

Se ha elaborado un sistema clínico de puntuación para valorar la gravedad de la afectación pulmonar (modificado de Fan y Langston⁽⁴⁾): (Tabla 5).

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

Es fundamental la búsqueda de las manifestaciones clínicas referidas más arriba mediante un interrogatorio dirigido.

Exploración física

Se evaluará la presencia de alteraciones dérmicas, signos de dificultad respiratoria, cianosis (etapas avanzadas), dedos en palillo de tambor y retraso del crecimiento. La auscultación pulmonar puede ser normal, aunque se deben buscar crepitantes, habitualmente en ambas bases, a la inspiración profunda; también pueden detectarse sibilancias hasta en un 20% de los casos⁽⁵⁾. Por otro lado, se deben buscar signos extrapulmonares que puedan dirigir el diagnóstico, y signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en estadios avanzados.

Pruebas no invasivas

En un estudio realizado por la *European Respiratory Society* se comprobó que las pruebas no invasivas fueron suficientes para el diagnóstico en el 48% de los pacientes evaluados⁽⁵⁾.

Las pruebas no invasivas utilizadas en el diagnóstico de este tipo de pacientes quedan referidas en la tabla 6.

En el estudio funcional respiratorio se observa un patrón restrictivo y una capacidad de difusión disminuida salvo si existe hemorragia pulmonar^(4,20). Es probable que ha-

TABLA 5. Valoración de la gravedad de la afectación pulmonar

Puntuación	Síntomas	Sat O ₂ <90% ejercicio/sueño	Sat O ₂ <90% reposo	Hipertensión pulmonar
1	No	No	No	No
2	Si	No	No	No
3	Si	Si	No	No
4	Si	Si	Si	No
5	Si	Si	Si	Si

TABLA 6. Pruebas no invasivas para el diagnóstico de EPID

- Hemograma con reactantes de fase aguda. Función hepática y renal
- Estudio de la inmunidad: VIH, inmunoglobulinas, IgE-Prick, subpoblaciones linfocitarias B y T CD4, CD8 y CD4/CD8, estudios linfocíticos funcionales. Si sospecha de enfermedad autoinmune: ANA, C3, ECA, ANCA, ac antimembrana basal
- Inmunoprecipitinas específicas a determinados inhalantes o a excrementos de aves
- Estudio si sospecha de infección: cultivos y pruebas de detección rápida de gérmenes en secreciones nasofaríngeas y/o esputo
Anticuerpos contra virus y *Mycoplasma*
- Estudios especiales según sospecha diagnóstica (proteínas del surfactante, estudio genético-biología molecular, prueba del sudor)
- Pruebas de función pulmonar: pulsioximetría (basal, sueño, ejercicio), gasometría arterial (si precisa), espirometría, pletismografía corporal total y prueba de difusión; prueba de esfuerzo
- Estudio cardiológico: ECG, ecocardiografía, valoración de cateterismo cardiaco
- Estudio de imagen: radiografía simple y TACAR de tórax, tránsito esofagogástrico y estudio de deglución
- Otros: alfa 1 antitripsina. pHmetría. Estudio de líquido pleural (linfangiectasia pulmonar)

ya un patrón obstructivo en el lactante, donde el estudio funcional no está totalmente estandarizado⁽³⁾.

La radiografía de tórax tiene escasa sensibilidad y especificidad; en algunos casos puede ser normal. Para algunos autores, la TACAR es menos útil en niños que en adultos para el diagnóstico de EPID^(2,21); sin embargo, es obligada su realización, puesto que ayuda a identificar el lugar más adecuado para la biopsia y es diagnóstica en algunos casos como la hem siderosis pulmonar idiopática, la histiocitosis con participación pulmonar y la microlitiasis o proteinosis alveolar.

Pruebas invasivas

Deben realizarse siempre que con los medios no invasivos no se llega al diagnóstico^(2,22).

