

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN VIGILANCIA DE LEUCEMIA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESISTA

Dr. José Luis Saucedo Tizado

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Ambrocio Aguilar Aranda.

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Juan Carlos Barrera de León

COOLABORADOR:

TR. Ramón Delgado Aguilar

N° REGISTRO CLIS: R-2016-1302-49

Guadalajara, Jalisco, Febrero del 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2016 – 1302 – 49

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

JOSÉ LUIS SAUCEDO TIZNADO

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
EN VIGILANCIA DE LEUCEMIA”**

DIRECTOR DE TESIS

DR. AMBROCIO AGUILAR ARANDA

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 18 de febrero de 2017

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



- 1) Tesista: **Dr. José Luis Saucedo Tiznado.**
Residente de segundo año de Neumología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Correo electrónico: jose_sauced@hotmail.com
- 2) Director de tesis: **Dr. Ambrocio Aguilar Aranda.**
Médico Adscrito Neumología Pediátrica Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: draguilraneumo@hotmail.com
- 3) Asesor metodológico: **Dr. Juan Carlos Barrera de León.**
Director de Educación e Investigación en Salud. Investigador asociado C. Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: juan.barrerale@imss.gob.mx
- 4) Colaborador: **TR Ramón Delgado Aguilar.** Terapeuta respiratorio encargado del departamento de Fisiología pulmonar de Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México. Correo electrónico: terapiarespiratoriaintegral@hotmail.com.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Marco Teórico	7
Leucemias.....	7
Fisiopatología del daño pulmonar.....	12
Formas clínicas de presentación de daño pulmonar.....	14
Agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de leucemia.....	16
Valoración de la función pulmonar.....	19
Antecedentes.....	24
Planteamiento del Problema	27
Pregunta de Investigación.....	28
Justificación	29
Magnitud.....	29
Trascendencia.....	30
Factibilidad.....	30
Vulnerabilidad.....	31
Objetivo	32
Objetivo general.....	32
Objetivos específicos.....	32
Material y método	33
Diseño del estudio.....	33
Universo de estudio.....	33
Tamaño de muestra.....	33
Lugar de la investigación.....	34
Temporalidad.....	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de no inclusión.....	34
VARIABLES DE ESTUDIO	35
Dependiente.....	35
Independiente.....	35

Intervinientes.....	35
Operacionalización de variables.....	35
Estrategia de trabajo.....	40
Recursos	40
Aspectos éticos.....	41
Análisis estadístico.....	42
Resultados.....	43
Variables clínicas.....	43
Tratamiento de leucemia.....	44
Síntomas respiratorios.....	45
Función pulmonar.....	46
Comparación de la función pulmonar con variables clínicas, tratamiento y síntomas respiratorios.....	48
Comparación del resultado en espirometría con variables clínicas, tratamiento y síntomas respiratorios.....	50
Comparación del resultado en pletismografía con variables clínicas, tratamiento y síntomas respiratorios.....	52
Comparación del resultado en DLCO con variables clínicas, tratamiento y síntomas respiratorios.....	54
Discusión.....	57
Conclusiones.....	61
Cronograma de actividades.....	62
Bibliografía.....	63
Anexos.....	66
Consentimiento informado.....	66
Hoja de recolección de datos.....	68

RESUMEN

Introducción. La leucemia representa un 25 a 30% de las neoplasias en menores de 14 años; siendo el cáncer más frecuente en la infancia. El incremento en la supervivencia de estos pacientes ha identificado secuelas derivadas de la enfermedad y sus tratamientos. Dentro de los efectos tardíos del tratamiento de leucemia se encuentran las alteraciones de la función pulmonar, que pueden iniciarse durante el tratamiento, o bien hacerse evidentes hasta 25 años después. Aunque se ha reportado que hasta el 40% de los niños sobrevivientes de cáncer tienen alteraciones en las pruebas de función pulmonar, sólo el 25% tiene síntomas respiratorios crónicos.

Objetivo. Evaluar la función pulmonar en pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia.

Material y métodos. Se trata de un estudio transversal descriptivo en donde se incluyeron pacientes de 6 a 16 años en vigilancia de leucemia, sin otras comorbilidades. Se les realizó espirometría, pletismografía y capacidad de difusión de monóxido de carbono para evaluar su función pulmonar.

Resultados. Se incluyeron un total de 50 pacientes, en los que se encontró alguna alteración en las pruebas de función pulmonar en 46%, con presencia de síntomas respiratorios en 26%. En espirometría se reportó patrón sugestivo de restricción en 12%, mientras que en pletismografía hubo restricción en 8% y atrapamiento aéreo en 22%; la DLCO estuvo disminuida en 2% y aumentada en 18%. El tiempo de vigilancia tuvo diferencia estadística significativa para presentar alteración funcional pulmonar.

Conclusiones. Se demostró alteración en la función pulmonar en pacientes en vigilancia de leucemia a pesar de una baja frecuencia de síntomas respiratorios. Es necesaria la realización de pruebas de función pulmonar en la vigilancia y seguimiento de estos pacientes.

Palabras clave. Leucemia, función pulmonar, espirometría.

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes problemas en los países en desarrollo es la alta incidencia de cáncer infantil y los recursos limitados para el desarrollo de un programa sólido para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de los pacientes. (1) Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. (2) Desde el 2010, el cáncer es la segunda causa de muerte entre los niños de 4 a 15 años de edad, lo cual representa un problema actual de salud nacional. (1) Las leucemias constituyen el tipo de cáncer más frecuente, agrupando el 30% de los casos (2); seguido de los linfomas en el 9.9% y tumores del SNC en el 9.4%. (1)

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético, mediante mutación somática de la célula madre, que de acuerdo con su evolución se clasifican como agudas y crónicas, y según su estirpe celular afectada serán linfoide o mieloide. (3)

Si bien, la quimioterapia es el tratamiento de elección en los pacientes con leucemia, 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, la incidencia real se desconoce debido a que algunas reacciones son de carácter esporádico o idiosincrásico, a la utilización de múltiples fármacos de forma simultánea, a la aparición de la reacción después de la suspensión del fármaco, y a la falta de comunicación de muchas de estas reacciones. Se estima una incidencia del 5 al 10% de toxicidad pulmonar por el tratamiento quimioterapéutico en pacientes con leucemia. (4)

LEUCEMIAS

Las leucemias agudas en la infancia son un desorden clonal del sistema hematopoyético, derivado de mutaciones en una célula única que son transmitidas al resto de la celularidad descendiente. La leucemia representa un 25 a 30% de las neoplasias en menores de 14 años; siendo el cáncer más frecuente en la infancia.

Se ha reportado que la incidencia anual global de leucemias en México es de 57,6 casos por millón de niños (IC 95%, 46,9-68,3). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia más frecuente, y constituyen el 85,1% de los casos, con una incidencia anual de 49,5 casos por millón; seguido de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) en el 12,3% (incidencia de 6,9 casos por millón), y la leucemia mieloide crónica (LMC) en el 1,7 % (incidencia de 0,9 casos por millón). (5)

La LLA es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La LMA es más común durante los primeros dos años de vida y menos común en niños de más edad. Los casos de leucemia mielógena aguda comienzan a aumentar nuevamente durante la adolescencia, y luego este tipo de leucemia se convierte en la más común en los adultos mayores de 55 años. (6)

Las leucemias representan la primera causa de muertes por tumores malignos, un poco más de la mitad del total de defunciones. El mayor número de éstas se observó en el grupo de adolescentes (15 a 19 años), con aproximadamente 30%. (2)

El origen de esta enfermedad se ha determinado como multifactorial: genético, hereditario, factores ambientales. (3) La manifestación clínica se distingue por: astenia, adinamia, fiebre, síndrome anémico, sangrado, infecciones, dolor óseo, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. El diagnóstico se basa en datos clínicos, biometría hemática, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y cariotipo. (3)

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T (3). Por su morfología, las LLA se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:

-LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).

-LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.

-LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). (3)

Por otro lado, la FAB clasifica a las LMA en los siguientes subtipos principales, basados esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica (mieloperoxidasa MP, PAS, Sudán Negro SN, Esterasas no específicas NASDA) de los marcadores de linaje (7):

-M0 Indiferenciada. Morfología: Blastos grandes, agranulares, indiferenciados. >90% blastos. Inmunohistoquímica: MP-, SN B -.

-M1 Mieloblástica aguda sin maduración. Morfología: Indiferenciada, >90% blastos, < 10% promielocitos/monocitos. Inmunohistoquímica: MP+, SN+, PAS -.

-M2 Mieloblástica aguda con maduración. Morfología: > 30% y < 89% blastos; >10% promielocitos, mielocitos ; < 20% monocitos. Inmunohistoquímica: MP+, SN+, PAS-.

-M3 Aguda promielocítica hipergranular. Morfología: >20% de promielocitos anormales hipergranulares, Cuerpos de Auer presentes. Inmunohistoquímica: MP+, SN+, PAS-.

-M3v Aguda promielocítica variante microgranular. Morfología: Fina granularidad del citoplasma en los promielocitos, núcleos bilobulados. Inmunohistoquímica: MP+, SN+, PAS-.

-M4 Aguda mielomonocítica. Morfología: >30% blastos en serie no eritroide, >20% pero <80% monolitos. Monocitos en sangre periférica >5x10⁹ /L; lisozima >3v lo normal. Inmunohistoquímica: MP+, NASDA +.

-M4Eo Aguda mielomonocítica con eosinofilia. Morfología: >5% eosinófilos anormales con gránulos basófilos. Inmunohistoquímica: MP+, NASDA+ eosinófilos, PAS+.

-M5a Monocítica aguda. Morfología: >80% células monocíticas son monoblastos, resto son promonocitos/monocitos. Inmunohistoquímica: MP+, NASDA+.

-M5b Monocítica aguda con diferenciación. Morfología: <80% células monocíticas son monoblastos, el resto son promonocitos/ monocitos. Inmunohistoquímica: MP+, NASDA+

-M6 Eritroleucemia. Morfología: >30% de la serie no eritroide son blastos; >50% de la médula ósea son eritroblastos. Inmunohistoquímica: PAS+, sideroblastos con tinción de Fe 2+.

-M7 Megacarioblástica Aguda. Morfología: >30% de la serie no eritroide son megacarioblastos. Inmunohistoquímica: MP-, SN-, NASDA plaquetaria +, MP+. (7)

La valoración rigurosa sobre el riesgo de forma individual en los pacientes es parte integral del abordaje moderno en el tratamiento de las leucemias. De esta manera solo los casos de alto riesgo son tratados de una forma más agresiva, reservando los tratamientos menos tóxicos a los casos de menor riesgo de falla o recaída. Se ha observado de manera consistente que la edad y el recuento leucocitario han mostrado un valor pronóstico significativo independiente al régimen terapéutico utilizado. (8)

Los pacientes con células B precursoras que tenían entre 1 y 10 años de edad y que tenía un recuento de leucocitos de menos de 50×10^9 por litro, un índice de ADN de 1.16 o más, o la translocación t (12; 21) se clasifican como de bajo riesgo. Los pacientes con t (9; 22) (BCR-ABL1) se consideran de riesgo alto, y el resto de pacientes se agrupan como de riesgo estándar (8). Para nuestra población, la proporción de niños con LLA de alto riesgo frente a los riesgos estándar es de 1: 1, una proporción mayor que el reportado por otras instituciones en los EE.UU. (9)

Existen diferentes protocolos de tratamiento para la leucemia, sin embargo, en todos existen la diferenciación de cuatro etapas en el manejo, que incluyen:

A) Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de DNA, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona, etopósido y citarabina, estos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. (3) Este primer proceso puede llevar de 6 a 8 semanas para lograr la remisión completa. (10)

B) Tratamiento de consolidación o post remisión. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa e intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo). Se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de DNA y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. (3) Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida. Se realiza profilaxis al sistema nervioso central con una terapia intratecal. Se añade radiación craneal en los pacientes con leucemia de alto riesgo o infiltración al SNC al momento del diagnóstico.(11)

C) Tratamiento de mantenimiento. Tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas y erradicar la clona leucémica. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de DNA, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC. (3)

D) Tratamiento del SNC. La incidencia de afectación inicial a SNC varía de 5% a 30%, siendo factores asociados la hiperleucocitosis y la corta edad. El control de la enfermedad en el SNC es de gran importancia ya que se ha sugerido que el SNC es un santuario en donde las células leucémicas se encuentran relativamente protegidas de los medicamentos antineoplásicos, con el riesgo potencial de que las células leucémicas residuales en SNC pueden ser el origen de las recaídas ya sea a SNC o sistémicas. Para pacientes sin afectación de SNC, la profilaxis dirigida a SNC ha variado desde quimioterapia intratecal ya sea sólo con citarabina o MTX, o ambos medicamentos con hidrocortisona. Para pacientes con afectación de SNC al momento del diagnóstico, usualmente se ha recomendado quimioterapia intratecal más radiación craneal. (12)

La curación del padecimiento dependerá entonces de la eliminación de todas las células malignas existentes en el paciente. En general, algunas de las leucemias pueden ser susceptibles a la curación con la quimioterapia solamente, pero hoy día se debe dar mucha importancia a los llamados factores pronósticos que se basan en modelos matemáticos que permiten ubicar a los pacientes en el grado de pronóstico que tienen. (10)

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre hematopoyética. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas. (3)

La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con

LLA en un 91%. (13) En cuanto a los pacientes con LMA, entre el 80% y el 90% pueden alcanzar remisión completa y cerca del 50% de ellos permanecen libres de enfermedad cinco años después de haber sido diagnosticados (y son probablemente curados) cuando son tratados con un régimen adecuado de quimioterapia. (14) Al mejorar la supervivencia, las preocupaciones son la toxicidad a largo plazo y el desarrollo de segundas neoplasias. (13)

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO PULMONAR

El desarrollo de terapia curativa para la mayoría de las enfermedades malignas pediátricas, ha producido un incremento en los sobrevivientes de cáncer en la infancia, con tasas de supervivencia que alcanzan hasta el 80%. No obstante los sobrevivientes de cáncer tienen riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad. (15)

Las enfermedades pulmonares y los efectos relacionados al tratamiento pueden ocasionar un incremento de hasta 9 veces del riesgo para la aparición tardía de fibrosis y cáncer pulmonar, con una prevalencia incrementada hasta los 25 años de seguimiento del diagnóstico de cáncer. Esto se debe a que los niños, que están todavía en crecimiento y desarrollo, son especialmente susceptibles a los efectos de la radiación y la toxicidad de los fármacos asociados a inmunosupresión. (15)

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad pulmonar asociada a fármacos quimioterapéuticos son múltiples y en muchas ocasiones combinados o simultáneos en un mismo paciente. Entre ellos encontramos: (16)

-Formación de radicales oxidantes. Algunos fármacos son capaces de provocar la liberación de moléculas oxidantes que se forman en el interior de los macrófagos o los neutrófilos e interfieren en el metabolismo celular contribuyendo a su muerte por citotoxicidad directa.

