

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**



**“Función Pulmonar en Pacientes Pediátricos en Tratamiento con  
Quimioterapia”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TESISTA**

**Dra. Andrea Navarro Loza**

**TUTOR DE TESIS**

**Dr. Ambrocio Aguilar Aranda**

**GUADALAJARA, JALISCO; FEBRERO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## AGRADECIMIENTOS

**A DIOS:** Por darme la vida, por su amor y por permitirme llegar hasta este momento.

**A MI ESPOSO E HIJAS:** Por ser lo mejor y el motor de mi vida. Por estar siempre a mi lado, por todo su amor y apoyo. Los amo.

**A MAMA Y PAPA:** Por su apoyo, su compromiso y entrega permanente para superarme y consolidarme como ser humano y en mi profesión. Muchas gracias por su amor y ayuda incondicional.

**A MIS HERMANOS:** Por brindarme su amor, confianza, apoyo, optimismo, risas y alegrías para concluir esta etapa y alcanzar mis metas.

**A MIS AMIGAS (OS):** que me han acompañado a lo largo de esta aventura, aprendiendo y apoyándonos mutuamente, muchas gracias por sus consejos y cariño, por formar parte de mi vida y convertirse en mi familia.

**A MIS MAESTROS:** Por ser mi ejemplo a seguir, por su dedicación y entrega en todo momento para el aprendizaje. En especial muchas gracias al Dr. Ambrocio Aguilar Aranda y al Dr. Héctor Hernán Ruíz Gutiérrez por su valioso tiempo, su apoyo, sus enseñanzas y por ser en este momento el pilar más importante para la culminación de este periodo de mi vida, su esfuerzo se ve reflejado en lo que hemos logrado.

## IDENTIFICACION DE LOS AUTORES

**Autor:** Dra. Andrea Navarro Loza  
Residente de Neumología Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Correo electrónico: [andrea741@hotmail.com](mailto:andrea741@hotmail.com)

**Tutor de Tesis:** Dr. Ambrocio Aguilar Aranda  
Neumólogo Pediatra  
Medico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Correo electrónico: [draguilaraneumo@hotmail.com](mailto:draguilaraneumo@hotmail.com)

**Asesor Metodológico:** Dra. en C. Cecilia Colunga Rodríguez  
Investigador asociado Unidad de Investigación Médica.  
UMAE, Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Correo electrónico: [Cecilia.colunga@imss.gob.mx](mailto:Cecilia.colunga@imss.gob.mx)

**Asesor Clínico:** Dr. Héctor Hernán Ruíz Gutiérrez  
Neumólogo Pediatra  
Medico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Correo electrónico: [hruizgdr@yahoo.com.mx](mailto:hruizgdr@yahoo.com.mx)

## INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del Problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Material y Métodos	20
Análisis de Datos	24
Aspectos Éticos	25
Resultados	26
Discusión	33
Conclusiones	36
Referencias Bibliográficas	37
Anexos	39

## RESUMEN

**Título:** Función pulmonar en pacientes pediátricos en tratamiento con quimioterapia.

**Antecedentes:** Hoy en día en países con nivel socioeconómico avanzado, las enfermedades neoplásicas en la infancia constituyen, después de los accidentes, la segunda causa de muerte; en los niños mayores de un año representan el 2% de todos los tumores humanos (1). En general, la incidencia es mayor en el grupo de menores de 5 años, disminuye un poco en el de 5 a 9 y aumenta en el de 10 a 14 (2).

La quimioterapia es en la mayoría de los casos el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad neoplásica, aunado a la resección de la lesión tumoral en los tumores sólidos y en otras ocasiones a la radioterapia.

Un efecto colateral frecuente de los fármacos oncológicos, es la toxicidad sobre el sistema respiratorio, con distintos grados de compromiso, que van desde un episodio agudo y letal, hasta una descompensación crónica que se manifiesta incluso años después del tratamiento antitumoral. Las lesiones pueden prevenirse o reducirse evitando el uso o disminuyendo la dosis total de fármacos tóxicos para el pulmón.

Cada vez se conocen más fármacos capaces de inducir daño pulmonar. Sin embargo, la incidencia real se desconoce debido a que algunas reacciones son de carácter esporádico o idiosincrásico, al uso simultáneo de varias medicaciones, a la aparición de la reacción luego de la suspensión del fármaco, así como también a la falta de comunicación de muchas de ellas. Un estimado del 5-10% de los pacientes sometidos a quimioterapia finalmente desarrolla enfermedad pulmonar relacionada con la terapéutica (5), por lo tanto el diagnóstico de enfermedad pulmonar causada por agentes quimioterapéuticos es un desafío para el médico. Las manifestaciones clínicas iniciales de afectación pulmonar secundaria al uso de quimioterapia, como hipertermia, disnea de esfuerzo, decaimiento y tos seca, se acompañan de cambios radiológicos que suelen preceder a la clínica cuando se utilizan agentes potencialmente tóxicos para el pulmón. El compromiso en general es difuso y bilateral. Sin embargo, las pruebas de la función pulmonar pueden manifestar restricción u obstrucción previamente a los cambios radiológicos; por lo tanto, una manera de detección precoz es mediante pruebas de función pulmonar (PFP), como espirometría, difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y medición de volúmenes pulmonares (pletismografía), previo al inicio del tratamiento (4).

Existen diferentes formas de presentación clínica que se pueden desarrollar por la toxicidad pulmonar asociada con agentes quimioterapéuticos, la más común es la neumonitis intersticial, también se puede presentar derrame pleural, hipersensibilidad pulmonar, broncoespasmo, bronquiolitis obliterante y hemorragia alveolar las cuales se presentan con manifestaciones clínicas y radiológicas antes mencionadas y su principal patrón en las pruebas de función pulmonar es restrictivo. Dentro de los fármacos quimioterapéuticos que causan mayor daño pulmonar se encuentra la bleomicina, seguida de la dactinomicina, metotrexate, mitomicina, dactinomicina, ara-C, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, doxorubicina y etoposido principalmente.

**Objetivo:** Evaluar la función pulmonar en pacientes en tratamiento con quimioterapia atendidos en los servicios de Hematología y Oncología en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente de Marzo del 2012 a Enero del 2013.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte constituido por todos los pacientes de 6 a 16 años que inicien con tratamiento quimioterapéutico atendidos por los servicios de Hematología y Oncología de Marzo 2012 a Enero de 2013 en la UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO a los cuales se les realizará exploración de la función pulmonar, con espirometría, pletismografía, Difusión de Monóxido de Carbono y oximetría de pulso, así como interrogatorio dirigido para la detección de síntomas respiratorios, radiografía de tórax; todo esto al inicio del estudio y a los 6 meses de iniciada la terapia con fármacos quimioterapéuticos. La información será consignada en los formularios correspondientes. Estadística: Se realizó estadística descriptiva (frecuencia, porcentaje para las variables cualitativas; y de promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas). Se evaluaron las diferencias encontradas entre las distintas mediciones de la población incluida (al inicio de tratamiento con quimioterapia y a los 6 meses) por medio de ANOVA o t student, con nivel de significación de  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 8 pacientes en el estudio. No hubo predilección con respecto al género. Todos los pacientes fueron sanos pulmonares. Los síntomas principales fueron tos seca irritativa en un 62% y disnea de esfuerzo en un 37%. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con radioterapia. Tres de los pacientes (37.5%) presentaron infiltrados intersticiales basales bilaterales en la radiografía de tórax a los 6 meses de tratamiento con quimioterapia, el resto estaba normal. La oximetría de pulso se mantuvo normal en todos los pacientes en la evaluación inicial y después del tratamiento con quimioterapia. Solo un paciente presentó patrón obstructivo moderado en la evaluación de seguimiento con espirometría previa normal. Tres pacientes (37.5%)

obtuvieron patrón sugestivo de restricción con FVC bajos en la espirometría pero solo una paciente presentó pletismografía alterada con patrón obstructivo moderado en la evaluación de seguimiento. Esa misma paciente a la cual se le administró bleomicina presentó disminución moderada de la difusión del monóxido de carbono con valor inicial de 91% y disminución hasta el 58% en la segunda evaluación. Dos pacientes presentaron disminución del %DLCO, la paciente que se mencionó previamente con disminución moderada y otro paciente con disminución leve. La diferencia entre los valores de las pruebas de función pulmonar (espirometría, pletismografía y %DLCO) no fue estadísticamente significativa con respecto a la valoración inicial y posteriormente a los 6 meses de tratamiento con quimioterapia.

**Conclusiones:** Conforme a lo reportado en la literatura universal encontramos una incidencia similar de toxicidad pulmonar secundaria al uso de quimioterapia. El fármaco quimioterapéutico bleomicina fue el más tóxico pulmonar condicionando alteración funcional pulmonar con patrón restrictivo y disminución de la difusión de monóxido de carbono con significancia estadística. El patrón restrictivo funcional fue la afectación predominante. La radiografía por sí sola no es útil para diagnosticar toxicidad pulmonar ya que en la mayoría de los pacientes se encontraba normal; al igual que la oximetría de pulso. Sugerimos deben realizarse pruebas de función pulmonar a todos los pacientes que inicien tratamiento con quimioterapia para hacer diagnóstico oportuno, así como para seguimiento y pronóstico de tal afectación. Sin embargo debido a que el tamaño de la muestra fue pequeño, sugerimos deberán realizarse estudios que incluyan un número mayor de casos para considerar los resultados como significativos.

## ANTECEDENTES.

El cáncer infantil se caracteriza por el crecimiento excesivo y descontrolado de células genéticamente alteradas en su ciclo celular, las cuales dañan e invaden tejidos y órganos provocando finalmente la muerte del individuo. Se clasifica principalmente en carcinoma, sarcoma y leucemia o linfoma (1).

Hoy en día en países con nivel socioeconómico avanzado, las enfermedades neoplásicas en la infancia constituyen, después de los accidentes, la segunda causa de muerte; en los niños mayores de un año representan el 2% de todos los tumores humanos (1). Se reporta una incidencia anual para todos los tumores malignos en menores de 15 años de 12.45 por 100,000 niños en los países desarrollados y el INEGI señala que en el 2006 los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte en México, 63.888 personas fallecieron, lo que representa el 12.9% del total de las defunciones registradas en la población (3). Los tumores malignos son la cuarta y segunda causa de muerte en el grupo de 1 a 4 y de 5 a 14 años, respectivamente.

En la actualidad las leucemias son las neoplasias más comunes en los niños y de estas la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la variedad más frecuente de leucemia en la infancia, el pico de mayor incidencia es entre los 2 y 5 años de edad con ligero predominio en el sexo masculino. Los tumores del SNC son también importantes dentro de la oncología pediátrica ya que constituyen el segundo tipo más frecuente de cáncer en los niños y ocupan el primer lugar dentro de los tumores sólidos; la tercera neoplasia con mayor frecuencia son los linfomas, los cuales son responsables del 10% de las enfermedades neoplásicas en menores de 15 años de edad (1).

En general, la incidencia es mayor en el grupo de menores de 5 años, disminuye un poco en el de 5 a 9 y aumenta en el de 10 a 14, en cuanto al sexo el cáncer afecta a un mayor número de niños que niñas y esta proporción se mantiene de forma constante en todos los países (2).

La quimioterapia es en la mayoría de los casos el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad neoplásica, aunado a la resección de la lesión tumoral en los tumores sólidos y en otras ocasiones a la radioterapia.