- **Lavado broncoalveolar (BAL):** es útil para el diagnóstico de infecciones, síndromes aspirativos y hem siderosis pulmonar. El diagnóstico definitivo con BAL sólo se obtiene en el 17% de los casos⁽²³⁾. Demuestra un aumento en el porcentaje de neutrófilos⁽²⁴⁾ o macrófagos cargados de lípidos en los síndromes aspirativos⁽²⁵⁾.
- **Biopsia pulmonar:** constituye la prueba principal para el diagnóstico⁽⁹⁾ y debe realizarse en la mayoría de los pacientes, no debiendo ser retrasada a menos que el resto de las pruebas hayan proporcionado el diagnóstico. Se ha comparado entre biopsia transbronquial (con ella se obtiene poca cantidad de tejido⁽²⁶⁾ y es utilizada habi-

tualmente para el diagnóstico de infecciones o para monitorizar el rechazo en el niño trasplantado), biopsia por videotoroscopia asistida (VATS), y biopsia pulmonar abierta en niños inmunocompetentes para el diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar. Se ha encontrado que se llega al diagnóstico más o menos igual por biopsia mediante VATS que por biopsia pulmonar abierta (54% versus 57% respectivamente); sin embargo la duración de la hospitalización y el tiempo de drenaje torácico es menor en la biopsia por VATS⁽²⁶⁾. Otro estudio prospectivo y randomizado no ha encontrado diferencias en morbimortalidad entre ambos procedimientos, aunque los resultados no son muy válidos al ser un estudio con un número de pacientes escaso⁽²⁷⁾.

Otras publicaciones afirman que el diagnóstico definitivo por biopsia pulmonar abierta se obtiene en el 80-92% de los casos, con una mortalidad < 6%^(28,29).

El papel de la biopsia percutánea con TACAR en niños no está definido⁽²¹⁾.

Actualmente, en los pacientes en los que con pruebas no invasivas no se llega al diagnóstico, las recomendaciones son realizar lavado broncoalveolar y biopsia abierta o guiada mediante VATS⁽²⁾.

La biopsia estaría contraindicada si hubiera evidencia de enfermedad difusa en estadio terminal (patrón en panal de miel) sin áreas de enfermedad activa, además de las contraindicaciones habituales de toda biopsia pulmonar^(28,29).

Es muy importante estandarizar el procesado del material procedente de la biopsia y su visualización por personal experimentado, así como recoger muestra de DNA para un posible análisis posterior.

Lo más importante en el diagnóstico es la precocidad del mismo, de tal manera que se pueda evitar la progresión y el deterioro de la función pulmonar con un tratamiento precoz y agresivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Queda referido en la tabla 7.

COMPLICACIONES

Las complicaciones aparecen de forma más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada o que evoluciona a fibrosis pulmonar, o en aquellos tratados prolongadamente con corticoides y/o inmunosupresores⁽³⁰⁾.

En líneas generales las complicaciones más frecuentes son:

- **Insuficiencia respiratoria:** es la causa de muerte en el 40% de los casos. En las fases avanzadas de la enfermedad un gran número de pacientes desarrolla insuficiencia respiratoria crónica que se puede presentar de forma rápidamente progresiva si existe fibrosis pulmonar. La insuficiencia respiratoria aguda se debe habitualmente a la progresión fulminante de la enfermedad, aunque en el 30-40% de los casos la exacerbación respiratoria está producida por infecciones, sin poderse identificar ninguna causa desencadenante en el resto de los casos. El examen de la biopsia pulmonar objetiva daño alveolar difuso o neumonía organizada, además de las alteraciones propias de la enfermedad de base. El 90% de los pacientes fallecen y no se ha demostrado ningún efecto beneficioso de la ventilación mecánica ni del tratamiento con glucocorticoides a dosis altas.
- **Infecciones respiratorias:** las bronquiectasias de tracción, la disminución del aclaramiento ciliar y el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores predisponen a las infecciones respiratorias, tanto por gérmenes habituales como oportunistas. Además existe un aumento de la incidencia de tuberculosis pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática.
- **Hipertensión pulmonar:** en las fases avanzadas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas con fibrosis, la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* aparecen en el 70% de los pacientes y es la causa de la muerte en el 30% de los casos.
- **Tromboembolismo pulmonar:** es el responsable de la muerte del 3-7% de los pacientes. Los factores predisponentes son la inactividad debida a la disnea, la insuficiencia cardiaca derecha y la presencia de cáncer de pulmón asociado.
- **Neumotórax:** es poco frecuente (3,6% de los casos) y se acompaña de un rápido deterioro clínico e insuficiencia

TABLA 7. Diagnóstico diferencial de las enfermedades intersticiales pulmonares

-
- Inmunodeficiencias con o sin infección oportunista añadida
 - Aspiración recurrente
 - Edema pulmonar (sobre todo de origen cardiaco) con o sin hipertensión pulmonar
 - Enfermedades vasculares pulmonares: tromboembolismo pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar
 - Fibrosis quística
 - Alteraciones de la motilidad ciliar
 - Neumonitis postinfecciosa
-

respiratoria. Generalmente no se resuelve con drenaje torácico, por la rigidez del parénquima pulmonar, que impide la reexpansión del pulmón.