-Fosfolipidosis. Los fármacos con moléculas anfibólicas son capaces de producir el acúmulo de fosfolípidos en el citoplasma de las células, sobre todo los macrófagos alveolares, alterando sus funciones. Este tipo de lesiones son dependientes de la dosis, no fibrosantes y reversibles en la mayoría de los casos al suspender el medicamento y liberarse de forma progresiva.

-Alteraciones del colágeno y los sistemas de reparación. Incluye a aquellos fármacos capaces de producir un incremento de la síntesis de colágeno, alterar su solubilidad y modificar su proceso de degradación.

-Bronquiolitis obliterante. La bronquiolitis obliterante es una inflamación de los bronquiolos terminales con capacidad de obstruirlos en su totalidad respetando los alvéolos.

-Reacciones de hipersensibilidad o inmunológicas. El reconocimiento como sustancias extrañas de fármacos como la bleomicina o el metotrexato pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad similares a una alveolitis alérgica extrínseca. Estas sustancias pueden activar los linfocitos pulmonares, el sistema del complemento, lisar células como los neutrófilos o provocar reacciones inmunes muy complejas que pueden dar lugar a la aparición de granulomas o un síndrome lúpico.

-Alteraciones de la permeabilidad capilar o edema pulmonar. Algunos medicamentos pueden actuar directamente sobre las estructuras alveolares o indirectamente sobre el sistema nervioso central, produciendo un edema con elevación de proteínas e incrementando la permeabilidad capilar.

-Enfermedad vascular. Algunos fármacos pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo pulmonar o de lesiones isquémicas por sus interferencias en los mecanismos de coagulación (aumento de los factores procoagulantes o reducción de las antitrombinas). Algunas sustancias han sido relacionadas con la presencia de hipertensión pulmonar, vasculitis o enfermedad venooclusiva.

-Broncoespasmo. La liberación de mediadores como la histamina por los mastocitos producida por fármacos puede provocar la aparición de cuadros de broncoespasmo o similares al asma. En los corticoides podría ser mediada por las plaquetas. (16)

FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE DAÑO PULMONAR

La revisión de los síntomas y signos que aparecen en las reacciones del parénquima pulmonar a fármacos ha permitido reconocer múltiples síndromes o formas de presentación que pueden ser útiles para su identificación. (17)

-Neumonitis intersticial. Es la forma de presentación más común, 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. El lavado broncoalveolar (BAL) evidencia alveolitis linfocitaria pura o asociada con neutrofilia, eosinofilia o neutrofilia y eosinofilia y una inversión de la relación linfocitaria CD4/CD8. Puede progresar a la fibrosis pulmonar.

-Fibrosis pulmonar. 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 abejas. La tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución presenta densidades intersticiales en parches, de distribución periférica y subpleural, que pueden acompañarse de imágenes panalizadas. Las pruebas de la función pulmonar evidencian restricción de la capacidad vital, DLCO y volúmenes pulmonares.

-Hipersensibilidad pulmonar. Se manifiesta desde horas a días después de administrado el fármaco, 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. La prueba de DLCO demuestra restricción de aparición rápida. Los pacientes se recuperan al suspender la medicación responsable, recuperación que puede acelerarse con la asociación de esteroides.

-Derrame pleural. El derrame pleural habitualmente no es muy importante y suele acompañar a cualquiera de las otras manifestaciones pulmonares mencionadas. En general está libre en la cavidad y su hallazgo es más bien radiológico con borramiento del seno costofrénico. Si se acompaña de inflamación pleural (pleuritis), asocia tos seca y dolor localizado en el hemitórax. La columna es mate a la percusión.

-Edema pulmonar. La aparición de edema pulmonar suele ser muy próxima a la toma, algunas situaciones depende de una sobredosis del fármaco. Las características clínicas son semejantes al edema de pulmón cardiogénico con 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. Tiene buen pronóstico y la interrupción de la administración del fármaco sospechado permite la resolución del cuadro.

-Bronquiolitis obliterante. 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.

-Hemorragia alveolar. En forma generalmente rápida presentan dificultad respiratoria, 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. (17)

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA

La toxicidad pulmonar por los agentes antineoplásicos representa un verdadero reto diagnóstico. Los síntomas son inespecíficos y muchas veces atribuidos a la enfermedad de base, particularmente en pacientes con tumores torácicos. La falta de métodos diagnósticos patognomónicos hace que el diagnóstico sea esencialmente por exclusión. El tratamiento generalmente consiste en la suspensión del agente sospechoso como causa y el uso de esteroides, con una respuesta variable. Se requieren de más estudios para encontrar los factores de riesgo relacionados a la toxicidad pulmonar, así como para métodos diagnósticos más específicos y estrategias terapéuticas. Hasta el momento, una alta sospecha clínica con el retiro temprano del agente agresor, son la mejor estrategia para disminuir la incidencia de toxicidad severa, especialmente en drogas que se conocen con dosis acumulativas. (4)

Dentro de los principales fármacos utilizados en el tratamiento, que se han relacionado con toxicidad pulmonar tenemos:

-Antibióticos citotóxicos, Bleomicina.

Es un agente quimioterapéutico muy atractivo debido a su baja incidencia de mielosupresión, lo cual permite administrarlo en combinaciones efectivas. La principal limitación de su uso, es la bien descrita toxicidad pulmonar, siendo el agente con mayor prevalencia de la misma. Aunque la fisiopatología de su toxicidad no es completamente conocida, uno de los mecanismos implicados en la toxicidad pulmonar es la falta de hidrolasa de bleomicina, una cisteín proteasa responsable de la inactivación de la bleomicina tanto en el tejido normal como en el tumoral. La piel y los pulmones son tejidos con una baja actividad de hidrolasa de bleomicina, motivo por el cual son los más afectados por la toxicidad de la bleomicina. La fibrosis pulmonar por exposición a la bleomicina ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes. (18)

Los factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad pulmonar en paciente tratados con bleomicina incluyen la dosis acumulativa (ocurre en el 3 a 5% de pacientes con dosis totales de al menos 300 unidades, y en el 20% de los que reciben dosis mayores de 500 unidades), edad (pacientes mayores de 70 años), uso de radioterapia, disfunción renal, y las concentraciones altas de oxígeno inspirado. (18)

Los principales síntomas de la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina son la disnea, tos no productiva y fiebre de bajo grado. El examen físico muestra crépitos alveolares finos bibasales,

que pueden progresar a estertores gruesos en los dos tercios basales del pulmón. La radiografía puede mostrar el clásico infiltrado reticular o micronodular bibasal, y un infiltrado triangular en el ángulo costofrénico. Con la progresión de la enfermedad, los infiltrados pueden involucrar los lóbulos superiores y medio. (19)

La bleomicina debe ser suspendida en pacientes con sospecha o confirmación de toxicidad pulmonar, sin embargo esto no ha demostrado ser una terapia efectiva, por lo que se maneja con altas dosis de corticoides. Los pacientes que sobreviven a los episodios de neumonitis, casi siempre recuperan completamente la función pulmonar, sin síntomas ni hallazgos radiográficos residuales anormales. (19)

-Antimetabolitos, Metrotexate.

La incidencia de toxicidad pulmonar por metrotexate es del 7%. La forma más común de toxicidad es como una neumonitis aguda caracterizada por disnea, tos no productiva, fiebre, mialgias, eosinofilia periférica y rash, los cuales se desarrollan semanas después del inicio de la terapia. Se deben incluir tres criterios mayores que incluyen: Neumonitis por hipersensibilidad por histopatología sin evidencia de un organismo patógeno, evidencia radiológica de infiltrados intersticiales o alveolares y cultivos de sangre y esputo negativos; y 5 criterios menores (disnea de al menos 8 semanas, tos no productiva, saturación de oxígeno menor o igual de 90% al aire ambiente, DLCO menor del 70% del predicho, y recuento leucocitario menor de 15 000 cels/mm³).

El diagnóstico definitivo se realiza con los tres criterios mayores y tres criterios menores. Un diagnóstico probable incluye 2 a 3 criterios mayores con 2 criterios menores. El daño se autolimita usualmente en algunos días de haber suspendido la terapia. Hay reportes anecdóticos que sugieren beneficio con los esteroides. (19)

Citarabina.

El principal daño pulmonar ocasionado por la citarabina es el edema pulmonar no cardiogénico. Los factores de riesgo incluyen la infección por *Streptococcus viridans* y las altas dosis de citarabina. Los pacientes se presentan con disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales. Algunos pueden desarrollar derrame pleural. Los síntomas se desarrollan usualmente después de una media de 6 días del inicio de la terapia, y pueden mejorar con el uso de esteroides. (19)

Agentes alquilantes. Busulfán.

Fue la primera droga citotóxica asociada con el desarrollo de toxicidad pulmonar. El desarrollo de síntomas pulmonares se puede dar desde 6 semanas hasta 10 años después de la

exposición al busulfán, siendo en la mayoría de los casos a los 3.5 años. Los síntomas más comunes son la disnea, tos seca, pérdida de peso y fiebre intermitente. La suspensión del agente agresor se debe realizar lo más pronto posible, y el uso de esteroide se ha asociado con respuesta ocasional. Una vez que el daño pulmonar se desarrolla, el pronóstico es pobre, con la aparición de insuficiencia respiratoria progresiva y una supervivencia media de 5 meses. (19)

Ciclofosfamida.

La incidencia de fibrosis pulmonar inducida por ciclofosfamida es menor del 1%. Los pacientes se presentan con tos seca, disnea y fiebre, desde 2 semanas hasta años después del inicio de la terapia. El daño pulmonar puede ocurrir en dos diferentes patrones, como una neumonitis temprana o tardía. Mientras que la forma temprana es reversible y puede responder a esteroides, la tardía se asocia frecuentemente a engrosamiento pleural, tiene un curso progresivo y no responde al manejo con esteroides. La ifosfamida comparte los efectos tóxicos con la ciclofosfamida, pero raramente se ha descrito como causante de toxicidad pulmonar. (19)

-Alcaloides de la Vinka.

Raramente son asociados a toxicidad pulmonar cuando se utilizan solos. La mayor incidencia de daño pulmonar ocurre cuando la vincristina o vinblastina se combinan con la mitomycina, con una incidencia de 3 a 39%. (19)

-Otros, L-asparaginasa.

Aunque la L-asparaginasa se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad en el 43% de los pacientes, menos del 10% desarrollan reacciones anafilácticas. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad se incrementa con el número de dosis. Los síntomas típicamente se desarrollan dentro de la primera hora de la administración del fármaco e incluyen prurito y disnea seguidos de rash, urticaria, inflamación en sitios de inyección, angioedema, laringoespamo, broncoespamo e hipotensión. De acuerdo a la severidad de la reacción, la epinefrina y difenhidramina pueden ser de utilidad. (19)

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Las pruebas de función respiratoria PFR son de utilidad en el diagnóstico de enfermedades respiratorias, permiten evaluar la respuesta al tratamiento, así como vigilar la progresión funcional, y tienen además, utilidad en la valoración del riesgo perioperatorio y en el pronóstico de diversas enfermedades. Así pues nos permiten detectar si existe daño pulmonar secundario a los procesos patológicos implicados en la leucemia aguda. La decisión de cual prueba debe ser realizada depende de la sospecha clínica; en general, es conveniente llevar a cabo una prueba que evalúe la mecánica de la respiración y otra el intercambio de gases. Las pruebas que con mayor frecuencia se utilizan para analizar la mecánica de la respiración son la espirometría, pletismografía corporal y pruebas de reto bronquial. Las de intercambio gaseoso son la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), gasometría (usualmente arterial) y oximetría de pulso. Algunas de las PFR pueden ser realizadas en el contexto del escrutinio; es decir, en la identificación de enfermedad en una población dada (usualmente en asintomáticos) o para evaluar la función pulmonar en pacientes que aquejan algún síntoma respiratorio; estas pruebas incluyen la espirometría, la oximetría de pulso y la difusión pulmonar de CO. (20)

La espirometría es la prueba más accesible y reproducible para evaluar la mecánica de la respiración; mide la cantidad de aire que un sujeto es capaz de desplazar de manera forzada en función de 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 del 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 (20). La restricción pulmonar no puede ser diagnosticada con precisión mediante una espirometría ya que esta no permite medir volumen residual (VR) (21). Existen algunas contraindicaciones relativas para la realización de la espirometría dentro de las que se incluyen: enfermedades cardiovascular aguda o descompensada en los últimos tres meses (infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, 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 (22). Antes de interpretar la prueba hay que verificar que cumpla con los criterios básicos de aceptabilidad y repetibilidad para evaluar la calidad de la espirometría (21). 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 (22). En la interpretación primero se analizará el cociente VEF1/CVF 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. Posteriormente debemos valorar la gravedad de la obstrucción mediante el VEF1 expresado como porcentaje de lo esperado (Tabla 2)(20).

Tabla 1. Patrones funcionales en espirometría.				
Patrón funcional	VEF1/CVF	CVF	VEF1	Observaciones
Normal	> 70% o > LIN	> 80%	> 80%	Ninguna
Obstructivo	< 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

VEF1: Volumen espiratorio forzado e el primer segundo; CVF: Capacidad vital forzada; LIN: Límite inferior de la normalidad.