Un efecto colateral frecuente de los tratamientos oncológicos, es la toxicidad sobre el sistema respiratorio, con distintos grados de compromiso, que van desde un episodio agudo y letal, hasta una descompensación crónica que se manifiesta incluso años después del tratamiento antitumoral. Las lesiones pueden prevenirse o reducirse evitando el uso o disminuyendo la dosis total de fármacos tóxicos para el pulmón, aunque no siempre es posible cumplir estas premisas en la búsqueda del control del tumor.

Cada vez se conocen más fármacos capaces de inducir daño pulmonar. Sin embargo, la incidencia real se desconoce debido a que algunas reacciones son de carácter esporádico o idiosincrásico, al uso simultáneo de varias medicaciones, a la aparición de la reacción luego de la suspensión del fármaco, así como también a la



falta de comunicación de muchas de ellas. Además, los hallazgos histológicos no suelen ser definitivos y en muchas ocasiones sirven para excluir complicaciones infecciosas o recidivas o metástasis tumorales. Por todo ello, el diagnóstico suele ser por exclusión y por el progreso de la enfermedad.

Un estimado del 5-10% de los pacientes sometidos a quimioterapia finalmente desarrolla enfermedad pulmonar relacionada con la terapéutica (5), por lo tanto el diagnóstico de enfermedad pulmonar causada por agentes quimioterapéuticos es un desafío para el médico ya que este se complica por varios factores que a continuación se mencionan:

1. El tratamiento usualmente se administra con regímenes de múltiples fármacos o en combinación con otras modalidades terapéuticas como radioterapia. A menudo es imposible adjudicar la toxicidad pulmonar a un solo fármaco dentro de un régimen de este tipo.
2. Los pacientes sometidos a quimioterapia frecuentemente están inmunosuprimidos y por consiguiente susceptibles a infecciones por gérmenes oportunistas que pueden simular la toxicidad por fármacos. La infección aun es la complicación pulmonar más frecuente en el huésped inmunocomprometido, y el pulmón es el sitio más habitual de infección grave.
3. Los cánceres por sí mismos pueden simular una enfermedad pulmonar..
4. La toxicidad pulmonar debida a un solo agente quimioterapéutico puede presentarse con varios síndromes diferentes que varían clínica, radiográfica y temporalmente. La toxicidad debida a algunos agentes quimioterapéuticos puede aparecer meses o años después del tratamiento.
5. La toxicidad de algunos fármacos parece estar relacionada con niveles de dosificación acumulativos. Sin embargo las reacciones adversas pueden producirse incluso con una dosis acumulativa baja cuando la sospecha clínica para la toxicidad es alta.

El pulmón dispone de mecanismos para mantener un delicado equilibrio entre las reacciones inflamatorias y las vías de desintoxicación protectoras. Cualquier agente externo que altere dicho balance desencadena un daño pulmonar transitorio o progresivo y definitivo. Por lo tanto dentro de los mecanismos de defensa que más contribuyen o se ven afectados por la quimioterapia son:

- a) **Sistema oxidante/antioxidante.** Especies oxidantes del tipo de anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, etc., son producidas dentro de las células fagocitarias (macrófagos, polimorfonucleares, eosinófilos o monocitos). Si estas moléculas son liberadas y no son bloqueadas por sistemas defensivos, participan en reacciones redox con liberación posterior de ácidos grasos que inestabilizan las membranas. Los mecanismos de defensa antioxidante incluyen sistemas enzimáticos como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa, etc. Ciertos fármacos, como la ciclofosfamida, la bleomicina o la carmustina, alteran este equilibrio por bloqueo enzimático o inducción a la producción y la liberación de agentes oxidantes.

- b) **Sistema inmune.** El sistema inmunológico mediado por linfocitos y macrófagos alveolares contrarresta un número de mediadores liberados desde células pulmonares residentes, que amplifican reacciones tóxicas que lesionan el pulmón. Algunos agentes citotóxicos como la bleomicina, el metotrexato y la ciclofosfamida, son capaces de alterar este balance normal efector/supresor, alteración que se manifiesta a través del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, neumonitis o alveolitis linfocitaria.
- c) **Sistema de reparación de la matriz.** Un desequilibrio entre la colagenogénesis y la colagenólisis favorece la deposición pulmonar de colágeno. La bleomicina tiene la capacidad de modificar el crecimiento de los fibroblastos estimulando su proliferación y el aumento de la producción de colágeno, lo cual favorece el desarrollo de la fibrosis pulmonar.
- d) **Sistema proteolítico.** El sistema normal de proteasa/antiproteasa (alfa1-proteasa) contrarresta la acción de la elastasa liberada por los macrófagos y los polimorfonucleares. Tanto la ciclofosfamida como la bleomicina, a través de la producción de radicales libres de oxígeno, son capaces de inhibir la alfa1-proteasa, favoreciendo una acción proteolítica.

Las manifestaciones clínicas iniciales de afectación pulmonar secundaria al uso de quimioterapia, como hipertermia, disnea de esfuerzo, decaimiento y tos seca, se acompañan de cambios radiológicos que suelen preceder a la clínica cuando se utilizan agentes potencialmente tóxicos para el pulmón. El compromiso en general es difuso y bilateral y debe pensarse en otra complicación si es localizado (recidiva, metástasis, infección). Sin embargo, las pruebas de la función pulmonar pueden manifestar restricción u obstrucción previamente a los cambios radiológicos; por lo tanto, una manera de detección precoz es mediante pruebas de función pulmonar (PFP), como espirometría, difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y medición de volúmenes pulmonares (pletismografía), previo al inicio del tratamiento (4).

Existen diferentes formas de presentación clínica que se pueden desarrollar por la toxicidad pulmonar asociada con agentes quimioterapéuticos, la más común es la **neumonitis intersticial** que es de comienzo insidioso, con disnea progresiva y tos seca. La radiografía de tórax presenta un compromiso intersticial difuso y bilateral. Dentro de las pruebas de función pulmonar, la difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO) es la primera en alterarse. Puede progresar a la fibrosis pulmonar, la cual constituye la etapa final de una neumonitis intersticial progresiva, que clínicamente se caracteriza por disnea de esfuerzo y luego de reposo, con estertores bilaterales de tipo crepitantes secos con predominio basal. La hipertensión pulmonar que se desarrolla depende de la severidad de la fibrosis y en ocasiones se presenta hipocratismo digital. La radiografía de tórax evidencia reducción del tamaño pulmonar y presencia de un patrón de tipo reticulonodulillar difuso, que en los casos de fibrosis avanzada llega a un patrón en panal de abeja. La tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución presenta densidades intersticiales en parches, de distribución periférica y subpleural, que pueden acompañarse de imágenes con patrón el panal de abeja. Las pruebas de la función pulmonar evidencian restricción con disminución de la capacidad vital, %DLCO y volúmenes pulmonares. Existe hipoxemia de esfuerzo o reposo. La confirmación diagnóstica requiere biopsia a cielo abierto. (5,8).

La **hipersensibilidad pulmonar** se puede presentar desde horas a días después de administrado el fármaco, se manifiesta con tos seca, escalofríos, disnea y fiebre. Suele asociarse con manifestaciones cutáneas y eosinofilia en sangre periférica. En la radiografía de tórax se evidencia la presencia de infiltrados periféricos. Hay disminución de la DLCO de aparición rápida. Los pacientes se recuperan al suspender la medicación asociado al uso de esteroides sistémicos.

El **derrame pleural** cuando se presenta no es muy importante y suele acompañar a cualquiera de las otras manifestaciones y su hallazgo es más bien radiológico, y en ocasiones es bilateral.

La aparición de **edema pulmonar** suele ser muy próxima a la toma del medicamento. En algunas situaciones depende de una sobredosis del fármaco. Las características clínicas son disnea severa, hipoxemia y fiebre, pero sin cardiomegalia. La radiografía de tórax evidencia un compromiso alveolar difuso bilateral y presenta restricción pulmonar con disminución de la DLCO. Por lo general tiene buen pronóstico y la interrupción de la administración del fármaco sospechado permite la resolución del cuadro.

**Broncoespasmo** esta forma de presentación no difiere de una clásica crisis asmática, existe mejoría con la suspensión del fármaco y el uso de broncodilatadores.

La **bronquiolitis obliterante** aparece luego de varias semanas de la interrupción del medicamento, con disnea progresiva secundaria a la obstrucción del flujo aéreo sin mayor respuesta a broncodilatadores, tos no productiva y adelgazamiento. La radiografía de tórax varía desde la normalidad hasta evidencia de infiltrados localizados. Presenta una DLCO disminuida.

En la **hemorragia alveolar** se presenta dificultad respiratoria de manera rápida, hemoptisis y anemia; si el sangrado es importante pueden auscultarse estertores de tipo crepitantes. El patrón radiográfico es un infiltrado difuso con ocupación alveolar. La presencia de macrófagos cargados de hemosiderina en el BAL confirma el diagnóstico clínico pero no el etiológico; si se sospecha de un fármaco como responsable, debe suspenderse. El uso de corticosteroides e inmunosupresores es de utilidad.

Como ya se menciono los quimioterapéuticos pueden ocasionar daño pulmonar y a continuación se describen los principales fármacos que lo inducen:

#### **Antibióticos citotóxicos:**

##### **Bleomicina**

Esta mezcla de péptidos antibióticos obtenidos de *Streptomyces verticillus* constituye uno de los agentes citotóxicos más usados en pediatría para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y de otros linfomas, en

tumores testiculares, etc. El fármaco se concentra en la piel y el pulmón. La limitación de su uso por lo general se desprende de su potencial para causar toxicidad pulmonar. La incidencia global de lesión pulmonar inducida por bleomicina varía del 3-40%. La presentación clínica de la toxicidad por bleomicina suele ser subaguda e insidiosa y aparece en el transcurso de unas semanas a seis meses después del tratamiento (9). Los pacientes por lo general presentan disnea, tos no productiva y fiebre de bajo grado. Puede haber dolor subesternal o torácico pleurítico pero es infrecuente. Hasta el 20% de los pacientes son asintomáticos.

Deberán considerarse pacientes de alto riesgo a los que reciban bleomicina y radioterapia asociada, ya sea en forma previa o simultánea. La oxigenoterapia administrada en concentraciones altas potencia la capacidad tóxica pulmonar de la bleomicina recibida de 2 a 12 meses previos, con el posible desarrollo de distrés respiratorio. La auscultación revela la presencia de estertores bibasales finos que en etapas avanzadas serán gruesos. La radiografía de tórax habitualmente muestra infiltrados reticulares o nodulares finos bilaterales de predominio basal que a menudo comienza en los ángulos costofrénicos. La TC de tórax es más sensible para demostrar infiltrados tempranos de enfermedad intersticial y para el monitoreo de la progresión de la enfermedad; como complicación, en ocasiones puede desarrollarse un neumotórax. La asociación entre bleomicina y ciclofosfamida en niños con sarcoma de Ewing puede llevar al desarrollo de nódulos fibróticos en pulmón; éstos requieren el diagnóstico diferencial con metástasis mediante una biopsia toracoscópica. (15, 18).

Las pruebas de función pulmonar se modifican antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas o radiológicas; los pacientes pueden evidenciar disminución de la saturación de oxígeno y de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO). La toxicidad progresiva e irreversible se relaciona con enfermedad más avanzada, disnea severa, hipoxemia en reposo y hallazgos físicos y radiológicos significativos con progresión de infiltrados bibasales hacia una consolidación franca. Una vez diagnosticado el compromiso pulmonar, si es leve, la simple interrupción de la administración de bleomicina logra la resolución clínica. En casos de afección pulmonar severa se ha intentado el uso de corticosteroides por tiempo prolongado, con mejoría clínica y radiológica pero con permanencia de las pruebas de la función pulmonar anormales, por lo que éstas no son útiles para el monitoreo de la respuesta a los corticoides. Se ha documentado en algunos casos que la interrupción de los corticoides llevó a la recurrencia de las manifestaciones clínicas y radiológicas (15).