TRATAMIENTO

El 50% de los casos tiene una etiología específica; el resto son idiopáticos⁽³⁰⁾.

Algunos casos no requieren tratamiento y revierten espontáneamente. La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia, a veces requiere oxigenoterapia durante meses o años, aunque ha sido publicada la mejoría espontánea con el tiempo, posiblemente sin tratamiento⁽⁴⁾.

Los objetivos del tratamiento consisten en evitar la exposición al agente causal, suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad (alveolitis) y tratar las complicaciones. El primer objetivo sólo es posible en las enfermedades de etiología conocida. La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico en las EPID de causa desconocida, ya que no se dispone en la actualidad de fármacos antifibróticos con probada eficacia. Los fármacos que se utilizan son glucocorticoides e inmunosupresores. Las indicaciones y la duración del tratamiento varían según el tipo de EPID. Los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria pueden beneficiarse de la oxigenoterapia y de los vasodilatadores. Un estudio reciente ha demostrado que el sildenafil ocasiona vasodilatación pulmonar y mejoría del intercambio gaseoso⁽³²⁾.

- **Tratamiento de soporte⁽³³⁾:**
 - Evitar tabaco y otros irritantes.
 - Soporte nutricional.
 - Oxigenoterapia.
 - Ejercicio controlado.
 - Broncodilatadores (uso selectivo).
 - Vacunación según calendario asociando la vacuna anual de la gripe y tratamiento agresivo de las infecciones intercurrentes.
 - Transfusiones sanguíneas.
 - Tratamiento del reflujo gastroesofágico asociado, ya sea un fenómeno primario o secundario.

- **Tratamientos específicos:**
 - Evitación de los desencadenantes en neumonitis por hipersensibilidad.
 - Antiinfecciosos como el ganciclovir durante 14-21 días en infección por CMV y VEB⁽³¹⁾.
 - LBA terapéutico seriado y GM-CSF en la proteinosis alveolar asociada a déficit de proteína B del surfactante⁽³⁴⁾.
 - Prednisona en neumonitis intersticial linfocítica, que suele asociarse a infección por VIH y en menor medida con otros inmunosupresores⁽³⁵⁾.
 - En la linfangioliomatosis se precisa de drenaje del quilotórax, alimentación con ácidos grasos de cadena media, y a veces ciclofosfamida y etopósido.
 - Interferón α para la hemangiomatosis pulmonar⁽³⁶⁾.
- **Tratamiento en los casos de causa desconocida:**
 - **Corticosteroides:** el tratamiento más usado es prednisona oral, aunque la terapia con pulsos de esteroides parece asociar menos efectos colaterales, por lo que este tratamiento es preferido por muchos grupos, en particular en niños con enfermedad significativa^(37,38). Además así se evita la regulación a la baja de receptores de glucocorticoides que se observa en el tratamiento diario con este grupo de fármacos⁽³⁷⁾. La prednisona oral se usa a dosis de 1-2 mg/kg/día, durante un tiempo variable, generalmente 4-6 semanas o hasta que exista respuesta satisfactoria. Se debe reducir la dosis a la mínima para el control de la enfermedad, usando regímenes de días alternos si es posible. La metilprednisolona iv a dosis de 10 mg/kg/día con un máximo de 1 gramo durante 3 días consecutivos al mes normalmente requiere 6 ciclos para evaluar respuesta⁽³¹⁾.
 - **Hidroxicloroquina:** se utiliza como alternativa a los corticoides o cuando no existe respuesta a los mismos, o aparecen efectos adversos. Puede asociarse a los corticoides⁽³⁹⁾. La dosis es 6-10 mg/kg/día dividida en dos dosis.
 - **Inmunosupresores** (si no respuesta a corticoides o efectos adversos): ciclofosfamida, azatioprina⁽⁴⁰⁾, metotrexate, ciclosporina o inmunoglobulinas a altas dosis.
 - **Trasplante pulmonar:** el trasplante pulmonar es la última opción terapéutica para las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas que progresan a fibrosis y causan insuficiencia respiratoria. Los candidatos a trasplante deben cumplir los requisitos generales de cualquier candidato a trasplante pulmonar y no presentar contraindicaciones. Para muchos autores debe ser considerado como primera opción en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a mutaciones en las proteínas del surfactante B y ABCA 3⁽³⁴⁾.