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

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	70-100
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	< 35

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

La pletismografía es considerada como el estándar de referencia para la medición absoluta de volúmenes y capacidades pulmonares, 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 (obstruktiva y restrictiva), en la valoración de riesgo quirúrgico, evaluación de incapacidad laboral y cuantificación del espacio aéreo no ventilado. La medición 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), siendo el volumen de aire que queda en los pulmones después de una respiración a volumen corriente (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 a 5 respiraciones por minuto. La oclusión dura aproximadamente 3 segundos y es el momento crítico de la prueba ya que es durante esta 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 capacidad inspiratoria (CI) y, posteriormente, una exhalación completa de manera lenta y relajada. La capacidad pulmonar total (CPT) es la suma de la CRF más la CI.(20) 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 litros) 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.(23) 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 con la espirometría deberán obtenerse tras maniobras aceptables. Para la repetibilidad, la variable tomada en cuenta es la CV. 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).

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 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 la DLCO es simple y es una estimación válida de la capacidad de difusión de oxígeno (20). Esta prueba junto con una mecánica pulmonar (espirometría simple) son las pruebas iniciales en la evaluación de la mayoría de los pacientes con enfermedad respiratoria (24).

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.

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

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. (20) Para llevar a cabo la prueba de DLCO 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 mililitros (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 (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. 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 ser incrementada y se observa en pacientes con hemorragia pulmonar. (20)

Tabla 4. Grados de gravedad de la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO})	
Gravedad	DL_{CO} % predicho
Leve	> 60 % y < LIN
Moderado	40 a 60 %
Grave	< 40 %
LIN: Límite inferior de la normalidad.	

Fuente: Vargas C, Gochicoa L, Pruebas de función respiratoria, Cuál y a Quién?. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70 (2): 101-17

ANTECEDENTES

En 1998, Nysom y colaboradores examinaron la función pulmonar de niños después del tratamiento para leucemia linfoblástica aguda. Incluyeron a 94 participantes que tenían una media de 7.6 años (1.2 a 18.3 años) de completar el esquema de tratamiento con quimioterapia en la cual se administraron vincristina, prednisona, doxorubicina, daunorrubicina, AraC, L-asparginasa, ciclofosfamida. A través de un estudio transversal se evaluó FEV1/FVC, FEV1 y FVC por espirometría, además de TLC por dilución de helio, y DLCO por técnica de respiración única. Se describió que 10 de los pacientes manifestaban síntomas respiratorios, 2 pacientes presentaron un patrón obstructivo, 25 pacientes uno restrictivo, y 10 tuvieron disminución en el DLCO. El 61% de los pacientes tuvieron alteraciones en sus pruebas de función pulmonar. Se relacionaron como factores de riesgo a las altas dosis de antraciclinas, ara-C y ciclofosfamida, la radiación intracraneal, menor edad al diagnóstico y menor edad durante la evaluación. Se concluye que los niños con LLA sobrevivientes al tratamiento de quimioterapia, aún sin trasplante de médula ósea o radiación, pueden presentar datos de enfermedad pulmonar restrictiva y disminución de la DLCO, aunque no tengan síntomas respiratorios. (25)

En 1999, Fulgoni y colaboradores evaluaron la función pulmonar en pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda a través de un estudio transversal en donde se incluyeron un total de 56 pacientes con al menos 3 años de haber concluido la quimioterapia. Los pacientes se dividieron en dos, el grupo A incluyó a 28 pacientes que habían recibido sólo esquema de quimioterapia (protocolo Berlin-Frankfurt-Munster, que utiliza prednisona, dexametasona, vincristina, antraciclinas, agentes alcaloides, metrotexate, citarabina, L-asparginasa y antimetabolitos), y el grupo B, a 27 pacientes a los que se les realizó trasplante de médula ósea además de recibir quimioterapia. Ningún paciente presentaba síntomas respiratorios crónicos. Se hizo una medición de los volúmenes pulmonares a través de espirometría y se calculó la DLCO por método de respiración única. Se encontró que en el grupo A no habían alteraciones en los volúmenes pulmonares y que sólo tres tenían alteraciones en la DLCO. Por otro lado, en el grupo B el 9% presentó alteraciones en VEF1 y FVC, y hasta un 58% en la DLCO. Las alteraciones encontradas en los pacientes que habían sido sometidos a trasplante de médula ósea se relacionó a que se trataban de pacientes de alto riesgo, que habían tenido recaídas y recibido mayores dosis de quimioterapia. (26)

En 2002, en el estudio de niños sobrevivientes de cáncer elaborado por Mertens y colaboradores, se investigaron cuales eran las complicaciones pulmonares presentes en aquellos

niños con más de 5 años de haber terminado el tratamiento para diferentes tipos de neoplasias, entre las que se encontraban las leucemias (33.9%). Se evaluaron a 12390 niños sobrevivientes de cáncer, y se compararon con 3546 de sus hermanos como controles sanos, encontrando un riesgo incrementado estadísticamente significativo de presentar fibrosis pulmonar, neumonía recurrente, tos crónica, pleuritis, anormalidades en la pared torácica, disnea al ejercicio, bronquitis, sinusitis recurrente, tonsilitis, y necesidad de oxígeno suplementario. Se documentó además una asociación entre la radiación torácica con la aparición de fibrosis pulmonar (RR 4.3; $p=0.001$), la necesidad de oxígeno suplementario (RR 1.8; $p<0.001$), la aparición de neumonía recurrente (RR 2.2; $p=0.001$), la presencia de tos crónica (RR 2.0; $p<0.001$), y la pleuritis (RR 1.4; $p=0.02$); al uso de bleomicina como agente quimioterapéutico con el uso de oxígeno suplementario (RR 1.7; $p=0.001$), y la aparición de tos crónica (RR 1.9; $p<0.001$); a la utilización de ciclofosfamida con la neumonía recurrente (RR 1.5; $p=0.01$), el uso de oxígeno (RR 1.5; $p=0.01$) y la tos crónica (RR 1.3; $p=0.004$); y al busulfán con la aparición de pleuritis (RR 5.1; $p=0.02$) y el uso de oxígeno suplementario (RR 3.2; $p=0.002$). (27)

En 2012, Tantawy y colaboradores investigaron la presencia de complicaciones pulmonares en pacientes sobrevivientes de neoplasias hematológicas. Evaluaron un total de 70 pacientes entre los cuales 25 tuvieron LLA y fueron tratados con el protocolo BFM90, 5 sobrevivieron a una LMA en tratamiento con el protocolo POG 8101, y el resto padecieron linfomas. Los pacientes tenían una edad media al diagnóstico de 4 años (1 a 14 años), y un tiempo promedio de haber completado el tratamiento de 4 años (2 a 18 años). Se les realizó espirometría para determinar FEV1, CVF y FEV1/CVF. Se encontró que el 25.7% tenían síntomas respiratorios al momento de la evaluación, y que el 20% tenía hallazgos anormales en estudio tomográfico. En cuanto a la función pulmonar el 52% de pacientes con LLA tenía alguna alteración, y 20% de los pacientes con LMA. Predominó la presencia de un patrón mixto en 20%, patrón obstructivo en 20% y restrictivo en 5.7% de los pacientes. Resultaron con alteraciones en las pruebas de función pulmonar de forma significativa los pacientes con diagnóstico después de los 10 años de edad, aquellos con un tiempo mayor de 4 años de terminar la terapia, a los que tuvieron terapia combinada de quimioterapia y radioterapia, y a los que se les administró bleomicina y metrotexate en su esquema de quimioterapia ($p<0.05$). (15)

En 2014, Fernandes de Macedo y colaboradores, estudiaron la función pulmonar de pacientes con leucemia aguda en la fase de mantenimiento de quimioterapia. Incluyeron a un total de 17 pacientes con leucemia aguda (88.2% con LLA/11.8% con LMA) y 17 controles sanos, a los

cuales se les evaluó su función pulmonar a través de la realización de una espirometría, y la determinación de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas. Encontraron una disminución estadísticamente significativa en la presión inspiratoria máxima de los pacientes con leucemia al compararse con los controles sanos; sin embargo no hubo alteración en las presiones inspiratorias y espiratorias máximas cuando se compararon con sus límites inferiores de referencia. De igual forma no existió diferencia significativa en los valores de espirometría entre pacientes con leucemia y controles sanos. Concluyen que durante la fase de mantenimiento de la quimioterapia, los pacientes no muestran disminución en los volúmenes y capacidades pulmonares, y que la pérdida de la fuerza muscular puede ocurrir antes de que se detecten alteraciones funcionales. (28)

Por último como antecedentes de este hospital, en el año 2013 se realizó una investigación en Centro Médico Nacional de Occidente sobre los efectos de los agentes quimioterapéuticos sobre la función pulmonar de los niños con cáncer. Se incluyeron un total de 8 pacientes de los cuales el 50% tenía leucemia, 37.5% tumores óseos y 12.5% una neoplasia germinal. Se les realizó una radiografía de tórax, espirometría, pletismografía y DLCO antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, y a los 6 meses del inicio de la misma. Se encontró que antes de iniciar el tratamiento, sólo un paciente refirió síntomas respiratorios (disnea), todos mostraron radiografía sin alteraciones, un paciente presentó patrón obstructivo leve en la espirometría, un paciente mostró patrón restrictivo moderado y tres atrapamiento aéreo en la pletismografía, y ninguno tuvo alteraciones en la DLCO. Por otro lado al dar seguimiento en los 6 meses de iniciada la quimioterapia, sólo un paciente se encontró asintomático (5 refirieron tos seca y 3 disnea), el 37.5% mostraron infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax; un paciente presentó obstrucción moderada, y tres más un patrón sugestivo de restricción en la espirometría; en la pletismografía 25% tuvo patrón normal, 13% restricción y 62% atrapamiento aéreo; y dos pacientes tuvieron disminución en el DLCO. No se encontró una diferencia significativa en las alteraciones de las pruebas de función pulmonar en la valoración inicial y posteriormente a los 6 meses del tratamiento con quimioterapia. Se concluye que se debe de realizar pruebas de función pulmonar a todos los pacientes que inicien tratamiento con quimioterapia para hacer un diagnóstico oportuno, seguimiento y conocer un pronóstico de la afectación. (29)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia representa un 25 a 30% de las neoplasias en menores de 14 años; siendo el cáncer más frecuente en la infancia. Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre estas predomina la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. (2)

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes. En general, en los países desarrollados, la supervivencia global mostró un incremento sustantivo durante la década de los ochenta de un inicial aproximado de 54 a 70% a un final de hasta 85%. A partir de los noventa, a pesar que la supervivencia continuó incrementando, la variación fue menor, de 82 al 90%. (2)

Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobretodo los de muy alto riesgo aún permanecen con tasas de supervivencia bajas, alrededor de 60%. (5)

En nuestra institución se diagnosticaron un total de 212 neoplasias hematológicas en el año 2014, de las cuales el 85%(182) correspondieron a leucemias agudas. Del total de leucemias el 91.7% (167 casos) se trató de LLA, y el 8.3% (15 casos) de LMA. Se tiene registro de una supervivencia global del 79.3% de los pacientes con leucemia.

Dadas los distintos tipos de secuelas derivadas de la enfermedad y sus tratamientos, el incremento en la sobrevivencia de estos pacientes ha ocasionado el surgimiento de una población de supervivientes con necesidades especiales; la importancia del seguimiento post-tratamiento es cada vez más reconocida en todo el mundo, y desde la década de los años 80 los principales centros de oncología pediátrica del mundo, han desarrollado programas para la vigilancia a largo plazo de estos pacientes. (30)

Dentro de los efectos tardíos del tratamiento del cáncer infantil, se encuentran las alteraciones de la función pulmonar. Estas alteraciones pueden iniciar durante el tratamiento, o bien hacerse evidentes años después. Aunque desde hace varios años se han publicado gran cantidad de estudios al respecto, en nuestro país hasta donde tenemos conocimiento, no se ha realizado ninguno referente a las alteraciones de la función pulmonar que presentan estos supervivientes, ni de los factores asociados con su desarrollo. De lo anterior surge la pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la función pulmonar de los pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente?

JUSTIFICACIÓN

Tradicionalmente se ha asociado al empleo de bleomicina con la aparición de daño pulmonar; no obstante, muchos otros agentes quimioterapéuticos, incluyendo al metrotexate y agentes alquilantes como la ciclofosfamida, pueden alterar la función pulmonar. Otros factores adicionales que contribuyen a la toxicidad pulmonar en los pacientes con neoplasias hematológicas incluyen las infecciones agregadas, neumopatías subyacentes (ejemplo asma), tabaquismo positivo, enfermedad de injerto contra huésped, los efectos pulmonares a las tumoraciones o reacciones a las mismas. (15)

Los niños, que están todavía en crecimiento y desarrollo, son especialmente susceptibles a los efectos de la radiación y la toxicidad de los fármacos asociados a inmunosupresión.

Actualmente, la evaluación de la función pulmonar no es parte aún de la monitorización rutinaria de los pacientes ambulatorios con neoplasias sanguíneas. A pesar de que la literatura indica una mejora en la supervivencia de los niños con leucemia sometidos a protocolos de tratamiento más avanzados, todavía hay poca información acerca de la evaluación de la función respiratoria de estos pacientes.

La identificación de los efectos sobre la función pulmonar en los niños con leucemia, puede guiar a una mejor atención en la terapia física hacia estos pacientes. (28) Existe limitada información disponible en la literatura acerca de las secuelas pulmonares de la terapia del cáncer.