### **Dactinomicina**

Se asocia en forma ocasional a toxicidad pulmonar, por lo general se presenta como una neumonitis intersticial con fibrosis pulmonar. A semejanza de la bleomicina y la mitomicina, la dactinomicina puede exacerbar la lesión inducida por radiación. Este efecto radiosensibilizante puede ser de larga evolución (9).

**Agentes alquilantes:****Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es una mostaza nitrogenada con un grupo fosfamida cíclico utilizado para el tratamiento de diversos tumores y afecciones reumáticas. Si bien no es tan frecuente la toxicidad pulmonar (1-3%), ésta puede ser severa y muchas veces fatal. La lesión es mediada por mecanismos oxidativos y de hipersensibilidad. La presentación pulmonar de su toxicidad puede ser a través de una neumonitis o como diestrés respiratorio. El inicio del cuadro pulmonar puede tener lugar después de 2 semanas a 6 meses, o luego de varios años (5,9,10), con disnea de esfuerzo, tos y fiebre. En la auscultación pulmonar se evidencia la presencia de estertores crepitantes al final de la inspiración. La radiografía de tórax revela un infiltrado intersticial de tipo neumocítico, asociado con un descenso de la PO<sub>2</sub> arterial. El tratamiento consiste en la administración de corticosteroides y en la intervención de la ciclofosfamida.

**Nitrosoureas:****Carmustina**

La carmustina (BCNU) es un agente antineoplásico que se utiliza en el tratamiento de gliomas y linfomas. La toxicidad pulmonar aumenta en forma lineal con la dosis administrada si supera 1.5 g/m<sup>2</sup>, con una incidencia de daño pulmonar del 20% al 30%. Los pacientes jóvenes tienen un riesgo mayor de toxicidad. El inicio de la enfermedad se produce en 1 a 12 meses de haber recibido el fármaco y las manifestaciones clínicas no difieren mayormente de las que presenta la bleomicina. (9).

**Antimetabolitos:****Metotrexato**

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la reproducción celular al producir una deficiencia aguda de coenzimas del folato. Se utiliza para tratar una gran variedad de enfermedades malignas y benignas, como leucemias, sarcoma osteogénico, psoriasis y artritis reumatoidea. Cuando se usa a dosis altas para el tratamiento de cánceres se estima que la incidencia de toxicidad pulmonar es del 7% (11). A diferencia de otros agentes, el daño pulmonar por metotrexato puede ser reversible, incluso sin necesidad de discontinuar la droga, así como su restitución no siempre implica la repetición de daño pulmonar. Todas las vías de administración se relacionan con toxicidad pulmonar (intravenosa, intratecal, oral, intramuscular). El mecanismo de lesión es de hipersensibilidad.

La manifestación prodrómica inicial es subaguda con cefalea y decaimiento, seguida por acortamiento de la respiración, tos no productiva, fatiga, fiebre e hipoxemia; las erupciones cutáneas son menos frecuentes, los cuales se presentan en los primeros 4 meses después de la iniciación del tratamiento. En el examen físico se evidencian taquipnea, cianosis y estertores difusos.

Los gases en sangre revelan hipocapnia e hipoxemia y un 50% de los pacientes presentan eosinofilia en sangre periférica. No se han demostrado cambios en la función pulmonar (espirometría, pletismografía y DLCO) con

dosis bajas por ejemplo en el tratamiento de la artritis reumatoide pero si se ha observado disminución de la difusión en dosis bajas para el tratamiento de leucemias o linfomas. (11).

El pronóstico del daño pulmonar en general es favorable, con una mortalidad del 10% (11, 13). Si se sospecha neumonitis por metotrexato, deben suspenderse su administración e instituirse medidas de sostén. En general el tratamiento incluye el retiro del fármaco y la administración de corticosteroides, que aceleraría la recuperación y si el compromiso es severo debe administrarse oxígeno suplementario.

### **Arabinósido de citosina**

Llamado también citarabina (ara-C), es un análogo del nucleósido pirimidina que inhibe con rapidez la síntesis de DNA. La toxicidad pulmonar es comparable a la intensidad del tratamiento. Los regímenes de dosis altas se asociaron con una incidencia del 5-44% de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda. Los síntomas incluyen fiebre, tos, disnea y taquipnea y pueden coincidir con el tratamiento quimioterapéutico o retrasarse hasta varias semanas después de haberlos comenzado. Puede haber hipoxemia. Las radiografías de tórax por lo general muestran un patrón intersticial o alveolar difuso. (5, 9)

### **Azatioprina y mercaptopurina**

La azatioprina se usa como agente inmunosupresor en el tratamiento de enfermedades no neoplásicas y en el manejo médico de trasplante de órganos. Su producto metabólico, la mercaptopurina se utiliza como agente antineoplásico. Estos fármacos raras veces se asocian a toxicidad pulmonar (9). Se informaron neumonitis intersticial, neumonitis eosinófila y fibrosis.

### **Alcaloides:**

Los alcaloides generalmente utilizados como fármacos individuales por lo general no se asocian a toxicidad pulmonar. Sin embargo se comunicó que la combinación de **vinblastina, vincristina o vindesina** a otros fármacos quimioterápicos principalmente mitocimina se asocio a edema pulmonar no cardiogénico, neumonitis intersticial y broncoespasmo (9, 17).

### **Otros agentes:**

#### **Doxorrubicina**

El uso de la antracicilina habitualmente es limitado debido a la toxicidad cardiaca. Mientras que con este fármaco no se describe toxicidad pulmonar directa, su combinación con radioterapia torácica, ya sea durante la terapéutica con doxorrubicina o antes, aumenta la incidencia de neumonitis por radiación en el 10% de los pacientes (17).

## **Etoposido**

También llamado VP-16, a pesar de su amplio uso en múltiples enfermedades oncológicas solo se han reportado pocos casos de toxicidad pulmonar. Pero esta puede ocurrir posterior al primer ciclo de tratamiento. El retiro del fármaco y el uso de esteroides puede ser de utilidad para el alivio de los síntomas.

Para que ocurra la toxicidad pulmonar se asocian diferentes mecanismos irritativos ya mencionados, que ocasionan un proceso de reparación con proliferación y diferenciación a nivel del intersticio pulmonar lo que favorece la aparición de fibrosis, es por esto que aumenta el grosor capilar y se dan las anomalías funcionales características de la lesión pulmonar asociada a quimioterápicos (enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis intersticial), tanto en el intercambio gaseoso como en la mecánica pulmonar, que se pueden evidenciar a través de una espirometría, pletismografía y difusión de gases (10). Cuando se evalúan las propiedades mecánicas del pulmón en general se manifiestan dando un patrón restrictivo, ya que en algunas ocasiones la alteración se puede centrar en la vía aérea periférica y podría manifestarse como un proceso de tipo obstructivo o mixto, sin embargo, la restricción sigue siendo la alteración funcional que predomina, y esta nos dará una disminución en la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad residual funcional (FRC), volumen de reserva espiratorio (ERV) y volumen residual (RV), alteraciones que se deben esencialmente a una disminución en la capacidad de distensión del parénquima pulmonar, sin embargo se mantiene la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (FVC).

Para la evaluación de estos pacientes, se cuenta con las pruebas de función pulmonar. En ella se incluye la espirometría, pletismografía y Difusión de gases, siendo la espirometría la que se considera como la prueba más accesible y reproducible para evaluar la mecánica de la respiración.

## **Espirometría**

La espirometría mide la cantidad de aire que un sujeto es capaz de desplazar de manera forzada en función del tiempo, lo que depende del calibre de los bronquios, de las propiedades elásticas del tórax y de los pulmones, así como de la integridad de los músculos respiratorios.

Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y el cociente VEF1/ CVF. La CVF es el mayor volumen de aire, medido en litros, que se puede exhalar por la boca con máximo esfuerzo después de una inspiración máxima. El VEF1 es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de CVF. El cociente VEF1/CVF es la proporción de la CVF exhalada en el primer segundo de la maniobra de CVF.

La espirometría es el estándar de oro para medir la obstrucción bronquial y, por lo tanto, es de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades respiratorias (19,23). La restricción pulmonar no puede ser diagnosticada con precisión mediante una espirometría ya que ésta no permite medir el volumen residual (VR). A pesar de esta limitación, una vez diagnosticada apropiadamente la restricción pulmonar por los métodos

adecuados como la pletismografía corporal, la espirometría es de utilidad en el seguimiento de los pacientes con enfermedades restrictivas.

Existen algunas contraindicaciones relativas para la realización de la espirometría dentro de las que se incluyen: enfermedad cardiovascular aguda o descompensada en los últimos tres meses (infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular), neumotórax en los noventa días previos, riesgo de hemoptisis o ruptura de aneurisma, cirugía de tórax, abdomen, ojos u oídos en los últimos tres meses, infecciones respiratorias agudas en las últimas dos semanas, tuberculosis pulmonar activa y embarazo avanzado o complicado (19,21,24).

Antes de interpretar la prueba hay que verificar que exista la información suficiente para evaluar la calidad de la misma. Existen dos criterios básicos para analizar la calidad de una espirometría. Los criterios de aceptabilidad hacen referencia a que la maniobra tenga un inicio súbito, se inscriba el flujo-pico y exista un descenso gradual hasta la línea de base. La duración de la espiración forzada debe de ser al menos de 6 segundos, pero en niños se permite al menos 3 segundos, deberá alcanzar una meseta (variaciones de < 25 mL en el volumen espirado) al menos de un segundo y no debe de haber artefactos tales como esfuerzo variable, tos, cierre glótico, entre otros. La aceptabilidad de la maniobra se documenta en la curva flujo-volumen (permite evaluar principalmente el inicio de la maniobra) y la curva volumen-tiempo (evalúa especialmente el final de la maniobra) (19).

Una vez obtenidos los tres esfuerzos aceptables (hasta un máximo de 15 esfuerzos), se procede a evaluar la repetibilidad. Mediante el análisis de la repetibilidad podemos saber qué tanto se parece un esfuerzo al otro. La repetibilidad (la diferencia entre los valores de las dos mayores CVF y entre los dos valores mayores de VEF1, aunque provengan de maniobras diferentes) no debe de ser en condiciones ideales, mayor a 150 mL o a 100 mL cuando la CVF sea menor de 1 L. Se acepta que la repetibilidad pueda ser hasta un máximo de 200 mL.

Los tres patrones funcionales que pueden identificarse en una espirometría son patrón normal, patrón obstructivo y patrón sugestivo de restricción. Como se ha expresado antes no existe el patrón mixto en la espirometría. Únicamente cuando se dispone de medición de volúmenes pulmonares puede identificarse dicho patrón funcional, el cual se define por obstrucción documentada en la espirometría y restricción documentada en la pletismografía (20-22).

Para la interpretación primero se analizará el cociente VEF1/FCV para identificar si existe un proceso obstructivo el cual se corrobora cuando este es menor de 70%. ( tabla 1) o con respecto a los porcentajes de los predichos con respecto a la edad, peso y talla del paciente en el caso de pacientes pediátricos (19).



Tabla 1. Patrones funcionales en espirometría.