PRONÓSTICO

El pronóstico es variable según el tipo de enfermedad, gravedad, estadio y respuesta a tratamiento. Deben ser considerados además los aspectos genéticos. En ausencia de un patrón conocido de herencia, se sugiere que el riesgo de recurrencia es del 10%⁽⁴⁰⁾. Fallecen el 15% de los casos^(33,39). La gravedad de la enfermedad definida por síntomas, saturación de oxígeno en ejercicio, sueño y reposo, e hipertensión pulmonar se ha demostrado útil como predictor de la probabilidad de supervivencia⁽¹⁸⁾.

La mayoría de los niños se recuperan y pueden llevar una vida normal; sólo unos pocos tienen secuelas, como limitación para el ejercicio o necesidad de oxigenoterapia durante largo tiempo⁽⁴⁰⁾.

SEGUIMIENTO

Para valorar la evolución y respuesta al tratamiento, la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society* han elaborado criterios de consenso para la sarcoidosis y la fibrosis pulmonar idiopática, que, de forma general, pueden utilizarse para el resto de enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Es recomendable realizar la sistemática siguiente⁽³⁰⁾:

1. Seguimiento trimestral:

- Control clínico (en especial hay que valorar la disnea utilizando siempre escalas validadas).
- Radiografía de tórax.
- Exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, prueba de difusión y gasometría arterial en reposo)⁽⁴¹⁾.

2. Control anual:

- TACAR de tórax.
- Pruebas de esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr (RioJ)* 2007; 83: 233-240.
2. Barbato A, Panizzolo C. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatric Respir Rev* 2000; 1: 172-8.
3. Bush A. Paediatric interstitial lung disease: not just kid's stuff. *Eur Respir J* 2004; 24: 521-3.
4. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369-78.
5. Clement A, and committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686-97.
6. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992; 121: 867-72.
7. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

8. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis-clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-15.
9. Hilman BC, Amaro-Galvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5: 101-7.
10. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) - a new entity. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 72-3.
11. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104: 1183-6.
12. Hull J, Chow CF, Robertson CF. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 512-5.
13. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O`Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1557-65.
14. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy - a unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 439-47.
15. Fisher M, Roggli V, Merten D, Mulvihill D, Spock A. Coexisting endogenous lipoid pneumonia, cholesterol granulomas, and pulmonary alveolar proteinosis in a pediatric population: a clinical, radiographic, and pathologic correlation. *Pediatric Pathol* 1992; 12: 365-83.
17. Dunbar AE 3rd, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Hamvas A, White FV, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48: 275-82.
18. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (3 Suppl): 20S-21S.
19. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Care Med* 1997; 156: 939-42.
20. Fan LL. Evaluation and therapy of chronic interstitial pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 248-54.
21. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
22. Bush A. Diagnosis of interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 81-2.
23. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-14.
24. Fan LL, Colleen Lum Lung M, Wagener JS. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
25. Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L, Fauroux B, Sardet A, Grosskopf C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 49-54.
26. Colombo JL. Assessment of aspiration syndromes in children. *Clin Pulm Med* 1998; 5: 300-6.
27. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-9.
28. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1647-50.
29. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5.
30. Lee YC, Wu CT, Hsu HH, Huang PM, Chang YL. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 984-90.
31. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580 - 600.
32. Dinwiddie R. Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 108-15.
33. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:895-900.
34. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658-66.
35. Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB Jr, Spray TL, Huddleston CB, August A, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 130: 231-9.
36. Rubenstein A, Bernstein LJ, Charytan M, Krieger BA, Zi-prowski M. Corticosteroid treatment for pulmonary lymphoid hyperplasia in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1998; 4: 13-7.
37. White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991; 118: 59-66.
38. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, Boccon-Gibod L, Tournier G, Clement A. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 332-8.
39. de Benedictis FM, Canny GL, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 44-57.
40. Bush A. Pediatric interstitial lung disease. *Breathe* 2005; 2: 17-29.
41. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.