MAGNITUD

Se ha demostrado que la fibrosis pulmonar resulta en pérdida de la función pulmonar en los niños mayores y adultos. En contraste, en los niños menores es la limitación en el crecimiento tanto pulmonar como del tórax, lo que puede contribuir a la disfunción pulmonar. (15)

Aunque se ha reportado que hasta el 40% de los niños sobrevivientes de cáncer tienen alteraciones en las pruebas de función pulmonar, sólo el 25% tiene síntomas respiratorios crónicos. Estos síntomas van desde la presencia de tos y sibilancias, hasta la aparición de disnea a la actividad física. (15)

La toxicidad pulmonar secundaria a la quimioterapia y radioterapia, sigue un patrón con una fase temprana que resulta en daño intersticial pulmonar que aparece en los primeros meses después de iniciar el tratamiento, y una fase tardía con fibrosis pulmonar como principal secuela. (27)

Las complicaciones pulmonares secundarias a la quimioterapia y radioterapia en el manejo del cáncer infantil pueden ocurrir como manifestaciones agudas o desarrollarse de forma insidiosa a lo largo de meses o años después del tratamiento. Los pacientes continúan reportando aparición de manifestaciones pulmonares hasta después de 5 años del diagnóstico de cáncer, y el conocer los factores asociados al tratamiento es importante para determinar el riesgo de presentar complicaciones. (27)

El conocer cuales son los factores relacionados al tratamiento asociados a la aparición de complicaciones pulmonares nos permite identificar a los pacientes asintomáticos en riesgo y beneficiarlos con estudios de escrutinio para la identificación de disfunción pulmonar. (27)

TRASCENDENCIA

Se considera de gran importancia conocer y documentar la prevalencia de afectación pulmonar tanto clínica como funcional en los pacientes pediátricos en vigilancia de leucemias, con el propósito de detectar a los pacientes con afección pulmonar subclínica y establecer directrices y acciones para mejorar el abordaje diagnóstico y por lo tanto el tratamiento integral de ésta patología. Todo lo anterior con el propósito de mejorar la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes que ya han sobrevivido al tratamiento de una patología neoplásica con afectación multisistémica, y asegurar su integración a la sociedad, a una vida productiva y sin limitaciones físicas.

FACTIBILIDAD

La UMAE Hospital de Pediatría de CMNO, al ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia del área de occidente de México, cuenta con la infraestructura necesaria para la realización del estudio. Se tiene un servicio de consulta externa de hematología pediátrica en donde se da atención y seguimiento a los pacientes en vigilancia de leucemia. Además cuenta con el servicio de neumología pediátrica que cuenta con especialistas capacitados para interpretar y evaluar la función pulmonar de dichos pacientes.

Dentro de las instalaciones existe un laboratorio de fisiología pulmonar en el cual se realizan por técnicos expertos diferentes pruebas de función pulmonar como espirometría, pletismografía y DLCO.

Así pues, se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para la elaboración de este trabajo en el tiempo programado.

VULNERABILIDAD

Se trata de un estudio de tipo transversal analítico, que es un buen recurso estadístico, sin embargo tiene la limitación de no determinar causalidad. No se realizará intervención directa sobre el grupo de estudio, y sólo se hará una medición única de la función pulmonar de los pacientes, por lo que no es posible determinar factores de riesgo para el deterioro de la misma.

La función pulmonar se evaluará a través de la realización de pruebas como espirometría, pletismografía y DLCO, las cuales son esfuerzo dependiente; por lo que puede haber dificultad para su realización en algunos pacientes, con lo cual puede haber pérdida de la muestra. Asimismo no se incluirán a los niños menores de 6 años por que no son aptos técnicamente para entender y realizar las maniobras de las pruebas funcionales.

Dentro del estudio estamos expuestos a sesgos de selección, pues al hacer una sola medición, tenemos un tiempo diferente de exposición a la enfermedad por parte de los sujetos de estudio. Se llenará un cuestionario sobre la sintomatología respiratoria de los pacientes, lo cual resulta en información subjetiva y dependiente de la percepción de cada niño y su cuidador.

OBJETIVO

Objetivo general

Evaluar la función pulmonar en pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia atendidos en la consulta externa de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Objetivos específicos

-Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia.

-Identificar la presencia de manifestaciones clínicas respiratorias en pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia.

-Describir las alteraciones de la función pulmonar en espirometría, pletismografía y DLCO, de los pacientes pediátricos en vigilancia de leucemia.

-Relacionar las alteraciones clínicas de cada paciente con las alteraciones de la función pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Transversal descriptivo.

Universo de estudio

Pacientes pediátricos en vigilancia por diagnóstico de leucemia que han terminado el tratamiento a base de quimioterapia, que acudan a la consulta externa del servicio de Hematología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

En donde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)

-p = proporción esperada (en este caso 40% = 0.40)

-q = 1 – p (en este caso 1 – 0.40 = 0.60)

-d = precisión (en este caso deseamos un 10%)

$$n = \frac{1.96^2 * 0.40 * 0.60}{0.15^2}$$

$$n = \frac{3.84 * 0.40 * 0.60}{0.022}$$

$$n = \frac{0.93}{0.02}$$

$$n = 46.5$$

$$n = 46.5$$

$$n = 46.5$$

n = 46 más 10% de pérdidas total 50 pacientes a estudiar. El sistema de muestreo será no probabilístico por casos consecutivos.

Lugar de la Investigación

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, México. Se reclutarán a los pacientes en la consulta externa del servicio de Hematología pediátrica, y se realizarán las pruebas de función pulmonar en el laboratorio de fisiología pulmonar.

Temporalidad

A partir de la aprobación del protocolo, se realizarán las pruebas de función pulmonar a todos los pacientes con los criterios de inclusión que acepten participar en el estudio durante el periodo de Julio de 2016 a Noviembre de 2016.

Criterios de Inclusión

- Edad de 6 a 16 años.
- Antecedente de diagnóstico de leucemia por el servicio de Hematología pediátrica, con tratamiento concluido y actualmente en vigilancia.
- Contar con exámenes de gabinete: Espirometría pre-post broncodilatadora, Pletismografía, DL_{CO}; y Saturación de oxígeno por pulsioximetría.
- Autorización por parte del padre o responsable del paciente firmando consentimiento informado, además del asentimiento del paciente.

Criterios de Exclusión

- Antecedente de patología con afectación pulmonar previa, ya sea obstructiva o restrictiva.
- Pruebas de función pulmonar que no cumplan los criterios de aceptabilidad y repetibilidad de acuerdo al ATS para Pruebas de calidad A o B.

VARIABLES DE ESTUDIO

Dependiente

Función pulmonar

Independiente

Edad, género, edad al diagnóstico de leucemia, tipo de leucemia, subclase de leucemia, tipo de riesgo de leucemia, tiempo de tratamiento, esquema de quimioterapia, infiltración a SNC, radioterapia, trasplante de médula ósea, proceso neumónico, ventilación mecánica, neutropenia febril, recaída, tiempo de vigilancia, tabaquismo pasivo.

Intervinientes

Tos, disnea, dolor torácico, sibilancias, cianosis, roncales, saturación de oxígeno, diagnóstico de espirometría, CVF, VEF1, VEF1/CVF, respuesta significativa al broncodilatador, CPT, CV, VR, DLCO.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Función pulmonar	Alteración en el resultado de espirometría, pletismografía y/o DLCO	Cualitativa	Nominal	1.Sin alteración 2.Alterada
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo a la fecha actual	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	1.Masculino 2.Femenino
Edad al diagnóstico de leucemia	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de leucemia.	Cuantitativa	Continua	Años
Tipo de leucemia	Clasificación de leucemia de acuerdo a características morfológicas.	Cualitativa	Nominal	1.Leucemia Linfocítica Aguda LLA 2.Leucemia Mieloide Aguda LMA 3.Leucemia Linfocítica Crónica LLC 4.Leucemia Mieloide Crónica LMC
Subclase de leucemia	Subclasificación del tipo de leucemia e acuerdo a características morfológicas e inmunofenotipo.	Cualitativa	Nominal	1.LLA de células B 2.LLA de células T 3.LMA M0 4.LMA M1 5.LMA M2 6.LMA M3 7.LMA M4 8.LMA M5 9.LMA M6 10.LMA M7 11.No especificada.
Tipo de riesgo de leucemia	Clasificación del pronóstico de la leucemia de acuerdo a las características clínicas y	Cualitativa	Nominal	1.Bajo riesgo. 2.Alto riesgo.

	laboratoriales como edad entre uno y 10 años, recuento de leucocitos menor $50 \times 10^9/\text{lt}$, índice de DNA de 1.16 o más, traslocación t (12;21).			
Infiltración a SNC	Presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo durante la evolución de la enfermedad	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Recaída	Presencia de blastos > de 5 % en médula ósea o alteraciones que indiquen toma meníngea o testicular después de una remisión completa.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Proceso neumónico	Infección localizada en el parénquima pulmonar durante la evolución de la leucemia.	Cuantitativa	Continua	Número de episodios
Ventilación mecánica	Necesidad de asistencia ventilatoria mecánica durante la evolución de la leucemia.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Neutropenia febril	Episodios con presencia de neutropenia grado IV (recuento absoluto de neutrófilos <500) y: temperatura $>38.5^\circ\text{C}$ bucal, o $>38^\circ\text{C}$ con foco infeccioso, o $>38^\circ\text{C}$ en dos determinaciones diferentes, durante la evolución de la leucemia.	Cuantitativa	Continua	Número de episodios
Tiempo de tratamiento	Tiempo transcurrido durante el cual el paciente recibió manejo con agentes quimioterapéuticos.	Cuantitativa	Continua	Meses
Esquema de quimioterapia	Grupo de fármacos antineoplásicos utilizados en el tratamiento de leucemia	Cualitativa	Nominal	1.Memphis modificado 2.Total XV 3.Imatinib 4.Protocolo LMA
Radioterapia	Empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa) en el tratamiento de leucemia	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Trasplante de Médula ósea	Reemplazo de la médula ósea dañada o destruida por células madre de médula ósea sana en el tratamiento de leucemia	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Tiempo de vigilancia	Tiempo transcurrido desde el término del tratamiento de leucemia con agentes quimioterapéuticos	Cuantitativa	Continua	Meses
Tos	Presencia de ruido secundario a expulsión brusca, violenta del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias de más de 3 meses de evolución.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Disnea	Presencia de sensación de falta de aire o ahogo referida por el paciente al menos una vez por mes.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Dolor torácico	Presencia de cualquier molestia o sensación anómala en la región del tórax situada por encima del diafragma al menos una vez por mes.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Sibilancias	Presencia de ruido inspiratorio o espiratorio musical agudo que aparece en el árbol bronquial como consecuencia de una obstrucción al flujo de aire, referidas por el paciente al menos en alguna ocasión.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Cianosis	Presencia de coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación deficiente de la sangre, referida por el paciente al menos en alguna ocasión.	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No

Roncantes	Presencia de ruidos anormales respiratorios secundarios a la obstrucción de la vía aérea por secreciones densas al menos una vez por mes.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Saturación de Oxígeno	Medición por pulsoximetría de saturación de oxígeno al aire ambiente.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje de saturación del 0 al 100.
Tabaquismo pasivo	Existencia de contacto con fumador en casa o sitio habitual de cuidado.	Cualitativa	Nominal	1.Si 2.No
Diagnóstico de Espirometría	Interpretación de los resultados expresados por la VEF 1/CVF, CVF y VEF 1.	Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Obstrucción 3.Sugestivo de restricción
CVF	Capacidad Vital Forzada. En espirometría es el mayor volumen de aire, medido en litros, que se puede exhalar por la boca con máximo esfuerzo después de una inspiración máxima.	Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Menor del 80% del límite inferior de normalidad
VEF 1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. En espirometría es el volumen de aire expulsado en el primer segundo en la maniobra de CVF. Indica el grado de obstrucción.	Cualitativa	Nominal	1.Normal 1.Leve: 70-100% 2.Moderada: 60-69% 3.Moderadamente grave: 50-59% 4.Grave: 35-49% 5.Muy grave: < 35%
VEF 1 / CVF	En espirometría, cociente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo entre la capacidad vital forzada. Indica presencia de obstrucción.	Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Menor del 80% del límite inferior de normalidad
Respuesta significativa al broncodilatador	En espirometría post broncodilatador (200mcg de salbutamol) aumento del VEF ₁ y/o la CVF de 200ml y del 12% (ATS/ERS)	Cualitativa	Nominal	1.Sin respuesta significativa. 2.Con respuesta significativa.
CPT	Capacidad Pulmonar Total. Máximo volumen de aire (medido en litros) que puede ser contenido por los pulmones	Cualitativa	Nominal	1.Obstrucción con hiperinflación 2.Normal 3.Restricción leve 4.Restricción moderada 5.Restricción moderadamente grave 6.Restricción grave 7.Restricción muy grave
CV	Capacidad Vital. En pletisamografía es la máxima cantidad de aire que se puede exhalar después de una inspiración máxima.	Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Restricción leve 3.Restricción moderada 4.Restricción moderadamente grave 5.Restricción grave 6.Restricción muy grave
VR	Volumen residual. En pletisamografía es volumen de aire contenido en los pulmones después de una espiración máxima.	Cualitativa	Nominal	1.Atrapamiento aéreo leve. 2.Atrapamiento aéreo moderado. 3.Atrapamiento aéreo grave
DLCO	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	Cualitativa	Nominal	1.Normal 2.Disminuida Leve >60 y <Límite inferior de normalidad. 3.Disminuida Moderada 40 a 60% 4.Disminuida Grave <40% 5.Aumentada

ESTRATEGIA DE TRABAJO

1) Se captaron a los pacientes valorados en la consulta externa de Hematología Pediátrica. El sistema de muestreo fue por casos consecutivos.

2) A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les explicó el objetivo del protocolo de investigación, la dinámica del estudio y los beneficios/riesgos de realizar los estudios de función respiratoria.

3) Se solicitó firma de consentimiento informado a quienes decidieron participar en el protocolo de estudio.

4) Se llenó la hoja de recolección de datos. Dicho cuestionario, incluyó preguntas en las que se obtuvo información demográfica, sintomatología respiratoria, tiempo de evolución, hallazgos clínicos del padecimiento y detalles del tratamiento.