Patrón funcional	VEF1/CVF	CVF	VEF1	Observaciones
Normal	> 70% o > LIN	> 80%	> 80%	Ninguna
Obstrutivo	< 70% o < LIN	> 80%	Cualquiera	Graduar la gravedad de la obstrucción
Sugerente de restricción	> 70% o > LIN	< 80%	Cualquiera	Confirmar mediante la medición de volúmenes pulmonares

VEF<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; LIN: Límite inferior de la normalidad.

Posteriormente debemos valorar la gravedad de la obstrucción mediante el VEF1 expresado como porcentaje de lo esperado (tabla 2) (19).

Tabla 2. Gravedad de la obstrucción utilizando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado como porcentaje del esperado (VEF1 % p) de acuerdo con la clasificación de la ATS.

Grado de obstrucción	VEF1 % p
Leve	80-100
Moderado	70-79
Moderadamente grave	50-69
Grave	35-49
Muy grave	< 35

Desde el punto de vista funcional respiratorio, esta entidad presentan un trastorno predominantemente restrictivo caracterizado por una progresiva disminución de los volúmenes y capacidades, aunque son excepciones los volúmenes pulmonares normales o levemente elevados; en algunos casos puede coexistir disminución al flujo aéreo. Las pruebas de función respiratoria revelan un patrón restrictivo con reducción de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad.

### Pletismografía

Esta prueba es considerada como el estándar de referencia para la medición absoluta de los volúmenes pulmonares ya que mide el volumen de aire en el tórax.

La medición de volúmenes y capacidades pulmonares es indispensable en condiciones específicas que requieren de un diagnóstico fisiológico correcto. Estas condiciones incluyen: medición de gas atrapado o atrapamiento aéreo, establecer el diagnóstico de alteración restrictiva, establecer el diagnóstico de alteración mixta (obstructiva y restrictiva), en la valoración de riesgo quirúrgico, evaluación de incapacidad laboral y cuantificación del espacio aéreo no ventilado para el cual además se requiere de medición por dilución de helio (19,24).

Esta prueba, implica que el volumen no cambia y las mediciones se llevan a cabo por cambios de presión. Esto se logra al introducir al sujeto a una cabina hermética que cuenta con dos transductores de presión. La capacidad residual funcional (CRF) o volumen de gas intratorácico (VGIT) es la suma del volumen de reserva

espiratorio (VER) y del volumen residual (VR). Es el punto de equilibrio entre la retracción elástica del parénquima pulmonar y las fuerzas de oposición de la caja torácica. Es el volumen de aire que queda en los pulmones después de una respiración a VC. Después de varias respiraciones a VC con el individuo en el interior de la cabina hermética, ocurre una oclusión que impide el flujo aéreo verdadero. Durante la oclusión, el paciente debe hacer una respiración conocida como jadeo con una frecuencia de 3-5 respiraciones por minuto. La oclusión dura aproximadamente 3 segundos y es el momento crítico de la prueba ya que es durante ésta cuando se lleva a cabo la medición de la CRF. Una vez abierta la válvula, el paciente debe realizar una inspiración máxima para la medición de la CI y, posteriormente, una exhalación completa de manera lenta y relajada. La CPT es la suma de la CRF más la CI (19,24).

Las principales mediciones de la pletismografía corporal por su utilidad clínica son la CPT, el VR y la CI; aunque esta prueba también permite medir otros volúmenes, como el VC, el de reserva inspiratoria y espiratoria, así como las resistencias pulmonares. La CPT es el máximo volumen de aire (medido en L) que puede ser contenido por los pulmones, lo que se traduce en tamaño pulmonar. Con esta medición podemos hacer el diagnóstico definitivo de restricción, así como de hiperinflación pulmonar, para este último diagnóstico también es necesario considerar al VR. El VR es la cantidad de aire que se mantiene en los pulmones después de una espiración máxima y nos indica si existe atrapamiento de aire. Las contraindicaciones de la prueba son las mismas que para la espirometría (24).

Si bien, la prueba es muy segura existen complicaciones potenciales que son compartidas por la espirometría y que son: síncope, accesos de tos, broncoespasmo, dolor torácico, aumento de presión intracraneal y crisis de ansiedad.

Al igual que con la espirometría deberán obtenerse tres maniobras aceptables. Para la repetibilidad, la variable tomada en cuenta es la capacidad vital (CV). La diferencia entre las dos mejores maniobras deberá ser  $< 150$  mL; sin embargo, en la pletismografía también se evalúa la varianza del VGIT, que no debe rebasar el 5% (19). No se han establecido criterios claros para la evaluación de los patrones funcionales pero en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se han propuesto los siguientes (tabla 3).

Tabla 3. Patrones funcionales propuestos y obtenidos a partir de la pletismografía corporal.

Parámetro	Porcentaje del predicho (%)	Gravedad
CPT	> 120	Obstrucción con hiperinflación
	80-119	Normal
	70-79	Restricción leve
	60-69	Restricción moderada
	50-59	Restricción moderadamente grave
	35-49	Restricción grave
	< 35	Restricción muy grave
CV	80-119	Normal
	70-79	Restricción leve
	60-69	Restricción moderada
	50-59	Restricción moderadamente grave
	35-49	Restricción grave
	< 35	Restricción muy grave
VR	< 119	Normal
	> 120	Atrapamiento aéreo leve
	131-139	Atrapamiento aéreo moderado
	> 140	Atrapamiento aéreo grave

CPT: Capacidad pulmonar total; CV: capacidad vital; VR: volumen residual.

### Difusión de monóxido de Carbono

La difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco) es una prueba de intercambio gaseoso que permite evaluar el proceso de transferencia de oxígeno, desde el gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos. El oxígeno debe cruzar la pared alveolar, la pared del capilar, el plasma, la membrana del eritrocito y finalmente unirse a la hemoglobina. La cantidad de oxígeno que puede ser transferido del gas alveolar hasta su unión con la hemoglobina está determinado por tres factores principales: el área de la membrana alveolocapilar; el grosor de la misma, y el gradiente de presión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre venosa. La medición de la capacidad de DLco es simple y es una estimación válida de la capacidad de difusión de oxígeno (19, 20).

Al igual que para otras Pruebas de función respiratoria, la utilidad de esta prueba es muy amplia pues sirve como prueba complementaria de diagnóstico para dar seguimiento y evaluar la respuesta terapéutica. Esta prueba, junto con una de mecánica pulmonar (espirometría simple) son las pruebas iniciales en la evaluación de la mayoría de los pacientes con enfermedad respiratoria. Cualquier paciente en quien sea necesario evaluar el intercambio de gases en estado de reposo, es candidato a realizar esta prueba; pero es más relevante en las enfermedades que suelen afectar inicialmente el intercambio y no la mecánica pulmonar tales como las enfermedades intersticiales de pulmón o enfermedades de la circulación pulmonar (19).

Aunque no existen contraindicaciones absolutas para su realización, los sujetos que utilizan oxígeno suplementario no son buenos candidatos ya que es necesario suspender el oxígeno por lo menos 5 minutos antes de la prueba, lo cual no siempre es posible. Existen varios métodos para medir la tasa de transferencia de monóxido de carbono (CO) o DLco. En este protocolo se utilizará la técnica de respiración única (DLCOsb) ya

que es la más utilizada. Para llevar a cabo la prueba de DLCOsb se utiliza una mezcla especial de gases (CO al 0.03%, helio al 8%, oxígeno al 21% y nitrógeno para balancear la mezcla). El resultado es expresado en mL de CO/min/mmHg. La maniobra que el paciente debe realizar consiste en respiraciones a VC estable seguido de una espiración hasta VR, posteriormente, la realización de una inspiración completa. Una vez que se ha conseguido, se debe hacer una apnea de 10 segundos (tiempo durante el cual se distribuye y homogeniza la mezcla de gases en los espacios alveolares), y que finalmente lleve a cabo, otra vez, una espiración completa. Es al inicio de la maniobra espiratoria que el analizador de gases realiza las mediciones de las concentraciones de CO exhalado (19,24).

Deberán obtenerse al menos dos maniobras aceptables y repetibles entre los mejores valores de DLco. Se permite un máximo de cuatro maniobras con un tiempo mínimo entre cada una de ellas de 4 minutos. Para considerar una prueba repetible es necesario que las mediciones de DLco no difieran en más de tres unidades (19,20). Sin embargo cabe destacar que estos valores son de referencia para adultos, por lo que aún no hay estándares de repetibilidad descritos para niños.

Los resultados de DLco obtenidos deberán ajustarse por la altitud del lugar en el que se realizó la prueba así como por la concentración de hemoglobina. Para la interpretación de la prueba es necesario obtener el promedio de dos maniobras aceptables y repetibles.

La tabla 4 muestra los grados de gravedad de disminución de DLco. La DLco también puede estar incrementada y se observa en pacientes con hemorragia pulmonar (19).

**Tabla 4. Grados de gravedad de la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>co</sub>).**

Gravedad DL <sub>co</sub> . % predicho	
Leve	> 60% y < LIN
Moderado	40 a 60%
Grave	< 40%

LIN: Límite inferior de la normalidad.

En diferentes series se han demostrado disminución de la DLco la cual varía del 40% hasta el 60% en pacientes adultos posterior al inicio de la quimioterapia con una media de tiempo de 3 meses (15-17).

## Radiología

La radiografía de tórax continúa siendo un método útil en la evaluación inicial. Aunque en la mayoría de los casos será normal. Por otro lado cuando esta es anormal los hallazgos radiográficos que se han reportado son infiltrados pulmonares reticulares o nodulares finos bilaterales de predominio basal. Los infiltrados pulmonares ocasionados por la enfermedad son difíciles de diferenciar de las infecciones pulmonares; a veces los hallazgos

a la auscultación son mínimos aun cuando el diestrés respiratorio es severo. En estos casos el lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar son necesarios para descartar la posibilidad de una infección. Se reporta que la evidencia radiográfica de fibrosis intersticial como tal, observada en radiografías es baja, la cual se podría sugerir por la presencia de un patrón reticular que involucra principalmente las zonas más declives del pulmón (12).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de enfermedad pulmonar causada por agentes quimioterapéuticos es un desafío para el médico. Un estimado del 5-10% de los pacientes sometidos a quimioterapia finalmente desarrollara enfermedad pulmonar relacionada con la terapéutica. (4)

Esta afección pulmonar puede adoptar distintos grados de compromiso desde un episodio agudo y letal hasta descompensación crónica que se manifiesta meses o años después de tratamiento antitumoral.

Las lesiones pueden prevenirse o reducirse evitando el uso o disminuyendo la dosis total de fármacos tóxicos para el pulmón y cada vez se conocen más fármacos capaces de inducir reacción o daño pulmonar y/o pleural. Sin embargo, la incidencia real se desconoce (9).

El reconocimiento de los desafíos para diagnosticar afección pulmonar secundaria a agentes quimioterapéuticos y el conocimiento de complicaciones iatrogénicas potenciales relacionadas con el tratamiento farmacológico son esenciales. Por lo tanto las pruebas de función pulmonar servirán como marco de referencia para delinear con precisión y en forma temprana la aparición, la progresión la severidad de complicaciones respiratorias que puedan tratarse para evitar la evolución a la fibrosis pulmonar (5).

Es por todo lo anteriormente comentado que, el número de estudios y la cantidad de investigaciones sobre este padecimiento se han incrementado con el paso del tiempo, haciéndose considerables avances en la comprensión de este problema. Con el avance de la tecnología se ha logrado diagnosticar y tratar de forma temprana la afección pulmonar y prevenir así la fibrosis.