5) Se realizaron las pruebas de función pulmonar en el laboratorio de fisiología pulmonar por personal calificado (Técnico avalado por la ATS/ERS) y previamente capacitado para su realización. Se inició con la realización de la pletismografía con el equipo modelo Masterscreen-PFT, se debieron obtener tres maniobras aceptables de un máximo de ocho, con una diferencia en la capacidad vital menor de 150 ml entre las dos mejores; se anotaron los valores de CPT, CV y VR en porcentaje de los predichos para cada sujeto. Se continuó con la medición de la DLCO con el equipo modelo Masterscreen-PFT para la cual se utilizó la maniobra de respiración única, obteniendo dos maniobras aceptables y repetibles de un máximo de cuatro, y registrando el porcentaje obtenido. Se finalizó con la espirometría con un espirómetro de tipo neumotacógrafo; se documentaron las 3 mejores pruebas de un máximo de 10 intentos. Se anotaron los valores de VEF₁, CVF y la relación VEF₁/CVF de los que se obtuvieron resultados predichos para la población estudiada. De documentarse obstrucción en la espirometría, se graduó dicha obstrucción mediante el valor predicho de VEF₁. Posterior a la prueba basal, se administró 200mcg de salbutamol en aerosol con aerocámara según lo establecido por la ATS/ERS (Miller, 2005); de 20 a 30 minutos posteriores a la administración del medicamento se realizó nueva espirometría con la misma dinámica referida previamente. Se evaluó porcentaje de cambio así como diferencia de volumen tanto en el VEF₁ y la CVF; si en cualquiera de estos valores se establece un porcentaje de cambio del 12% y un cambio de volumen de 200ml se interpretó la espirometría como respuesta significativa al broncodilatador.

6) Posterior a la realización de los estudios y de llenar la hoja de recolección de datos, se comentó con la madre los resultados, la interpretación así como las recomendaciones de tratamiento

a seguir basado en los resultados obtenidos. Se anexó al expediente una copia del resultado de las pruebas.

7) Se llenó una base de datos con la información obtenida para después realizar el análisis.

RECURSOS

Humanos

- Tesista: Dr. José Luis Saucedo Tiznado. Residente de segundo año de la Subespecialidad en Neumología Pediátrica en la UMAE Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.
- Director de tesis: Dr. Ambrocio Aguilar Aranda. Médico adscrito y profesor adjunto del servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Materiales

- Espirómetro de tipo neumotacógrafo modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger.
- Pletismógrafo modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger
- DLCO Modelo Masterscreen-PFT, Carefusion de Jaeger, Unidad de análisis MS PFT.
- Hojas, bolígrafos, computadora, impresora
- Software: Microsoft Office de Windows 8 / Mac (Word, Excel, Power Point)
- Software: SPSS/PC version 21.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud.

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasificó como una investigación con riesgo mayor al mínimo por lo anterior se solicitó firma de consentimiento informado previa información sobre el objetivo del cuestionario así como de estudios de gabinete.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común). Así mismo se solicitó el asentimiento del paciente. Aquéllos pacientes que fueron detectados con alteraciones de la función pulmonar, se les notificó a sus padres y seguirán en vigilancia y manejo por el servicio de neumología pediátrica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva.

Para evaluar variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para variables cuantitativas de acuerdo a la curva de datos, se utilizaron medias y desviación estándar en caso de curva simétrica, o medianas y rangos en caso de curva no simétrica.

Para comparar grupos divididos de acuerdo a la alteración o normalidad de cada una de las pruebas de función pulmonar, se utilizará estadística inferencial con chi cuadrada para variables cualitativas nominales; y para variables cuantitativas de acuerdo a la curva de datos: en caso de curva simétrica *t* de Student y en caso de curva no simétrica *U* de Mann Withney. Se consideró como significancia estadística a un valor de *p* menor a 0.05 con un IC 95%.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos. Se realizó una base de datos en Excel de office. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 pacientes en vigilancia de leucemia que cumplieron con los criterios de inclusión, a los que se les realizó espirometría, pletismografía y capacidad de difusión de monóxido de carbono. Del total de pacientes, 24 (48%) fueron del sexo masculino y 26 (52%) del sexo femenino, encontrando una relación hombre:mujer de 0.92 : 1. En cuanto a su lugar de origen, la mayoría eran del estado de Jalisco con un total de 38 pacientes (76%); del resto, 8 (16%) eran originarios de Michoacán, 2 (4%) de Nayarit, 1 (2%) de Colima y 1 (2%) de Guanajuato. La edad de los pacientes al momento del estudio estuvo entre los 81 y 192 meses, con un promedio de 141.9 meses (± 34.8 meses). Las variables demográficas se enlistan en la tabla 1.

Tabla 1. Variables demográficas en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	24	48%
	Femenino	26	52%
Lugar de origen	Jalisco	38	76%
	Michoacán	8	16%
	Nayarit	2	4%
	Colima	1	2%
	Guanajuato	1	2%
Edad del paciente	Mínima	Máxima	MEDIA 141.9 meses
	81 meses	192 meses	(± 34.8 DE)

VARIABLES CLÍNICAS

Dentro de las variables clínicas respecto al padecimiento de leucemia en los pacientes, se encontró que el tipo de leucemia que predominó fue la LLA en 46 (92%), y se presentó LMA en 4 (8%); no se reportaron casos de leucemias crónicas. Del total de pacientes con LLA, 41 (82%) tuvieron LLA de células B, mientras que 5 (10%) de células T; por otro lado de los pacientes con LMA, 2 (4%) tuvieron el subtipo M3, y otros 2 (4%) el M4. La edad de los pacientes al momento del diagnóstico de leucemia estuvo entre los 15 y 162 meses, con un promedio de 71 meses (± 39.1 DE).

Se estableció que el tipo de riesgo de leucemia fue estándar en 26 pacientes (53%) y alto en 24 (48%). Dentro de la evolución del padecimiento, 7 pacientes (14%) tuvieron infiltración al SNC, y 9 (18%) tuvieron algún tipo de recaída de la enfermedad posterior a la remisión. Se presentó algún proceso neumónico en 12 niños (24%), ameritando de ventilación mecánica solamente 1 (2%), y se

diagnosticó algún episodio de neutropenia febril en 28 (56%). Los datos anteriores se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Variables clínicas en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de leucemia	LLA	46	92%
	LMA	4	8%
Subclase de leucemia	De células B	41	82%
	De células T	5	10%
	M3	2	4%
	M4	2	4%
Tipo de riesgo	Estándar	26	52%
	Alto	24	48%
Infiltración a SNC	Si	7	14%
	No	43	86%
Recaída	Si	9	18%
	No	41	82%
Proceso neumónico	Si	12	24%
	No	38	76%
Ventilación mecánica	Si	1	2%
	No	49	98%
Neutropenia febril	Si	28	56%
	No	22	44%
Edad al diagnóstico	Mínima	Máxima	MEDIA 71 meses
	15 meses	162 meses	(± 39.1 DE)

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA

Se empleo quimioterapia como tratamiento para todos los pacientes con leucemia, utilizándose el protocolo Memphis modificado en 44 (88%), Total XV en 2 (4%) y protocolo para leucemia mieloide en 4 (8%). El tiempo de duración del tratamiento con quimioterapia fue entre 24 y 75 meses, con un promedio de 36.6 meses (± 10.6 DE). Se requirió asimismo de radioterapia en 5 pacientes (10%) y trasplante de médula ósea en 1 (2%).

Al momento de la evaluación de los pacientes, estos tenían un tiempo de vigilancia posterior a haber concluido el tratamiento para leucemia entre 1 y 106 meses, con un promedio de 32.8 meses (± 31.1 DE). Se encontró un total de 20 pacientes (40%) con menos de 1 año en vigilancia, 11 (22%) entre 1 año y 2 años 11 meses, 8 (16%) entre 3 años y 4 años 11 meses, y 11 (22%) con más de 5 años.

Tabla 3. Tratamiento en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

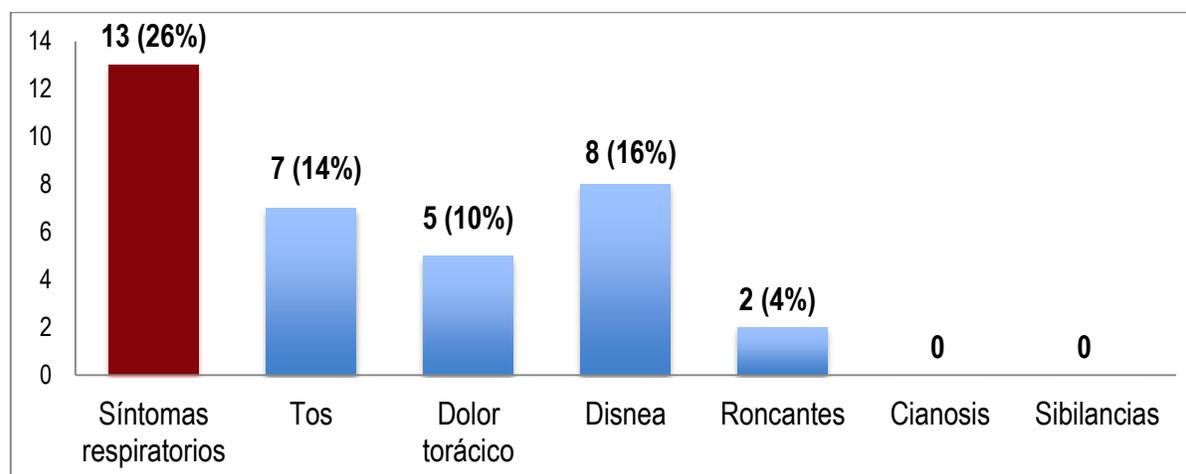
Variable		Frecuencia	Porcentaje
Esquema de quimioterapia	Memphis modificado	44	88%
	Total XV	2	4%
	Protocolo de LMA	4	8%
Tiempo de quimioterapia	Mínimo 24 meses	Máximo 75 meses	MEDIA 36.6 meses (± 10.6 DE)
Radioterapia	Si	5	10%
	No	45	90%
Trasplante de médula ósea	Si	1	2%
	No	49	98%
Tiempo en vigilancia	Menor de 1 año	20	40%
	1a - 2a 11m	11	22%
	3a - 4 ^a 11m	8	16%
	5 a o más	11	22%

SINTOMAS RESPIRATORIOS

Se encontró que 13 pacientes (26%) habían referido algún tipo de sintomatología respiratoria al momento de la evaluación. Se refirió presencia de tos crónica en 7 (14%), dolor torácico en 5 (10%), disnea a la actividad física en 8 (16%) y roncantes en 2 (4%). En ninguno de los pacientes se mencionó cianosis y sibilancias como síntomas presentes. La sintomatología respiratoria de muestra en la gráfica 1.

Se midió la saturación de oxígeno a través de pulsioximetría y se encontró normal en todos los pacientes, con un promedio de saturación de 96.8% (± 1.1 DE). Asimismo se interrogó por contacto de los pacientes con humo de tabaco en su domicilio, y en 16 (32%) fue positivo.

Gráfica 1. Síntomas respiratorios en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.



FUNCIÓN PULMONAR

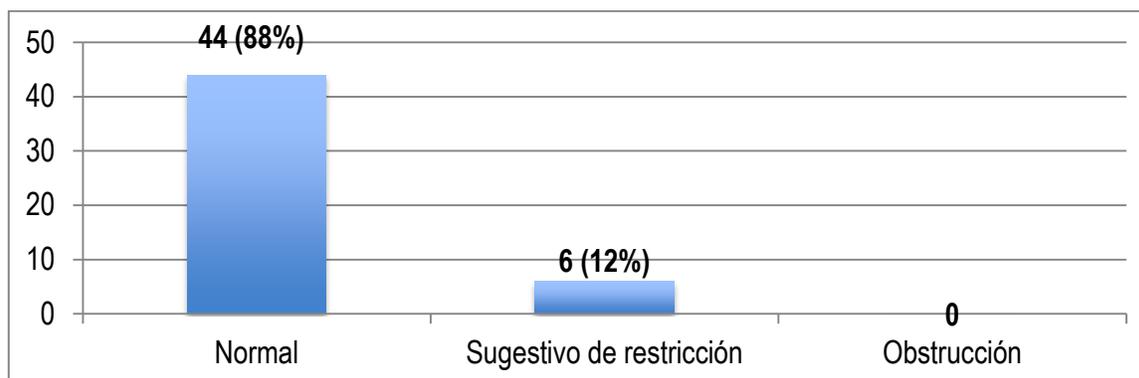
Se evaluó la función pulmonar de los 50 pacientes mediante la realización de espirometría, pletismografía y capacidad de difusión de monóxido de carbono, encontrando alguna alteración en 23 (46%), y una función pulmonar normal en 27 (54%). Los resultados de la función pulmonar se reportan en la tabla 4.

Tabla 4. Función pulmonar en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Función pulmonar	Normal	27	54%
	Alterada	23	46%
Espirometría	Normal	44	88%
	Sugestiva de restricción	6	12%
	Obstrucción	0	0%
Pletismografía	Normal	28	56%
	Restricción leve	4	8%
	Atrapamiento leve	5	10%
	Atrapamiento moderado	2	4%
	Atrapamiento grave	4	8%
	No aceptable	7	14%
DLCO	Normal	38	76%
	Aumentada	9	18%
	Disminución Leve	1	2%
	No aceptable	2	4%

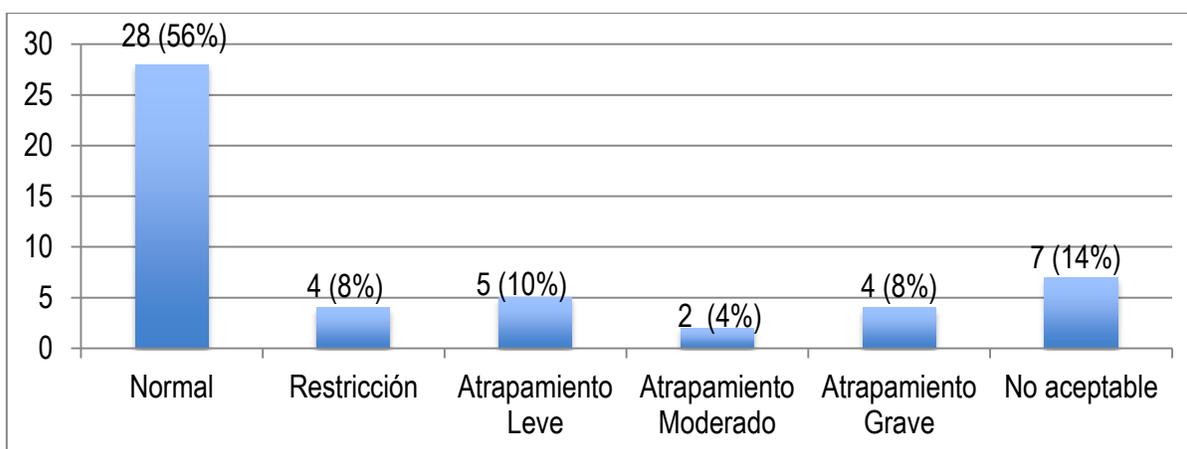
En cuanto a la espirometría, se reportó un patrón sugestivo de restricción en 6 pacientes (12%), y un estudio normal en 44 (88%). No se encontró patrón obstructivo en ninguno de los pacientes. Existió respuesta significativa al broncodilatador sólo en 1 (2%) de las pruebas. Se reportó una relación VEF1/CVF promedio de 89.3% (± 5.17 DE), con VEF1 de 2.91 L (± 3.71 DE) y CVF de 2.66 L (± 0.91 DE).