En los servicios de Hematología y Oncología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente se evalúan alrededor de 50-80 nuevos casos de pacientes al año con enfermedades oncológicas o hematológicas que requieren manejo con quimioterapia, constituyéndolas dentro de las primeras 10 causas de hospitalización. Por parte del servicio de Neumología se procede a realizar un protocolo sistemático de estudio de estas patologías con el fin de encontrar el porcentaje de afectación pulmonar secundario al uso de quimioterapia realizándose una serie de pruebas de función pulmonar las cuales hasta el momento no se realizan de forma habitual, es decir, como parte del seguimiento de dichos pacientes.

Definitivamente y aún con los avances de investigación logrados hasta el momento, es necesario proseguir con el estudio sobre todo en pacientes pediátricos de los efectos de los tratamientos quimioterapéuticos sobre la función pulmonar. Todo esto con el fin de diagnosticar más tempranamente este padecimiento.

De todo lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cual es efecto que los quimioterapéuticos tienen sobre la función pulmonar en niños?

## JUSTIFICACION

La enfermedad pulmonar causada por agentes quimioterapéuticos no es un problema muy frecuente en niños y en muchas ocasiones es subdiagnosticado, por lo que constituye un desafío diagnóstico para los médicos. En estudios realizados se ha encontrado que la prevalencia de este padecimiento varía desde un 5-10% de los pacientes sometidos a quimioterapia.

En México no se han realizado estudios suficientes sobre este problema y por lo tanto no se conoce la prevalencia de este padecimiento en la población mexicana, pero la cantidad de pacientes evaluados en este hospital de referencia sugiere que las cifras previamente mencionadas se aproximan a las de esta población.

La afección pulmonar puede adoptar distintos grados de compromiso y tener consecuencias de salud a corto y largo plazo pudiendo persistir con este padecimiento hasta llegar a la edad adulta y presentar fibrosis pulmonar la cual es irreversible. Es por esto que los médicos necesitan reconocer de manera temprana las complicaciones pulmonares relacionadas con el uso de fármacos quimioterapéuticos y establecer estrategias de tratamiento tempranas.

Los niños que ingresan para iniciar tratamiento con quimioterapia secundario a padecimiento oncológico constituyen una de las primeras 10 causas de hospitalización, sin embargo no se lleva a cabo un protocolo de seguimiento para detectar y tratar enfermedad pulmonar secundaria a esta ni a corto ni a largo plazo. Además existen pocas publicaciones sobre este padecimiento en niños en el mundo, y en nuestro país no existe ninguna.

Por todo lo comentado es importante la realización de mayor investigación en este padecimiento, es importante actualizar la prevalencia en esta unidad.

La realización de este estudio es factible ya que este hospital se considera una Unidad Médica de Alta Especialidad, esto significa que se cuenta con todos los recursos especializados tanto humanos (servicios de Hematología, Oncología, y Neumología Pediátrica) como materiales (Espirómetro, Pletismógrafo, oxímetro, equipo de radiología). Asimismo el estudio en sí implica un costo bajo para la Institución ya que sólo se agregaría la realización de las PFP. Es por esto que además, en el aspecto ético, es un estudio de riesgo mínimo, por el hecho de implicar esfuerzo en las pruebas de función pulmonar.

Lograr establecer en los niños que reciben quimioterapia, no sólo la prevalencia del patrón funcional pulmonar, sino la afectación clínica y radiológica que los quimioterapéuticos tienen sobre la función pulmonar será un gran paso para lograr un mejor estudio de este problema y hacer más efectivo su tratamiento oportuno de forma integral y posteriormente abrir paso a nuevas modalidades de estudio y seguimiento de estos pacientes a largo plazo y así disminuir y prevenir por este medio la morbilidad y mortalidad y complicaciones asociadas que deterioran la calidad de vida de los niños con este tipo de patología.

## OBJETIVOS

- **General:**

Evaluar la función pulmonar en pacientes en tratamiento con quimioterapia atendidos en los servicios de Hematología y Oncología en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente de Marzo del 2012 a Enero del 2013.

- **Específicos:**

1. Determinar el patrón respiratorio más frecuentemente observado por medio de espirometría, pletismografía y el porcentaje de difusión de monóxido de carbono en la muestra estudiada en paciente de 6 a 16 años en tratamiento con quimioterapia.
2. Describir las principales manifestaciones clínicas respiratorias que presentan los pacientes en tratamiento con quimioterapia.
3. Determinar la asociación estadística de la función pulmonar y el tratamiento quimioterapéutico.
4. Describir las diferencias en la función pulmonar antes y después del tratamiento con quimioterapia.



## MATERIAL Y METODOS

### Clasificación del estudio:

- Cohorte prospectivo

### Grupo de estudio:

- Pacientes escolares y adolescentes en tratamiento con quimioterapia en el hospital de pediatría CMNO.

### Desarrollo del estudio:

Se realizará un estudio de cohorte constituido por todos los pacientes de 6 a 16 años que inicien con tratamiento quimioterapéutico atendidos por los servicios de Hematología y Oncología de Marzo 2012 a Enero de 2013 en la UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO a los cuales se les realizará exploración de la función pulmonar, constituida por espirometría, así como pletismografía y Difusión de Monóxido de Carbono con equipo Jaeger Probody marca Care Fusion MasterScreen PFT y oximetría de pulso, así como interrogatorio dirigido para la detección de síntomas respiratorios, radiografía de tórax; todo esto al inicio del estudio y a los 6 meses de iniciada la terapia con fármacos quimioterapéuticos.

- El interrogatorio dirigido a la detección de síntomas respiratorios, incluirá presencia de tos, disnea evaluada mediante la escala de BORG, cianosis, sibilancias, estertores crepirtantes, crepitos y dolor torácico.
- En las pruebas de función pulmonar se evaluará:
  - Espirometría: con el reporte de CVF, VEF1, relación VEF1/CVF, Flujo espiratorio forzado 25 y el 75%, tomándose como valores de referencia para la edad utilizando los predichos estandarizados por Pérez Padilla y cols. (21,23).
  - Pletismografía: se evaluará la CPT, CV y VR.
  - Difusión de Monóxido de Carbono: por método de respiración única, según las recomendaciones de la American Thoracic Society (24) para la estandarización de la técnica de medición. Se utilizará la ecuación de Cotes para la corrección de los valores según la hemoglobina del paciente reportada en estudios realizados por su servicio tratante:
    - $Hb\text{- DLCO ajustada} = DLCO \text{ observada} (9.38 + Hb)/1.7 Hb$
    - $DLCO \text{ ajustado para la altura} = DLCO \text{ medido} \times (1 + 0.0031 (PIO_2 - 150))$

- $PIO_2 = (0.21 (PB-47))$
  - Oximetría de pulso: con oxímetro de pulso marca Contec sin oxígeno suplementario.
- c) Se consignará los agentes quimioterápicos utilizados durante el tiempo del estudio, incluyendo tiempo de uso y dosis.
- d) Radiografía de Tórax: Donde se evaluará la presencia de patrones pulmonares (intersticial o alveolar), o alguna lesión que se observe o cambios radiológicos con respecto a la radiografía basal al inicio del estudio.

### **Variables:**

- **Dependientes:**
  - Función pulmonar.
  - Clínica respiratoria.
  
- **Independiente:**
  - Quimioterapia.
  
- **Intervinientes:**
  - Edad
  - Sexo
  - Terapia de quimioterapia utilizada.
  - Tipo de enfermedad hemato-oncológica.

## Tabla de Variables

### Variables Dependientes

VARIABLE	INDICADOR	MEDICION	ESTADISTICA
<b>FUNCION PULMONAR</b>			
FEV1	80-100 (leve) 70-79 (moderado) 50-69 (moderadamente grave) 35-49 (grave) Menos de 35 (muy grave)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
FVC	Mas de 80 (normal) Menos de 80 (sugerente de restricción)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
FEV1/FVC	Mas de 80 (normal) Menos de 70 (obstrucción)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
TLC	Más de 120 (obstrucción con hiperinflación) 80-119 (normal) 70-79 (restricción leve) 60-69 (restricción moderada) 50-59 (restricción moderadamente grave) 35-49 (restricción grave) Menos de 35 (restricción muy grave)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
VR	Menos de 119 (normal) 120-130 (atrapamiento aéreo leve) 131-139 (atrapamiento aéreo moderado) Más de 140 (atrapamiento grave)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
VC	80-119 (normal) 70-79 (restricción leve) 60-69 (restricción moderada) 50-59 (restricción moderadamente grave) 35-49 (restricción grave) Menos de 35 (restricción muy grave)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
%DLCO-SB	Más de 80 (normal) 60-80 (disminución leve) 40-60 (disminución moderado) Menos de 40 (disminución grave)	Cualitativa, Ordinal	Porcentaje, Media, D.E.
Oximetría de pulso	100-92% (Normal) 91-70% Menos de 69%	Cualitativa	Porcentaje
<b>IMAGENOLOGIA</b>			
Radiografía	Normal Con infiltrados a) SI b) NO	Cualitativa	Media
<b>CLINICA RESPIRATORIA</b>			
Disnea	Si, No	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje
Tos	Si, No	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje
Sibilancias	Si, No	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje
Dolor torácico	Si, No	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje
Crépitos	Si, No	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje

### Variable Independiente

VARIABLE	INDICADOR	MEDICION	ESTADISTICA
Tratamiento con quimioterapia	Diagnóstico	Cualitativa Nominal	Porcentaje

### Variables Intervinientes

VARIABLE	INDICADOR	MEDICION	ESTADISTICA
Tipo de tratamiento quimioterapéutico	1. Citotóxicos 2. Alquilantes 3. Nitrosoureas 4. Antimetabolitos 5. Alcaloides 6. Otros	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Edad	Años	Cualitativa, Discreta	Media, D.E.
Sexo	Masculino, Femenino	Cualitativa, Nominal	Porcentaje
Tipo de enfermedad Hemato-oncológica	1. Leucemias 2. SNC 3. Linfomas 4. Hueso y tej. Blandos 5. Germinales	Cualitativa Nominal	Porcentaje

### Criterios de estudio:

- **Inclusión:**
  - Pacientes de 6 a 16 años que inicien tratamiento con quimioterapia en el Hospital de Pediatría CMNO, en el periodo comprendido de marzo del 2012 a enero del 2013.
- **Exclusión:**
  - Pacientes que no completen las 2 valoraciones necesarias.
  - Paciente no colaborador
  - Pruebas de función pulmonar no repetibles ni aceptables
- **No inclusión:**
  - Pacientes cuyos padres no firmen el consentimiento informado para la inclusión a este estudio.
  - Pacientes con plaquetopenia menor de 50, 000/mm<sup>3</sup>.
  - Pacientes con el diagnóstico de otras enfermedades con afección pulmonar
  - Proceso infeccioso respiratorio activo al momento de la evaluación o 2 semanas previas.

- Neumotórax en los noventa días previos
- Riesgo de hemoptisis o ruptura de aneurisma
- Embarazo, retraso psicomotriz, enfermedad cardiovascular
- Cirugía de tórax, abdomen, ojos u oídos en los últimos tres meses.

### **Tamaño de la muestra:**

Se incluían a todos los pacientes que inicien con quimioterapia que cumplan con los criterios inclusión para el estudio atendidos por los servicios de Hematología y Oncología de la UMAE H. Pediatría, CMNO, de Marzo del 2012 a Enero del 2013. (De marzo de 2012 a julio 2012 se formara el tamaño de la muestra con aproximado de 10 pacientes ya que se ingresan entre 50-80 pacientes nuevos al año pero el mayor porcentaje es en menores de 5 años; y de septiembre 2012 a enero 2013 se realizaran las pruebas de seguimiento a los 6 meses de iniciada la quimioterapia).

### **Lugar donde se realizara el estudio:**

El proyecto se llevará a cabo en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco.

## **ANALISIS DE DATOS**

- **Base de datos y programa de computo**

La información obtenida de las hojas de captura (Anexo 1) se reportará en hojas de cálculo (Excel 2007) y se utilizará el programa SPSS V 11.0 para el análisis estadístico.

- **Análisis estadístico**

Se realizara estadística descriptiva (frecuencia, porcentaje para las variables cualitativas; y de promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas).

Se evaluara las diferencias encontradas entre las distintas mediciones de la población incluida (al inicio de tratamiento con quimioterapia y a los 6 meses) por medio de ANOVA o t student, con nivel de significación de  $p \leq 0.05$ .

- **Recursos**

- Materiales: computadora, impresora, papel, plumas.
- Humanos: El autor Andrea Navarro Loza residente de Neumología Pediátrica del hospital donde se llevara a cabo el estudio. El asesor Dr. Ambrocio Aguilar Aranda Medico Neumólogo Pediatra adscrito al servicio de neumología pediátrica. Asesor metodológico Dra. En C. Cecilia Colunga Rodriguez Investigadora A IMSS S.N.I. Nivel I y asesor clínico Dr. Hector Hernan Ruiz Gutierrez Medico adscrito al servicio de neumologia. Se encuentra además con el apoyo de los servicios de Hematología y Oncología Pediátrica para la inclusión y localización de los pacientes.
- Tecnológicos: Equipo de función pulmonar Jaeger Probody marca Care Fusion MasterScreen PFT, oxímetro de pulso marca Contec Modelo CMS50QB. Programas de computo.
- Financieros: No implicarán costos extras a la Institución ya que son estudios que se encuentran como parte de la cobertura considerada en el cuadro básico de procedimientos, sin implicar costo adicional a la institución.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este protocolo de investigación se realizo de acuerdo a las normas éticas, la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, clasificándose por sus características como con riesgo mínimo ya que se realiza un procedimiento diagnóstico rutinario como las pruebas de función pulmonar. Por lo que para realizar las evaluaciones se requiere de consentimiento informado escrito y firmado por parte del padre, madre o tutor del paciente.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido de marzo de 2012 a enero de 2013 se incluyeron 10 pacientes escolares y adolescentes con diagnóstico de enfermedad neoplásica, de los cuales solo 8 concluyeron el estudio. De los dos pacientes que no concluyeron el estudio uno falleció por causas propias de la enfermedad de base y el otro paciente suspendió el tratamiento con quimioterapia por lo que no se realizó la segunda evaluación.

- De los 8 pacientes que concluyeron el estudio el 50% fueron mujeres y el 50% fueron hombres.
- Cuatro pacientes con diagnóstico de LLA; tres con tumores óseos y uno de origen germinal.
- Todos los pacientes eran previamente sanos. Ninguno refirió enfermedad pulmonar previa.

Tabla 5. Descripción de la muestra. Variables Demográficas.

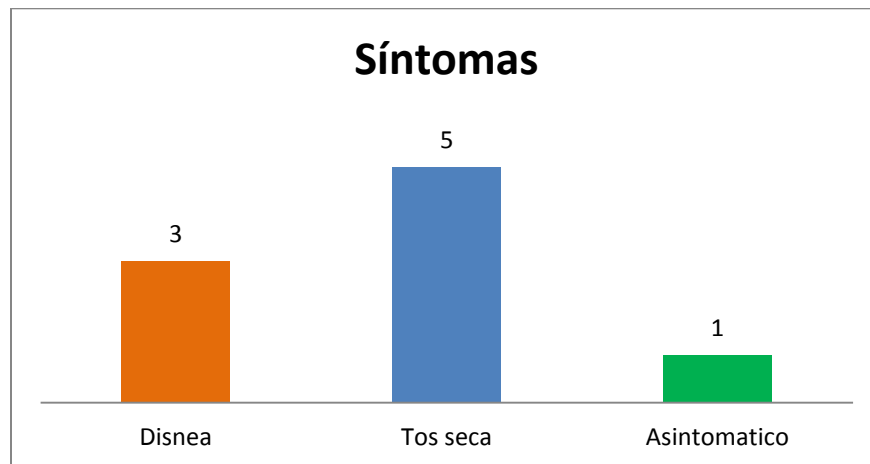
Variables Demográficas		N. de pacientes	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	4	50
	Femenino	4	50
Grupo Etario	Escolar	5	62.5
	Adolescente	3	37.5
Diagnóstico	Leucemia	4	50
	Neoplasias de Hueso y tejidos blandos	3	37.5
	Neoplasias germinales	1	12.5

- Solo 1 paciente refirió síntomas en la evaluación inicial presentando disnea.
- Todos los pacientes mostraron radiografía de tórax normal sin presencia de infiltrados en la evaluación inicial al igual que la oximetría de pulso.
- Solo un paciente presentó patrón obstructivo leve en la espirometría inicial con diagnóstico de Osteosarcoma de tibia izquierda, sin antecedentes de atopia familiar o asma.
- En la pletismografía inicial un paciente presentó Capacidad pulmonar total (TLC) baja con patrón restrictivo moderado con diagnóstico de LLA pero su capacidad vital (VC) normal.
- Llama la atención que tres de los pacientes presentaban atrapamiento aéreo con Volumen residual elevados (RV), dos de estos con atrapamiento aéreo grave y uno moderado y este último persistió con atrapamiento moderado en la segunda evaluación.
- Todos los pacientes presentaron % Difusión de monóxido de carbono (%DLCO) en valores normales en la evaluación inicial.

Resultados de la evaluación de seguimiento pos quimioterapia:

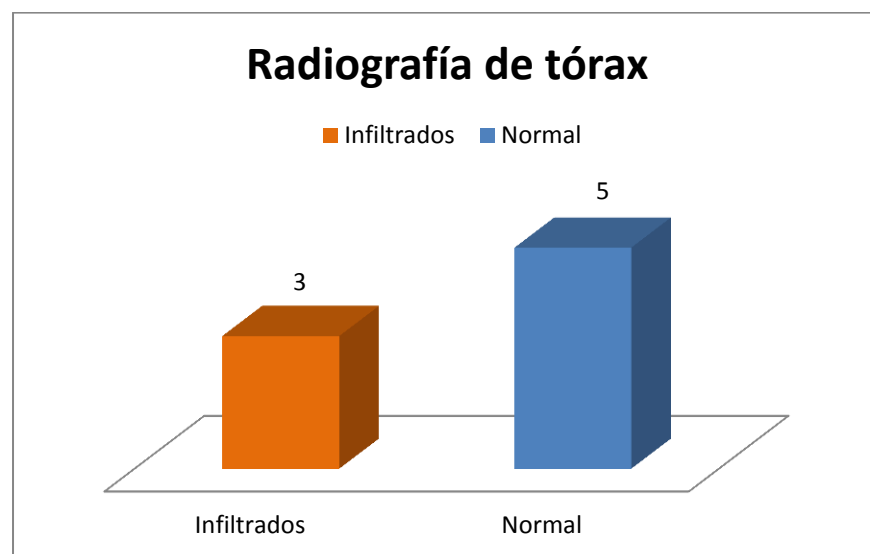
- Solo un paciente se encontraba asintomático. Cinco pacientes refirieron tos seca en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento, el resto presentaron disnea y uno de estos también estaba en el grupo de los que presentaron tos.

Figura 1. Sintomatología pos-quimioterapia



- A la mayoría de los pacientes se les administro tratamiento de quimioterapia con distintos fármacos, los cuales se agruparon según su mecanismo de acción, pero solo a uno se le administro bleomicina.
- Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con radioterapia.
- Tres de los pacientes (37.5%) presentaron infiltrados intersticiales basales bilaterales en la radiografía de tórax a los 6 meses de tratamiento con quimioterapia.

Figura 2. Hallazgos en la radiografía de tórax pos quimioterapia





- La oximetría se mantuvo normal en todos los pacientes en la evaluación inicial y después del tratamiento con quimioterapia.
- Un paciente presentó patrón obstructivo moderado en la evaluación de seguimiento con espirometría previa normal.

Figura 3-4. Patrones funcionales encontrados en la espirometría y pletismografía pos quimioterapia.

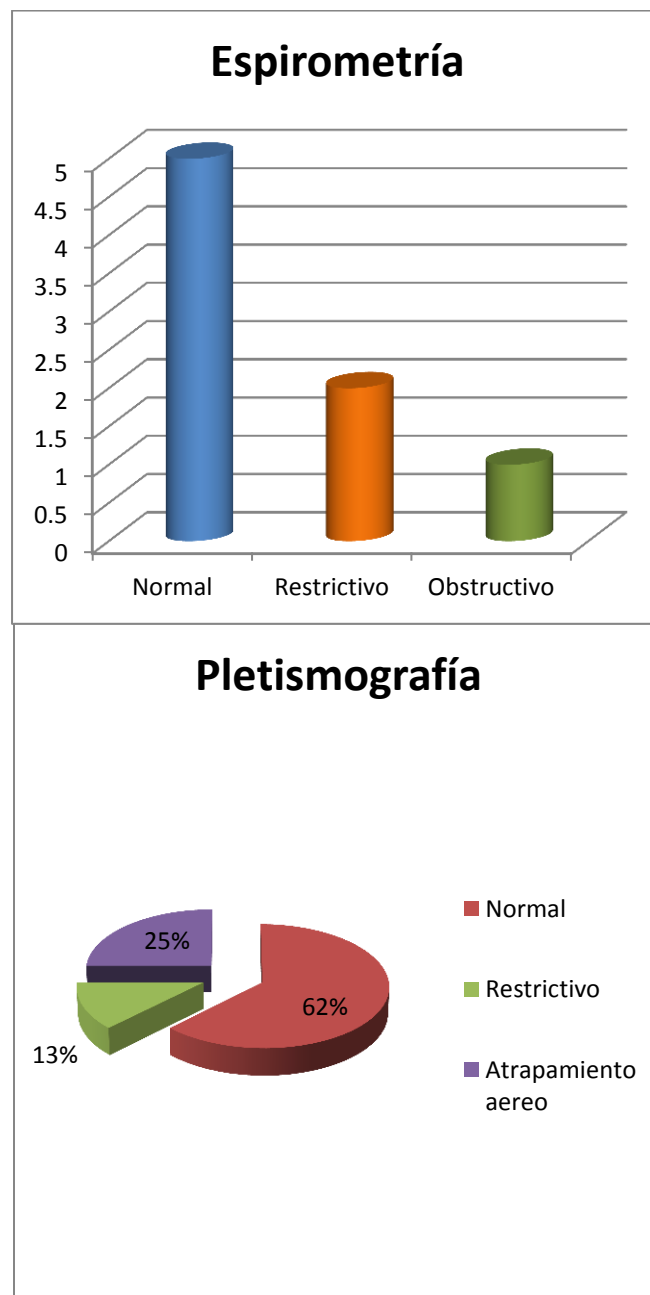
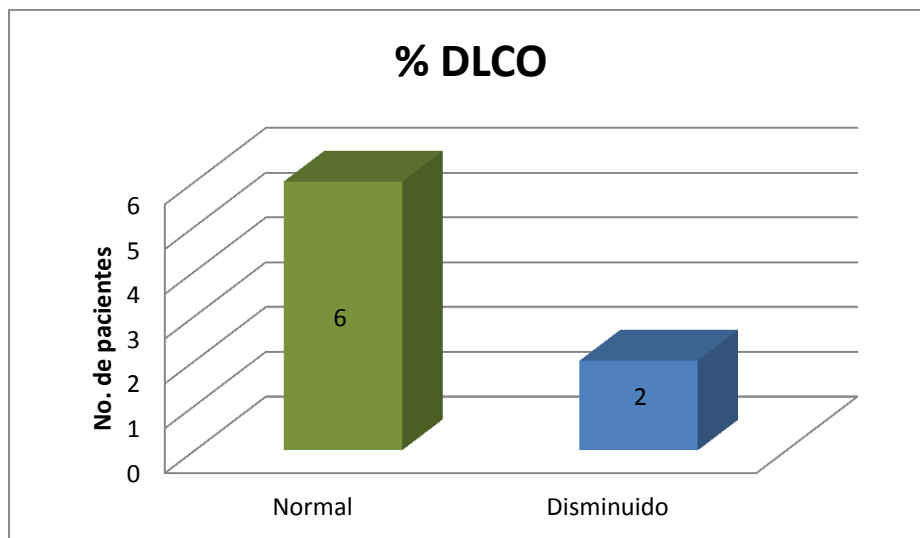