Gráfica 2. Resultado de espirometría en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.



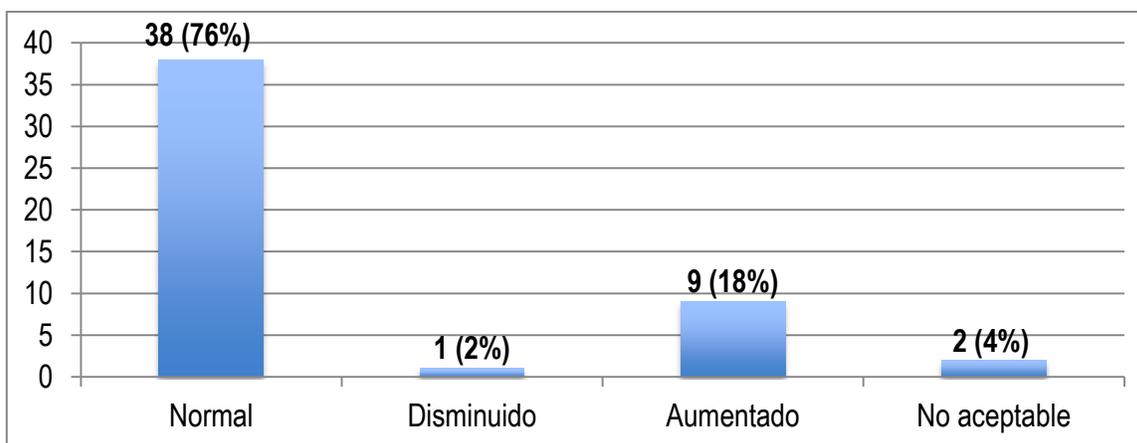
Con respecto a la pletismografía, se evaluaron un total de 43 pruebas (86%) y se excluyeron 7 (14%) por no cumplir con criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Se encontró alteración en 15 pruebas (30%), dentro de las cuales se mostró restricción leve en 4 (8%), atrapamiento aéreo leve en 5 (10%), atrapamiento moderado en 2 (4%) y atrapamiento grave en 4 (8%). Se reportó normal el estudio de 28 pacientes (56%). El promedio obtenido en los valores medidos fue de 100.9% (± 11.09 DE) para CPT, 98.3% (± 10.92 DE) para CV, y 108.2% (± 24.69 DE) para VR.

Gráfico 3. Resultado de pletismografía en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.



Se realizó medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y se excluyeron un total de 2 pruebas por no cumplir con criterios de aceptabilidad y repetibilidad. De las 48 pruebas evaluadas, 38 (76%) de reportaron normales y 10 (20%) con alguna alteración. Se encontró DLCO aumentada en 9 (18%), y disminución leve en 1 (2%). La DLCO promedio fue de 107.2% (± 14.74 DE).

Gráfico 4. Resultado de DLCO en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.



Los valores de cada parámetro medido en las pruebas de función pulmonar se enlistan en la tabla 5.

Tabla 5. Valores de las pruebas de función pulmonar en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Prueba	Parámetro	Media	Desviación estandar
Espirometría	FEV1/CVF	89.3%	±5.17 DE
	FEV1	2.91 L	±3.71 DE
	CVF	2.66 L	±0.91 DE
Pletismografía	CPT	100.9%	±11.09 DE
	CV	98.3%	±10.92 DE
	VR	108.2%	±24.69 DE
DLCO	DLCO	107.2%	±14.74 DE

COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR CON VARIABLES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y SINTOMAS RESPIRATORIOS.

Se investigó el impacto que tenía cada una de las variables clínicas asociadas al diagnóstico de leucemia, sobre la alteración en la función pulmonar en los pacientes en vigilancia de leucemia. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Se encontró que los pacientes con alteración en la función pulmonar tuvieron un promedio edad mayor al diagnóstico (75.04 meses) en comparación con los pacientes con función pulmonar normal (67.56 meses), sin tener una diferencia estadística significativa. De igual forma no hubo diferencia con importancia estadística al comparar el tipo de leucemia, subclase y riesgo de la misma, presencia de infiltración a SNC, recaída, procesos neumónicos, necesidad de ventilación mecánica ni recaídas entre los pacientes con función pulmonar alterada y normal.

Al comparar las variables en relación al tratamiento de la leucemia, se encontró que los pacientes con función pulmonar alterada tuvieron un menor tiempo de tratamiento con quimioterapia (34.43 meses) en comparación con los de función pulmonar normal (38.52 meses), sin tener diferencia estadística significativa. De la misma forma, no tuvo relevancia estadística el tipo de quimioterapia utilizado ni el empleo de radioterapia o trasplante de médula ósea en la alteración de la función pulmonar. Al evaluar el tiempo de vigilancia de los pacientes al momento del estudio, se concluyó que los niños con alteración en alguna prueba de función pulmonar tenían menor tiempo libres de quimioterapia (25.83 meses) en comparación con los de función pulmonar normal (38.85

meses), con p 0.14 sin diferencia estadística significativa; no obstante al separar por rangos el tiempo de vigilancia y compararlos con la alteración en la función pulmonar, se obtuvo una p significativa de 0.01, observando que todos los pacientes con rango de 3 años a 4 años 11 meses tenían función pulmonar normal (8 vs 0), y que la mayoría en el rango de 1 año a 2 años 11 meses tenían función pulmonar alterada (8 vs 3).

Tabla 6. Comparación de las variables clínicas con la función pulmonar en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Función pulmonar alterada (frecuencia o media) n=23	Función pulmonar normal (frecuencia o media) n=27	P
Edad al diagnóstico (meses)	75.04 (±34.09 DE)	67.56 (±43.29 DE)	0.50
Tipo de Leucemia			0.86
LLA	21 (91%)	25 (93%)	
LMA	2 (9%)	2 (7%)	
Subclase de Leucemia			0.99
Células B	19 (83%)	22 (81%)	
Células T	2 (9%)	3 (11%)	
M3	1 (4%)	1 (4%)	
M4	1 (4%)	1 (4%)	
Riesgo de Leucemia			0.24
Estándar	14 (61%)	12 (44%)	
Alto	9 (39%)	15 (56%)	
Infiltración a SNC			0.31
Si	2 (9%)	5 (19%)	
No	21 (91%)	22 (81%)	
Recaída			0.40
Si	3 (13%)	6 (22%)	
No	20 (87%)	21 (78%)	
Proceso Neumónico			0.73
Si	5 (22%)	7 (26%)	
No	18 (78%)	20 (74%)	
Ventilación mecánica			0.35
Si	0	1 (4%)	
No	23 (100%)	26 (96%)	
Neutropenia febril			0.52
Si	14 (61%)	14 (52%)	
No	9 (39%)	13 (48%)	

*(t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

La presencia de síntomas respiratorios y el contacto con humo de tabaco en el domicilio no tuvo impacto en la alteración de la función pulmonar de los pacientes de este estudio.

Los resultados de la comparación del tratamiento y síntomas respiratorios con la alteración de la función pulmonar se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación del tratamiento y síntomas respiratorios con la función pulmonar en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Función pulmonar alterada (frecuencia o media) n=23	Función pulmonar normal (frecuencia o media) n=27	P
Tiempo de tratamiento (meses)	34.43 (± 8.5 DE)	38.52 (± 12.08 DE)	0.18
Esquema de quimioterapia			0.25
Memphis modificado	21 (91%)	22 (81%)	
Total XV	0	3 (11%)	
Protocolo LMA	2 (9%)	2 (7%)	
Radioterapia			0.77
Si	2 (9%)	3 (11%)	
No	21 (91%)	24 (89%)	
Trasplante			0.35
Si	0	1 (4%)	
No	23 (100%)	26 (96%)	
Tiempo de vigilancia (meses)	25.83 (± 26.28 DE)	38.85 (± 34.05 DE)	0.14
Tiempo de vigilancia (rangos)			0.01
Menos de 1a	10 (43%)	10 (37%)	
1a - 2a 11m	8 (35%)	3 (11%)	
3a - 4a 11m	0	8 (30%)	
5a o más	5 (22%)	6 (22%)	
Síntomas respiratorios			0.50
Si	7 (30%)	6 (22%)	
No	16 (70%)	21 (78%)	
Tabaquismo pasivo			0.69
Si	8 (35%)	8 (30%)	
No	15 (65%)	19 (70%)	

*(t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

COMPARACIÓN DEL RESULTADO EN ESPIROMETRÍA CON VARIABLES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y SINTOMAS RESPIRATORIOS.

Se realizó la comparación del resultado de la espirometría con las variables clínicas y se demostró que la presencia de neutropenia febril durante la evolución de la leucemia de los pacientes tenía diferencia estadística significativa con $p = 0.02$ para resultar con un patrón sugestivo de restricción. De igual forma el ameritar de trasplante de médula ósea durante el tratamiento, tuvo

relación de impacto estadístico para mostrar dicho patrón, con $p = 0.006$. El resto de variables no mostró resultados de importancia por comentar. En las tablas 8 y 9 se muestra el análisis anterior.

Tabla 8. Comparación de las variables clínicas con el resultado de espirometría en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Sugestiva de restricción (frecuencia o media) n=6	Espirometría normal (frecuencia o media) n=44	P
Edad al diagnóstico (meses)	58.33 (± 34.82 DE)	72.73 (± 39.72 DE)	0.40
Tipo de Leucemia			0.44
LLA	6 (100%)	40 (91%)	
LMA	0	4 (9%)	
Subclase de Leucemia			0.83
Células B	5 (83%)	36 (82%)	
Células T	1 (17%)	4 (9%)	
M3	0	2 (5%)	
M4	0	2 (5%)	
Riesgo de Leucemia			0.91
Estándar	3 (50%)	23 (52%)	
Alto	3 (50%)	21 (48%)	
Infiltración a SNC			0.84
Si	1 (17%)	6 (14%)	
No	5 (83%)	38 (86%)	
Recaída			0.70
Si	0	1 (2%)	
No	6 (100%)	43 (98%)	
Proceso Neumónico			0.56
Si	2 (33%)	10 (23%)	
No	4 (67%)	34 (77%)	
Ventilación mecánica			0.35
Si	0	1 (2%)	
No	6 (100%)	43 (98%)	
Neutropenia febril			0.02
Si	6 (100%)	22 (50%)	
No	0	22 (50%)	

* (t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05

Tabla 9. Comparación del tratamiento y síntomas respiratorios con el resultado de espirometría en 50 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Sugestivo de restricción (frecuencia o media) n=6	Espirometría normal (frecuencia o media) n=44	P
Tiempo de tratamiento (meses)	41.0 (\pm 16.82 DE)	36.05 (\pm 9.71 DE)	0.29
Esquema de quimioterapia			0.57
Memphis modificado	6 (100%)	37 (84%)	
Total XV	0	3 (7%)	
Protocolo LMA	0	4 (9%)	
Radioterapia			0.56
Si	1 (17%)	4 (9%)	
No	5 (83%)	40 (91%)	
Trasplante			0.006
Si	1 (17%)	0	
No	5 (83%)	44 (100%)	
Tiempo de vigilancia (meses)	34.0 (\pm 31.04 DE)	32.7 (\pm 31.48 DE)	0.92
Tiempo de vigilancia (rangos)			0.55
Menos de 1a	3 (50%)	17 (39%)	
1a - 2a 11m	0	11 (25%)	
3a - 4a 11m	1 (17%)	7 (16%)	
5a o más	2 (33%)	9 (20%)	
Síntomas respiratorios			0.57
Si	1 (17%)	12 (27%)	
No	5 (83%)	32 (73%)	
Tabaquismo pasivo			0.39
Si	1 (17%)	15 (34%)	
No	5 (83%)	29 (66%)	

* (t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

COMPARACIÓN DEL RESULTADO EN PLETISMOGRAFÍA CON VARIABLES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y SINTOMAS RESPIRATORIOS.