Tabla 6. Valores obtenidos en la espirometría y pletismografía pos-quimioterapia

VALORES POS QUIMIOTERAPIA									Quimioterapia utilizada
ESPIROMETRIA					PLETISMOGRAFIA				
PACIENTE	FEV 1	FVC	FEV1/FVC	PATRON	TLC	RV	VC	PATRON	
1	83	79	104		85	98	82	Atrapamiento aéreo moderado	Ciclofosfamida Citarabina Mercaptopurina Vincristina Metotrexate
2	78	100	77	Obstructivo	115	131	111	Atrapamiento aéreo leve	Ciclofosfamida Citarabina Danunorrubicina Mercaptopurina Vincristina Metotrexate
3	90	82	110		98	121	91		Imatinib Doxorrubicina Citarabina Vincristina
4	101	96	104		86	80	86		Amifosfatine Cisplatino Doxorrubicina
5	90	94	94		107	69	120		Amifostatine Cisplatino Epirubicina
6	74	77	95	Restrictivo	90	91	91	Restricción moderada	Daunorrubicina Vincristina Citarabina Metotrexate
7	49	60	81	Restrictivo	74	113	62		Cisplatino Etoposido Bleomicina
8	81	80	99		87	97	84		Ciclofosfamida Vincristina Etoposido

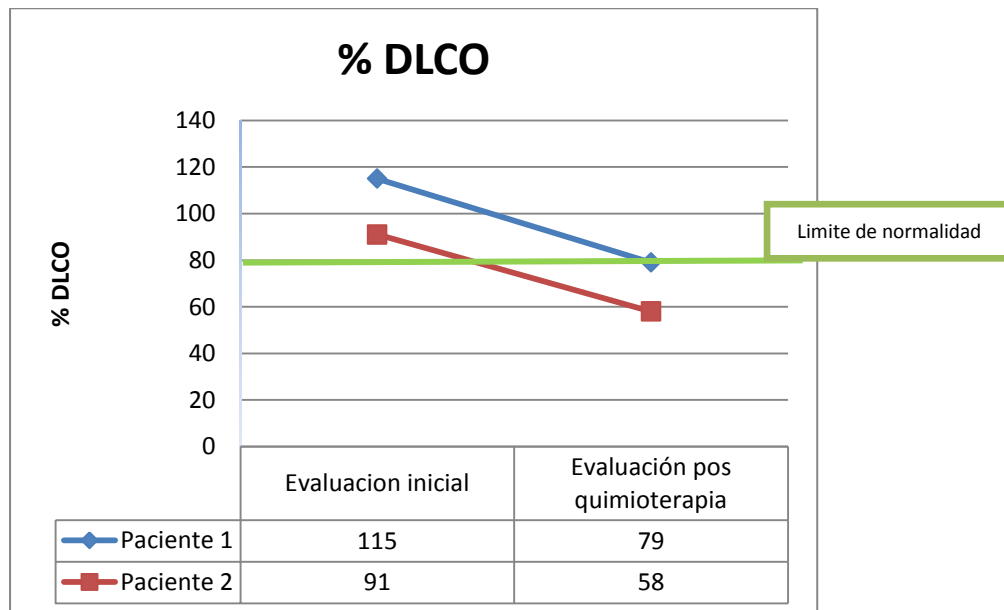
- Tres pacientes (37.5%) obtuvieron patrón sugestivo de restricción con FVC bajos en la espirometría pero solo una paciente presentó pletismografía alterada con patrón obstructivo moderado en la evaluación de seguimiento. Esa misma paciente presentó disminución moderada de la difusión del monóxido de carbono con valor inicial de 91% y disminución hasta el 58% en la segunda evaluación.

Figura 5. %DLCO pos-quimioterapia.



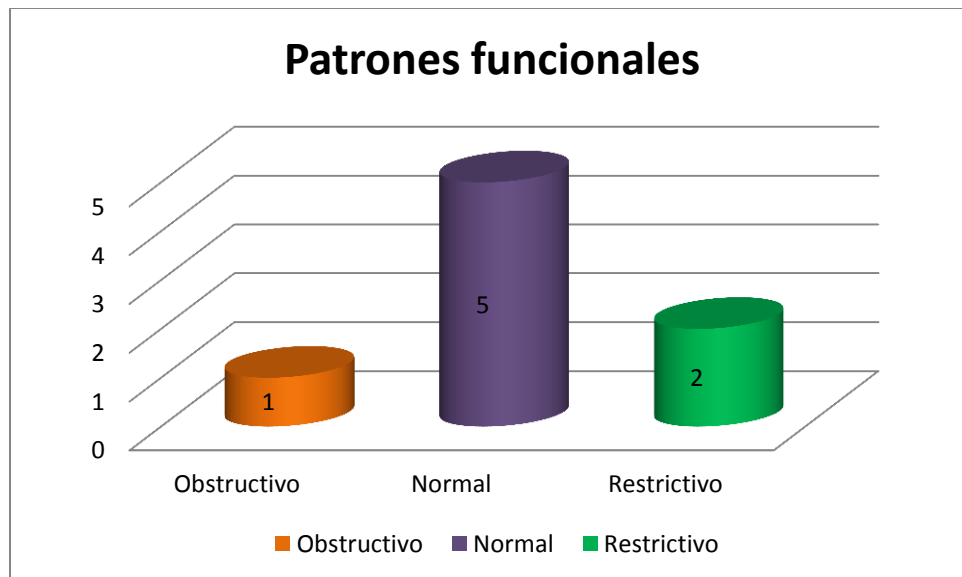
- Dos pacientes presentaron disminución del %DLCO, la paciente que ya se menciona con disminución moderada y otro paciente con disminución leve.

Figura 6. Disminución del % DLCO.



- La paciente con diagnóstico de Tumor de senos endodérmicos cuyo tratamiento con quimioterapia incluyó bleomicina además de cisplatino y etoposido desarrolló derrame pleural bilateral en el primer ciclo de quimioterapia, y en su evaluación de seguimiento a los 6 meses de tratamiento presentó patrón sugestivo de restricción en la espirometría que se corroboró con la pletismografía, también presentó disminución moderada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, así como infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax y sintomatología con tos seca y disnea. Solo la oximetría de pulso se encontró normal.
- El otro paciente con diagnóstico de LLA L1 con disminución %DLCO se manejó con ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, citarabina, vincristina y metotrexate pero con espirometría normal y pletismografía con atrapamiento aéreo moderado.

Figura 7. Patrones funcionales pulmonares obtenidos pos-quimioterapia.



- La diferencia en las pruebas de función pulmonar (espirometria, pletismografía y %DLCO) no fue estadísticamente significativa con respecto a la valoración inicial y posteriormente a los 6 meses de tratamiento con quimioterapia.

Tabla 7. Comparación de Indicadores de función pulmonar antes y después de la quimioterapia aplicando t-student.

Indicador	Promedio Inicial	Promedio Posterior a Qx	t	p
FEV1	82.88	80.75	0.94	0.37
FVC	83.13	83.50	0.26	0.80
FEV1/FVC	98.88	95.50	1.10	0.30
TLC	90.75	92.75	0.69	0.50
VR	103.13	100.00	0.23	0.82
VC	88.25	90.88	1.18	0.27
DCLO	110.75	105.63	0.57	0.58

N=8

Tabla 8. Comparación de Indicadores de función pulmonar antes y después de la quimioterapia aplicando ANOVA

Indicador	Promedio Inicial	Promedio posterior a Qx	F	p
FEV1	82.88	80.75	0.08	0.77
FVC	83.13	83.50	0.00	0.95
FEV1/FVC	98.88	95.50	0.48	0.49
TLC	90.75	92.75	0.09	0.77
VR	103.13	100.00	0.04	0.84
VC	88.25	90.88	0.10	0.75
DCLO	110.75	105.63	0.20	0.65

N=8

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de enfermedad pulmonar causada por agentes quimioterapéuticos coloca al médico frente a un desafío particular y se torna complicado por varios factores ya que el tratamiento puede administrarse con regímenes de múltiples fármacos, la inmunosupresión del paciente o a la presentación de la toxicidad por medio de varios síndromes que varían clínica, radiográfica y temporalmente.

En el presente estudio se incluyeron 8 pacientes escolares y adolescentes lo que corresponde al 10% de los ingresos en los servicios de oncología y hematología, cifras que coinciden con lo referido a nivel internacional. La neoplasia que se presentó con mayor frecuencia fue la leucemia en un 50%, correspondiendo también esta cifra con lo reportado mundialmente (1).

Respecto a las características demográficas, no existió diferencia en cuanto al género de los pacientes, se obtuvo 50% del sexo masculino y 50% del femenino, lo cual coincide con lo reportado mundialmente ya que no se marca una tendencia mayor de prevalencia de la enfermedad por género.

Si bien, se ha descrito que la quimioterapia es en la mayoría de los casos el tratamiento de elección en estos pacientes, un efecto colateral frecuente de estos fármacos es la toxicidad sobre el sistema respiratorio, aunque cada vez se conocen más fármacos capaces de inducir daño pulmonar; sin embargo, la incidencia real se desconoce debido a que algunas reacciones son de carácter esporádico o idiosincrásico, al uso simultáneo de varias medicaciones, a la aparición de la reacción luego de la suspensión del fármaco, así como también a la falta de comunicación de muchas de ellas.

De acuerdo con los distintos reportes encontrados en la literatura mundial se estima una incidencia del 5 al 10% en los pacientes sometidos a quimioterapia que finalmente desarrollara enfermedad pulmonar relacionada con la terapéutica (5), cifra que corresponde a los hallazgos reportados en nuestro estudio donde una paciente (12.5%) presentó toxicidad pulmonar con presencia de derrame pleural bilateral, patrón funcional restrictivo y disminución de la difusión de monóxido de carbono, lo que nos confirma daño pulmonar con afectación del intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar.

Las manifestaciones clínicas iniciales de afectación pulmonar secundaria al uso de quimioterapia, son principalmente, disnea de esfuerzo y tos seca o irritativa, en nuestros resultados observamos coinciden con lo reportado en la literatura ya que el predominio de la sintomatología fue disnea de esfuerzo en un 37.5% y tos seca en el 60%.