Al realizar la asociación de las variables clínicas, tratamiento y síntomas respiratorios con el resultado de la pletismografía en las 43 pruebas con aceptabilidad y repetibilidad, no se encontró diferencia estadística significativa en ninguna de ellas para presentar un patrón con restricción o atrapamiento aéreo. Los resultados se muestran en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Comparación de las variables clínicas con el resultado de pletismografía en 43 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Restricción (frecuencia o media) n=4	p	Atrapamiento (frecuencia o media) n=11	P
Edad al diagnóstico (meses)	62.0 (\pm 36.77 DE)	0.56	70.1 (\pm 29.13 DE)	0.79
Tipo de Leucemia		0.50		0.73
LLA	4 (100%)		10 (91%)	
LMA	0		1 (9%)	
Subclase de Leucemia		0.76		0.58
Células B	4 (100%)		8 (73%)	
Células T	0		2 (18%)	
M3	0		0	
M4	0		1 (9%)	
Riesgo de Leucemia		0.31		0.53
Estándar	3 (75%)		6 (55%)	
Alto	1 (25%)		5 (45%)	
Infiltración a SNC		0.39		0.51
Si	0		1 (9%)	
No	4 (100%)		10 (91%)	
Recaída		0.62		0.41
Si	1 (25%)		1 (9%)	
No	3 (75%)		10 (91%)	
Proceso Neumónico		0.18		0.49
Si	2 (50%)		2 (18%)	
No	2 (50%)		9 (82%)	
Ventilación mecánica		0.74		0.74
Si	0		0	
No	4 (100%)		11 (100%)	
Neutropenia febril		0.06		0.40
Si	4 (100%)		7 (64%)	
No	0		4 (36%)	

* (t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

Tabla 11. Comparación del tratamiento y síntomas respiratorios con el resultado de pletismografía en 43 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	Restricción (frecuencia o media) n=4	p	Atrapamiento (frecuencia o media) n=11	p
Tiempo de tratamiento (meses)	38.25 (\pm 10.78 DE)	0.17	32.8 (\pm 4.57 DE)	0.23
Esquema de quimioterapia		0.69		0.69
Memphis modificado	4 (9.3%)		10 (91%)	
Total XV	0		0	
Protocolo LMA	0		1 (9%)	
Radioterapia		0.25		0.73
Si	1 (2.3%)		1 (9%)	
No	3 (6.9%)		10 (91%)	
Trasplante		0.74		0.74
Si	0		0	
No	4 (9.3%)		11 (100%)	
Tiempo de vigilancia (meses)	23.5 (\pm 29.17 DE)	0.38	28.8 (\pm 30.42 DE)	0.67
Tiempo de vigilancia (rangos)		0.79		0.26
Menos de 1a	2 (50%)		6 (55%)	
1a - 2a 11m	1 (2.3%)		2 (18%)	
3a - 4a 11m	0		0	
5a o más	1 (2.3%)		3 (27%)	
Síntomas respiratorios		0.89		0.36
Si	1 (2.3%)		4 (36%)	
No	3 (6.9%)		7 (64%)	
Tabaquismo pasivo		0.50		0.41
Si	2 (4.6%)		3 (27%)	
No	2 (4.6%)		8 (73%)	

* (t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

COMPARACIÓN DEL RESULTADO EN DLCO CON VARIABLES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y SINTOMAS RESPIRATORIOS.

Por último se comparó el resultado de la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono con las diferentes variables de estudio, y se demostró que el tiempo de vigilancia tenía una diferencia estadística significativa para el incremento en la DLCO, con una p = 0.02. El resto de variables no mostró impacto estadístico para el aumento de la DLCO, así como ninguna lo fue para la disminución de la misma. El análisis de los resultados anteriores se describen en las tablas 12 y 13.

Tabla 12. Comparación de las variables clínicas con el resultado de DLCO en 48 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	DLCO disminuida (frecuencia o media) n=1	p	DLCO aumentada (frecuencia o media) n=9	p
Edad al diagnóstico (meses)	134	0.11	81.33 (\pm 32.95 DE)	0.43
Tipo de Leucemia		0.76		0.73
LLA	1 (100%)		8 (89%)	
LMA	0		1 (11%)	
Subclase de Leucemia		0.97		0.39
Células B	1 (100%)		8 (89%)	
Células T	0		0	
M3	0		1 (11%)	
M4	0		0	
Riesgo de Leucemia		0.27		0.11
Estándar	0		7 (78%)	
Alto	1 (100%)		2 (22%)	
Infiltración a SNC		0.67		0.74
Si	0		1 (11%)	
No	1 (100%)		8 (89%)	
Recaída		0.65		0.62
Si	0		1 (11%)	
No	1 (100%)		8 (89%)	
Proceso Neumónico		0.56		0.28
Si	0		1 (11%)	
No	1 (100%)		8 (89%)	
Ventilación mecánica		0.88		0.62
Si	0		0	
No	1 (100%)		9 (100%)	
Neutropenia febril		0.27		0.16
Si	0		3 (33%)	
No	1 (100%)		6 (67%)	

*(t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05

Tabla 13. Comparación del tratamiento y síntomas respiratorios con el resultado de DLCO en 48 pacientes en vigilancia de leucemia.

Variable	DLCO disminuida (frecuencia o media) n=1	p	DLCO aumentada (frecuencia o media) n=9	p
Tiempo de tratamiento (meses)	36	0.95	34.67 (± 10.90 DE)	0.56
Esquema de quimioterapia		0.91		0.66
Memphis modificado	1 (100%)		8 (89%)	
Total XV	0		0	
Protocolo LMA	0		1 (11%)	
Radioterapia		0.73		0.25
Si	0		0	
No	1 (100%)		9 (100%)	
Trasplante		0.88		0.62
Si	0		0	
No	1 (100%)		9 (100%)	
Tiempo de vigilancia (meses)	14	0.53	21.78 (± 20.38 DE)	0.20
Tiempo de vigilancia (rangos)		0.27		0.02
Menos de 1a	0		3 (33%)	
1a - 2a 11m	1 (100%)		5 (56%)	
3a - 4a 11m	0		0	
5a o más	0		1 (11%)	
Síntomas respiratorios		0.53		0.71
Si	0		2 (22%)	
No	1 (100%)		7 (78%)	
Tabaquismo pasivo		0.15		0.43
Si	1 (100%)		2 (22%)	
No	0		7 (78%)	

* (t student / chi cuadrada). p significativa < 0.05.

DISCUSIÓN

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia a nivel mundial, siendo de la misma forma la neoplasia con mayor prevalencia en CMNO del IMSS, en el cual se diagnosticaron un total de 212 neoplasias hematológicas en el año 2014. No se ha reportado predominio de esta patología en algún género en particular, lo cual se reafirma en este estudio al encontrarse 24 (48%) pacientes del sexo masculino y 26 (52%) del sexo femenino, con una relación hombre:mujer de 0.92 : 1. Se informa en la literatura que la mayor incidencia de leucemias se encuentra entre las edades de 2 a 3 años, mientras que en este estudio los pacientes tuvieron una edad media de 71 meses (5.9 años) al diagnóstico.

De los tipos de leucemia se ha reportado mayor prevalencia de LLA hasta en un 85.1% de los casos, seguido de LMA en 12.3% y por último leucemia crónica en 1.7%; lo anterior se identificó de la misma manera en el estudio, en el cual se encontró prevalencia de LLA en 92% y LMA en 8%, sin casos de leucemias crónicas. Asimismo dentro de la LLA se refieren predominio de la subclase de células B en 76% y de células T en 20%, encontrándose en esta revisión un franco predominio de subclase de células B en 82% de los casos y células T en 10%; todo lo anterior acorde a lo citado en la bibliografía.

Dentro del abordaje de las leucemias es de rigurosa importancia la valoración del riesgo individual, lo cual tiene impacto en el tratamiento y pronóstico del paciente; se reporta una proporción de leucemia de riesgo estándar:riesgo alto de 1:1, lo cual también se observó en los sujetos de estudio con una prevalencia de riesgo estándar de 52%, y riesgo alto de 48%, con una proporción de 1.08:1. Cabe aclarar que en el hospital de estudio, no se realiza determinación de marcadores genéticos que permitan clasificar a los pacientes en riesgo bajo, alto y estándar, por lo que su clasificación queda simplificada a riesgo estándar o alto según características clínicas, laboratoriales e inmunofenotipo.

Se ha informado que la infiltración a SNC en los pacientes con leucemia puede ocurrir entre un 5 a 30% de los casos, lo cual conlleva un alto riesgo y necesidad de un tratamiento más agresivo; en esta serie se encontró infiltración a SNC en un 14%, dentro de los rangos reportados en la literatura. Asimismo encontramos incidencia de neutropenia febril en el 56% de los pacientes y neumonía en el 24%, ambos esperados por la inmunosupresión que conlleva el tratamiento con quimioterapia y la mayor susceptibilidad a infecciones.

Dentro del tratamiento de la leucemia, el protocolo de quimioterapia utilizado en la mayoría de los pacientes fue el Memphis modificado en 88%, el cual incluye como agentes vincristina, L-asparaginasa, metrotexate, ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina y daunorrubicina. De estos, los primeros 6 se han asociado con daño pulmonar, por lo que todos los pacientes son susceptibles a presentar alteración funcional pulmonar. Sólo se empleó radioterapia en 10% y trasplante de médula ósea en 2%, ambos factores relacionados con una mayor prevalencia de daño pulmonar. Se incluyeron pacientes con tiempo de vigilancia entre 1 y 106 meses, puesto que el daño pulmonar se ha reportado desde el momento del tratamiento hasta los 25 años de seguimiento. La mayoría de los pacientes tenían menos de un año de haber terminado el tratamiento, con un promedio de 36.6 meses, un lapso de tiempo menor que el de los pacientes en los estudios de Nysom y cols, y Tantawy y cols, lo cual podría influenciar en los resultados del estudio.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la función pulmonar en los pacientes en vigilancia de leucemia, encontrándose alguna alteración en el 46% de los 50 pacientes evaluados. De la misma forma, Nysom y cols encontraron alteración en la función pulmonar en el 61% de 91 pacientes con LLA, mientras que en Tantawy y cols, en el 46% de 30 pacientes. Cabe destacar que el estudio de Nysom incluyó a pacientes que tenían un tiempo de vigilancia promedio de 7.6 años, mientras que en este estudio fue de 3.05 años, y en el de Tantawy de 4 años, lo cual podría haber influenciado en el mayor porcentaje de alteración en la función pulmonar del primer estudio mencionado, ya que se ha encontrado que el tiempo de vigilancia tiene diferencia estadística significativa en la alteración de la función pulmonar tanto en el estudio de Tantawy como en esta investigación en donde se reportó una p de 0.01.

Es importante destacar que a pesar de la elevada frecuencia de alteración en la función pulmonar, sólo el 14% de estos pacientes presentaba síntomas respiratorios, al igual que lo reportado en otras series como la de Tantawy con 25.7% de pacientes con sintomatología, por lo que es de vital importancia realizar pruebas de función pulmonar en todos los pacientes en vigilancia con el fin de detectar de forma oportuna alteraciones y dar un seguimiento y tratamiento oportunos. Los principales síntomas reportados por los pacientes fueron disnea, tos y dolor torácico, los cuales son síntomas respiratorios inespecíficos y que demostraron no tener relevancia significativa para relacionarse con alteraciones específicas en espirometría, pletismografía y DLCO, por lo que su presencia o ausencia no debe justificar la realización de dichas pruebas.

La saturación de oxígeno por pulsioximetría fue normal en todos los pacientes, ya que la alteración en la oxigenación es una manifestación tardía de daño pulmonar grave, el cual no estuvo presente en los pacientes evaluados.

En cuanto a la espirometría se encontró un estudio normal en 44 pacientes (88%), y un patrón restrictivo en 6 (12%), sin reportarse patrón obstructivo, lo cual refleja el predominio de lesiones por neumonitis y fibrosis intersticial relacionadas con los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de leucemia. Nysom y cols reportan un patrón sugestivo de restricción en 26% de los pacientes, una frecuencia mayor que podría estar en relación al mayor tiempo de vigilancia y muestra de su estudio; mientras que Tantawy y cols un encontró un patrón de restricción en 5.7% de sus pacientes.

El trasplante de médula ósea en el tratamiento de leucemia mostró diferencia estadística significativa para presentar alteración en la espirometría con un patrón sugestivo de restricción con $p = 0.006$; si bien sólo se le realizó trasplante a 1 paciente de los 50 evaluados, esta relación también ha sido reportada por Fulgoni y cols en su estudio. Por otro lado, la presencia de neutropenia febril en la evolución de la leucemia también mostró diferencia estadística para presentar patrón sugestivo de restricción en espirometría, hallazgo que no se ha informado en otros estudios.

La pletismografía fue el estudio de función pulmonar en el cual se encontró el mayor porcentaje de alteración del 30%; la principal alteración encontrada fue atrapamiento aéreo en 11 pacientes (22%), el cual fue leve en 10%, moderado en 4% y grave en 8%. No hay otros estudios en los cuales se incluya la pletismografía en la evaluación de la función pulmonar de pacientes en vigilancia de leucemia, por lo que sería importante la realización de otras series y tipo de diseño de estudio para determinar si éstas alteraciones están relacionadas con dicha patología. No se encontraron factores con diferencia estadística significativa relacionados a la presencia de atrapamiento en pletismografía. Por otro lado se presentó un patrón restrictivo en 8% de los pacientes, que correspondieron a los pacientes con esta misma alteración en el estudio de espirometría. Es necesaria una mayor disponibilidad en la realización de pletismografía para poder ser incluida en la evaluación rutinaria de la función pulmonar, pues constituye una herramienta indispensable en el diagnóstico de certeza de restricción pulmonar.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono presentó alteración en el 20% de los pacientes, no obstante estuvo disminuida solamente en 1 paciente (2%), que refleja alteración en la difusión de gases secundaria al daño intersticial reportado por el tratamiento quimioterapéutico; no

se encontraron factores con diferencia estadística relacionados con dicha alteración. Nysom y cols encontraron esta alteración en 9.2%, la cual es proporcional a la mayor alteración en la función pulmonar dentro de su serie. Un hallazgo dentro de la evaluación de la DLCO fue el incremento de la misma encontrado en el 18% de los pacientes, lo cual no tiene repercusión en la función pulmonar y que podría ser secundaria a que el valor absoluto en dicha prueba sólo fue ajustado para la altitud, y no se corrigió el valor para la concentración de hemoglobina y monóxido de carbono que pueden interferir en el resultado; no obstante el tiempo de vigilancia de los pacientes tuvo diferencia estadística significativa con $p = 0.02$ para el incremento en la DLCO, por lo que es necesario realizar estudios con mayor impacto estadístico para determinar la relación de esta alteración en la función pulmonar de los pacientes en vigilancia de leucemia.