Dentro de los fármacos quimioterapéuticos que causan mayor daño pulmonar se encuentra la bleomicina ya que este fármaco se concentra en piel y pulmón, la limitación de su uso se desprende de su potencial para causar toxicidad pulmonar reportando una incidencia del 3 al 40%. Los pacientes por lo general presentan disnea y tos no productiva, la auscultación revela la presencia de estertores bibasales, la radiografía de tórax muestra

infiltrados reticulares o nodulares finos bilaterales basales. Las pruebas de función pulmonar se modifican antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas o radiográficas, con evidencia de disminución de la saturación de oxígeno y de la capacidad de difusión pulmonar además de patrón restrictivo en la pletismografía. Se comenta que aunque se administre corticoesteroides para el tratamiento de la toxicidad pulmonar permanecerán las pruebas de función pulmonar anormales (9). En esta serie solo a una paciente se administró bleomicina por 6 ciclos presentando todas las anomalías antes descritas (síntomatología, alteración radiográfica, patrón restrictivo y disminución de la difusión de monóxido de carbono) lo que corresponde a lo publicado mundialmente y con asociación estadísticamente significativa con respecto al %DLCO ( $p \leq 0.05$ ).

Otros fármacos que también causan afectación pulmonar son dactinomicina, metotrexate, mitomicina, dactinomicina, ara-C, azatioprina, mercaptopurina, vincristina, doxorubicina y etoposido (9,11,17), todos administrados en nuestros pacientes solos o combinados, pero no se encontró asociación estadísticamente significativa individualmente ni colectiva a pesar de que el 25% de nuestros pacientes presentaron patrón funcional restrictivo y 12% obstructivo en la evaluación de seguimiento a los 6 meses de tratamiento con quimioterapia, muy probablemente esto se deba al tamaño de nuestra muestra.

Se cita que existen alteraciones radiográficas, principalmente se observan infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales; pero en muchos casos la radiografía de tórax puede ser normal. Se ha demostrado que el 10% de las enfermedades intersticiales demostradas histológicamente cursan con radiografía de tórax normal (12), lo cual corresponde a nuestros resultados donde solo el 37% tuvo alteración radiográfica.

Con respecto a las pruebas de función pulmonar se ha comentado que éstas pueden manifestar restricción u obstrucción, siendo el primero el patrón que predomina (11), correspondiendo a lo reportado en nuestros resultados con la literatura mundial; como ya se menciona el 12% presentó patrón obstructivo y el 25% patrón restrictivo.

Se comenta que el %DLCO es la prueba que se afecta inicialmente presentando una disminución posterior al tratamiento con quimioterapia con una incidencia del 5-10% (5), en nuestro estudio los resultados fueron del 25% con 2 pacientes afectados, una paciente presentó disminución moderada y otro paciente disminución leve; probablemente nuestra incidencia se encuentre aumentada por el tamaño de muestra.

Por todo lo anteriormente comentado consideramos que el conocimiento de los desafíos para diagnosticar afección pulmonar secundaria a agentes quimioterapéuticos y el conocimiento de complicaciones iatrogénicas potenciales relacionadas con el tratamiento farmacológico son esenciales. Por lo tanto deberán realizarse pruebas de función pulmonar a todos los pacientes que inicien con tratamiento de quimioterapia ya que estas servirán como marco de referencia para delinear con precisión y en forma temprana la aparición, la progresión y la severidad de las complicaciones respiratorias que puedan presentarse y tratarse. Ya que la afección pulmonar puede adoptar distintos grados de compromiso y tener consecuencias de salud a corto y largo plazo, pudiendo el

paciente persistir con este padecimiento hasta llegar a edad adulta y al detectarlas en forma precoz evitar la evolución a la fibrosis pulmonar la cual es irreversible.

Sin embargo los resultados anteriores deberán tomarse con reservas debido a que el tamaño de la muestra es pequeño por lo que no se puede considerar como representativo. Definitivamente y aún con los avances de investigación logrados hasta el momento, es necesario proseguir con el estudio de los efectos del tratamiento con quimioterapia sobre la función pulmonar en pacientes pediátricos y como ya se menciono establecer estrategias de tratamiento tempranas.



## CONCLUSIONES

Conforme a lo reportado en la literatura universal encontramos una incidencia similar de toxicidad pulmonar secundaria al uso de quimioterapia.

El fármaco quimioterapéutico bleomicina fue el más tóxico pulmonar condicionando alteración funcional pulmonar con patrón restrictivo y disminución de la difusión de monóxido de carbono con significancia estadística.

El patrón restrictivo funcional fue la afectación predominante.

La radiografía por sí sola no es útil para diagnosticar toxicidad pulmonar ya que en la mayoría de los pacientes se encontraba normal; al igual que la oximetría de pulso.

El pulmón es significativamente susceptible a daño secundario a los agentes quimioterápicos. Los médicos deben estar familiarizados con los fármacos que producen toxicidad ya que el diagnóstico de enfermedad asociada a quimioterapia es un proceso de exclusión. Además en muchos casos la enfermedad pulmonar asociada por quimioterapia puede responder a la retirada del agente y al uso juicioso de terapia con corticoesteroides.

Por lo tanto sugerimos deben realizarse pruebas de función pulmonar a todos los pacientes que inicien tratamiento con quimioterapia para hacer diagnóstico oportuno, así como para seguimiento y pronóstico de tal afectación.

Sin embargo debido a que el tamaño de la muestra fue pequeño, sugerimos deberán realizarse estudios que incluyan un número mayor de casos para considerar los resultados como significativos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ortiz-Gálvez VM. Esquivel-Izquierdo JF. Ellis-Irigoyen A. Frecuencia de enfermedades neoplásicas en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" de la Cd. de Villahermosa, Tabasco en el periodo 2007 al 2009. SALUD EN TABASCO 2010; 16 (1):875-881.
2. González-Rivera A, Rizo-Ríos P, Chico-Aldama P, Serrano-Sierra A, Sánchez-Cervantes F, Paz-Paramo ML, et al. Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. Acta Pediatr Mex 2009; 30(2): 124-7.
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, datos nacionales. Instituto nacional de estadística, 2008. En: <http://www.inegi.org.mx/contenidos/español>.
4. Fishman A. Elias J. Manual de enfermedades pulmonares. 3era edición. 2004. Ed McGrawHill. 358-425.
5. Macri C. Teper A. Enfermedades Respiratorias en Pediatría. Mc Graw Hill. 2003. 599-608.
6. Laray-Cuasay L. Hughes W. Interstitial lung diseases in children. 2000. Vol III.
7. Andrés A. Valverde J. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Manual de Neumología Pediátrica. 2011. Ed. Panamericana.
8. Cobos N. Perez-Yarza E. Tratado de neumología infantil. 2da edición. 2009. Ed. Ergón.
9. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. 2° edition. 1996. 665-688.
10. Limper AH. Chemotherapy-induce lung disease. Clin Chest Med 2004;25:53-64.
11. Trinidad GD. Landin LC. Hamdan PN. Enfermedad intersticial pulmonar asociada a metotrexato. Neumol Cir Tórax 2009;68(1):35-40.
12. Rossi et al. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. Radiographics 2000; 20:1245-1259.
13. Márquez E. Ortiz I. Fibrosis pulmonar inducida por altas dosis de metotrexate en la leucemia linfoide aguda: Reporte de un caso. Hematol Inmunol Hemoter 1998; 14(3):181-183.
14. Mertens AC. Yasui Y. Liu Y. Pulmonary Complications in survivors of Childhood and Adolescente Cancer. Cancer 2002; 95(11):2431-2441.
15. Sleifer S. Bleomycin- Induced Pneumonitis. Chest 2001; 120: 617-624
16. Karan S. Bhalla SW. Pulmonary Toxicity of Induction Chemoterapy prior to satandard of High-dose Chemotherapy with Autologus Hematopoietic Support. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2000; 161:17-25.
17. Marina et al. Pulmonary Function in Childhood Hodgkin´s Disease. Cancer 1995;7 (75):1706-1711.
18. Balikian J. Jochelson M. Bauer K. Pulmonary Complications of Chemoterapy Regimenes Containing Bleomicyn. ARJ 1982;139:455-461.
19. Vargas C. Gochicoa-Rangel L. y cols. Pruebas de función respiratoria, cual y a quien?. Neumol Cir Tórax 2011; 70 (2): 101-117. Pérez-Padilla R, Regalado Pineda J, Rojas M, Catalan M, Mendoza L, Rojas R, et al. Spirometric Function in Children of Mexico City compared to Mexican American Children. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 177–83.

20. American Thoracic Society. Single-breath carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor) Recommendations for a Standard Technique - 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 2185-2198
21. Pérez-Padilla R, Regalado PJ, Rojas M, et al. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican-American Children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 177–183.
22. Miller MR, Hankinson J, Brusasco B, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338
23. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
24. Miller MR et al. Series “ATS/ERS Task Force: Standardization of Lung Function Testing”. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161

## ANEXOS

- Cronograma de actividades
- Hoja de recolección de datos
- Consentimiento informado

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

<b>Actividad a realizar</b>	<b>Fecha</b>
Elaboración de anteproyecto	Julio- Agosto 2012
Presentación de protocolo para su revisión	Septiembre- Octubre 2012
Etapa de recolección de datos - Estudios basales - Estudios pos-quimioterapia a los 6 meses	Marzo 2012 – Enero 2013 Marzo – Julio 2012 Septiembre – Enero 2012
Medición de la información	Enero 2013
Análisis estadístico, resultados y reporte escrito	Enero- Febrero2013

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: \_\_\_\_\_

N. estudio: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Afilación: \_\_\_\_\_

F. nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnostico: \_\_\_\_\_

Enfermedades previas: \_\_\_\_\_

Pulmonares: \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

Tratamiento previo: \_\_\_\_\_

Clínica:

Disnea: \_\_\_\_\_ Tos: \_\_\_\_\_

Sibilancias: \_\_\_\_\_ Dolor Torácico: \_\_\_\_\_

Crepitos: \_\_\_\_\_

Tratamiento:

Quimioterapia: \_\_\_\_\_

1. \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Radioterapia: \_\_\_\_\_

Radiografía: \_\_\_\_\_

Oximetría de pulso: \_\_\_\_\_

PFP:

FEV1: \_\_\_\_\_

FVC: \_\_\_\_\_

FEV1/FVC: \_\_\_\_\_

TLC: \_\_\_\_\_

VR: \_\_\_\_\_

VC: \_\_\_\_\_

%DLCO: \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

**Lugar y fecha**                      Guadalajara, Jalisco México.              Marzo 2012.

**Por medio de la presente autorizo que mi**                      HIJO(A)

**participe en el protocolo de investigación titulado:**                      Función Pulmonar en pacientes pediátricos en tratamiento con quimioterapia.

**Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:** \_\_\_\_\_

**El objetivo del estudio es**                      Evaluar la función pulmonar en pacientes en tratamiento con quimioterapia atendidos en los servicios de Hematología y Oncología por medio de espirometría, pletismografía y DLCO.

**Se me ha explicado que mi participación consistirá en**                      Acudir a las citas en las fechas indicadas para la realización de pruebas de función pulmonar.

**Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:**

Tener que realizar esfuerzos respiratorios para realizar las mediciones al realizar las pruebas de función pulmonar. Con los beneficios de evaluar la función pulmonar en mi hijo(a).

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de ambos padres o tutores o del representante legal**

\_\_\_\_\_  
**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.**

Dr. Ambrocio Aguilar Aranda Mat. 991410580

Dra. Andrea Navarro Mat. 991411905

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio:

3334 84 98 43

Clave 2810-009-014