Es evidente la alta frecuencia de alteración en la función pulmonar en los pacientes que se encuentran en vigilancia de leucemia, la cual se encontró en el 46% de los pacientes evaluados. Como posibles factores relacionados con dicha alteración se encontraron al tiempo de vigilancia, presencia de neutropenia febril y el trasplante de médula ósea; no obstante se necesitan estudios con otro tipo de diseño para determinar el riesgo relacionado con los mismos. Es indispensable la evaluación de todos los pacientes en vigilancia de leucemia con pruebas de función pulmonar, puesto que sólo un pequeño porcentaje presenta síntomas respiratorios, y estos no se relacionan con la presencia de alteraciones en las pruebas. Con lo anterior es posible el diagnóstico temprano y oportuno de las alteraciones funcionales pulmonares para así poder dar un seguimiento y tratamiento adecuado a los pacientes que les permita tener una menor comorbilidad y alteración en su calidad de vida. Todos los pacientes del estudio con alguna alteración en las pruebas de función pulmonar serán revalorados con pruebas de seguimiento y consulta por el servicio de neumología pediátrica para realizar las intervenciones oportunas que requiera cada uno de ellos.

CONCLUSIONES

*Se encontró alteración de la función pulmonar en el 46% de los pacientes en vigilancia de leucemia, a pesar de que sólo el 14% presentó síntomas respiratorios.

*Las alteraciones en la función pulmonar en los pacientes en vigilancia de leucemia pueden ser de restricción, atrapamiento aéreo o alteración en la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

*El tiempo de vigilancia tiene diferencia estadística significativa en la alteración de la función pulmonar en pacientes en vigilancia de leucemia.

*Es necesaria la realización de pruebas de función pulmonar en el seguimiento de los pacientes en vigilancia de leucemia para detectar de forma oportuna las alteraciones en la función pulmonar y dar una vigilancia y tratamiento adecuados.

*Son necesarios más estudios para determinar los factores de riesgo relacionados a la alteración de la función pulmonar en los pacientes en vigilancia de leucemia.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2016										
	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agost	Sept	Oct	Nov
Revisión Bibliográfica	XX	XX								
Elaboración del protocolo de investigación			XX	XX	XX					
Revisión por comité de investigación						XX				
Recolección de datos						XX	XX	XX	XX	
Análisis de datos									XX	XX
Conclusiones										XX
Examen de tesis										XX
Entrega de material										XX

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas Cardós R, Zapata Tarrés M, Olaya Vargas A y cols. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014 Oct 29;14:790.
- 2.Perfil Epidemiológico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México. Secretaria de Salud. Junio 2011. www.dgepi.salud.gob.mx
- 3.Ortega Sánchez MA, Osnaya Ortega ML, Rosas Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex* 2007;23:26-33.
- 4.Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006;33:98-105.
- 5.Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez Avalos A, Medina Sanson A, Espinosa Hernández L y cols. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011 Aug 17;11:355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
- 6.Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento. Instituto Nacional de Salud Pública. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpfs/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA.pdf>
- 7.Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leucemia. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Feb;55(1):21-51.
- 8.García Bernal M, Badell Serra I. Leucemia en la infancia: signos de alerta. *An. Pediatr Contin*, 2012; 10(1):1-7.
- 9.Mejía Arangure JM, Fajardo Gutiérrez A, Bernáldez Ríos R, Rodríguez Zepeda MC, Espinoza Hernández L, Martínez García MC. Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res*. 1997;28:273–279.
- 10.Hurtado Monroy R, Solano Estrada B, Vargas Viveros P. Leucemia para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 55, N.o 2. Marzo-Abril 2012
- 11.Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC y cols. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010 Feb; 24(2): 371–382.
- 12.Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui CH, Ribeiro RC y cols. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2003 Nov;17(11):2090-6.

13. Rendón Macías ME, Reyes Zepeda NC, Villasís Keever MA, Serrano Meneses J, Escamilla Núñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.69 no.3 México abr./jun. 2012.
14. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L y cols. On Behalf of the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO): Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. Leukemia. 2005 Dec;19(12):2090-100.
15. Tantawy AAG, Elbarbary N, Ahmed A, Mohamed NA, Ezz-Elarab S. Pulmonary complications in survivors of childhood hematological malignancies: Single Center Experience. Pediatr Hematol Oncol. 2011 Aug;28(5):403-17.
16. Haro Estarriol M, Rubio Goday M, Bernado Turmo L. Lesiones pulmonares inducidas por fármacos. Med Integral 2002;40(2):64-75
17. Macri C, Teper A. Enfermedades respiratorias pediátricas. 1ª ed. Mc Graw Hill. 2003. México.
18. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001 Aug;120(2):617-24.
19. Morgensztern D, Govindan R. Pulmonary Toxicity of Antineoplastic Therapy. Chemotherapy Source Book, Lippincott-Williams and Wilkins, 4th edition, 2008.
20. Vargas Dominguez C, Gochicoa Rangel L, Velazquez Uncal M, Mejía Alfaro R, Vázquez García JC, Pérez Padilla R y cols. Pruebas de función respiratoria, ¿Cuál y a Quién?. Neumol Cir Torax. 2011; 70 (2): 101-17.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A y cols. Standardization of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26:319-38.
22. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 update. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:1107-36.
23. Pérez Padilla R, Regalado Pineda P, Rojas M, Catalán M, Mendoza L, Rojas R y cols. Spirometric function in children of Mexico City compared to Mexican American children. Pediatr Pulmonol. 2003 Mar;35(3):177-83.
24. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor) recommendations for standar technique-1995. Update. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:2185-98.
25. Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. Br J Cancer. 1998 Jul;78(1):21-7.

26. Fulgoni P, Zoia MC, Corsico A, Beccaria M, Georgiani G, Bossi G y cols. Lung function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1163-7.
27. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J y cols. Pulmonary Complications in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2431-41
28. De Macedo TM, Campos TF, Mendes RE, França DC, Chaves GS, De Mendonça KM. Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Dec;32(4):320-5.
29. Navarro Loza A, Aguilar Aranda A. Función pulmonar en pacientes pediátricos en tratamiento con quimioterapia. Tesis de Neumología Pediátrica. 2012-1302-061.
30. Cardous-Ubbink MC¹, Heinen RC, Langeveld NE, Bakker PJ, Voûte PA, Caron HN y cols. Long-Term Cause-Specific Mortality Among. Five-Year Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Jun;42(7):563-73.
31. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, Barr RD, Beck JD, Byrne J y cols. Long term survivors of childhood cancer: Cure and care The Erice Statement. *Eur J Cancer*. 2007 Aug;43(12):1778-80.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Guadalajara, Jalisco; a ____ de _____ del 2016.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) participe en el proyecto de investigación:

“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN VIGILANCIA DE LEUCEMIA”

Proyecto registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: _____

Su hijo ha sido seleccionado para participar en el proyecto previamente mencionado debido que se encuentra dentro de los pacientes en vigilancia de una leucemia. Este estudio se realizará con la finalidad de evaluar su función pulmonar mediante una prueba que posteriormente se detalla en este documento.

Es indispensable que previo a decidir si acepta o no que su hijo(a) participe en este proyecto de investigación, lea la siguiente información y haga las preguntas que considere necesario.

Se me ha explicado de forma amplia y comprensible que la participación de mi hijo(a) consistirá en: contestar un cuestionario con información personal, antecedentes de sintomatología respiratoria, acudir a la evaluación de consulta externa de neumología pediátrica además de realización de pruebas de función pulmonar, la cual se realizarán en el laboratorio de fisiología pulmonar de nuestro hospital.

La espirometría se realizará de la siguiente manera: El paciente se sentará en una silla, se conectará al paciente a través de una boquilla nueva por la cual se puede respirar, y realizará el ejercicio de meter y sacar aire haciendo un esfuerzo máximo, según las indicaciones del personal médico y/o técnico que realizará el estudio. El procedimiento se realiza en 2 eventos, de máximo 10 intentos cada uno. El primer evento se realiza sin medicamento, posteriormente se aplicará salbutamol (2 disparos), se esperará un tiempo aproximado de 20 minutos y se realizará el segundo evento. Esta prueba no causa dolor ni lesión alguna al paciente, es un estudio que se encuentra aceptado y validado para evaluar la función pulmonar y que no pone en riesgo la vida del paciente.

La pletismografía se realizará de la misma manera, solamente que se meterá a la cabina la cual es hermética y nos apoyará en la medición de la capacidad y volúmenes de aire de los pulmones, se colocaran el paciente en una silla y posterior a ellos se indicará a través de una boquilla nueva por la cual se puede respirar, y realizará el ejercicio de meter y sacar aire haciendo un esfuerzo máximo, según las indicaciones del personal médico y/o técnico que realizará el estudio.

La prueba de difusión de monóxido de carbono consiste en realizar en respiraciones normales y posteriormente se pide al paciente que haga una espiración profunda, posteriormente una inspiración completa y posteriormente se pide que deje de respirar durante 10 segundos 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. Deberán obtenerse al menos dos maniobras aceptables y repetible.

Entre los posibles riesgos a los que se expondría su hijo(a) al momento de realizar la prueba ya señalada se encuentra: Presencia de agitación y/o fatiga al realizar el esfuerzo respiratorio que requiere la prueba, mareo, dolor de cabeza que en caso de presentarse son de forma transitoria y reversible.

Los beneficios obtenidos para el paciente, para los padres y para el personal médico que se encuentra involucrado en el presente proyecto son: recibir valoración sobre la función pulmonar del paciente y se ampliará el marco de información y conocimiento acerca de la afección pulmonar que presentan los pacientes que sobreviven al tratamiento de una leucemia, con el fin de que, una vez obtenidos los resultados, se establezcan medidas para prevenir y/o tratar de forma oportuna las alteraciones encontradas.

El investigador se hace responsable de que no se publique la información personal del paciente en las presentaciones o publicaciones que se realicen de este proyecto; los resultados personales y relacionados con el paciente serán manejados de forma confidencial. Los resultados del estudio (incluyendo fotografías) pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. Así mismo, el investigador se compromete a dar la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser de apoyo para el tratamiento del paciente; de igual manera se compromete a responder cualquier duda durante el proceso de la prueba y a dar la orientación necesaria en caso de que los resultados sean anormales.

Estoy enterado(a) de que del actual proyecto se encuentra a cargo como investigador responsable el Dr. Ambrocio Aguilar Aranda, con domicilio en Belisario Domínguez 735, colonia Independencia en Guadalajara, Jalisco; con número de teléfono (33) 3314424587 y correo electrónico draguilaraneumo@hotmail.com. Así también, es de mi conocimiento que en apoyo al investigador se encuentra el residente de la subespecialidad de Neumología Pediátrica José Luis Saucedo Tiznado con domicilio en Belisario Domínguez 735, colonia Independencia en Guadalajara, Jalisco; número de teléfono (33) 18620250 y correo electrónico jose_sauced@hotmail.com.

Se me ha dejado claro que conservo el derecho de decidir se retire a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibe por parte del instituto, ya que seguirá gozando de los derechos legales y beneficios a los que es acreedor. Declaro que he sido informado(a) ampliamente sobre los posibles riesgos, complicaciones, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio. He leído o me han dado lectura del presente consentimiento informado, el cual describe la naturaleza y el propósito de este proyecto. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha dado la oportunidad de realizar preguntas y aclarar dudas. He decidido de forma completamente voluntaria y acepto la participación de mi hijo en el proyecto.

NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL

DOMICILIO / TELÉFONO

Dr. Ambrocio Aguilar Aranda

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

DOMICILIO / TELÉFONO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

DOMICILIO / TELÉFONO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
EN VIGILANCIA DE LEUCEMIA”
HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

ESTUDIO # _____

FECHA: _____

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____

NÚMERO DE AFILIACIÓN: _____

GÉNERO: _____ **FECHA DE NACIMIENTO:** _____ **EDAD ACTUAL:** _____

DOMICILIO: _____ **TELÉFONO:** _____

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD

Edad al diagnóstico: _____ Años _____ Meses.

Tipo de Leucemia: _____ LLA _____ LMA _____ LLC _____ LMC

Subclase de Leucemia: Para LLA: _____ De cels B _____ De cels T

Para LMA: _____ M0 _____ M1 _____ M2 _____ M3 _____ M4 _____ M5 _____ M6 _____ M7

No especificada _____

Tipo de Riesgo de Leucemia: _____ Bajo _____ Alto

Infiltración a SNC: _____ Si _____ No

Recaída: _____ Si _____ No

Proceso Neumónico: _____ Número de episodios

Ventilación mecánica: _____ Si _____ No

Neutropenia febril: _____ Número de episodios

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA

Tiempo de tratamiento: _____ Años _____ Meses

Esquema de quimioterapia: _____ Memphis modificado _____ Total XV _____ Imatinib _____ LMA

Radioterapia: _____ Si _____ No

Trasplante de médula ósea: _____ Si _____ No

Tiempo de vigilancia: _____ Menos de 1 año _____ De 1 a 2 años _____ De 3 a 4 años

_____ meses

_____ 5 o más años

SINTOMAS RESPIRATORIOS

Tos: Si No

Dolor torácico: Si No

Cianosis: Si No

Saturación de oxígeno: _____

Tabaquismo pasivo: Si No

Disnea: Si No

Sibilancias: Si No

Roncantes: Si No

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría

Diagnóstico: Normal Obstrucción Sugestivo de restricción

CVF: Normal Menor del 80%

VEF 1: Normal Menor del 80%

VEF 1/ CVF: Normal Menor del 80%

Respuesta significativa al broncodilatador: Si No

Pletismografía

CPT: _____

Obstrucción con hiperinflación

Normal

Restricción leve

Restricción moderada

Restricción moderadamente grave

Restricción grave

Restricción muy grave

CV: _____

Normal

Restricción leve

Restricción moderada

Restricción moderadamente grave

Restricción grave

Restricción muy grave

VR: _____

Atrapamiento aéreo leve.

Atrapamiento aéreo moderado.

Atrapamiento aéreo grave

DLCO

Normal

Disminuida Leve >60 y <Límite inferior de normalidad.

Disminuida Moderada 40 a 60%

Disminuida Grave <40%

Aumentada

FUNCIÓN PULMONAR

NORMAL ALTERADA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA **09/09/2016**

DR. AMBROCIO AGUILAR ARANDA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN VIGILANCIA DE LEUCEMIA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-1302-49

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL