

# Función respiratoria en niños supervivientes de neoplasia maligna

A. Sacristán<sup>a</sup>, P. García de Miguel<sup>b</sup>, C. Antelo<sup>c</sup>, F. Ruza<sup>d</sup>,  
S. García García<sup>d</sup> y J.M. Pino García<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud Pintor Oliva. Palencia. <sup>b</sup>Servicio de Oncología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. <sup>c</sup>Servicio de Neumología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 516-522)

## Objetivo

Valorar la función pulmonar postratamiento, en pacientes que padecen neoplasias malignas extrapulmonares y su relación con la edad, tipo de tumor y tratamiento recibido.

## Métodos

Estudio de una cohorte de 95 pacientes pediátricos tras recibir tratamiento quimioterápico con o sin cirugía o radioterapia torácica extrapulmonar, en fase de remisión sin tratamiento, y capaces de colaborar en la realización de las pruebas de función respiratoria.

Se valoraron antecedentes personales y de exposición a factores o hábitos nocivos. Se realizaron controles clínicos, radiografía de tórax, gammagrafía pulmonar, pletismografía basal y de esfuerzo, espirometría forzada, plestimografía corporal total y transferencia de CO (T<sub>L</sub>CO).

## Resultados

Los pacientes presentaron una edad media al diagnóstico de 5 ± 3,3 años, duración del tratamiento de 2,4 ± 1,3 años y un tiempo sin tratamiento de 4,3 ± 3,3 años; 36 de ellos fueron revisados dos años y medio después del primer control; 39 correspondieron a leucemia linfoblástica aguda y 57 a tumores sólidos. El 60% de los que fueron sometidos a cirugía torácica presentaron deformidad responsable de restricción funcional. La asociación de ésta con radioterapia (6 pacientes) no condicionó peores resultados funcionales. El 43% presentaron inicialmente alteración de la T<sub>L</sub>CO, el 19% SatO<sub>2</sub> basal inferior al 93% y el 16% un descenso de ésta con el ejercicio. Estas alteraciones mejoraron con el tiempo. Por el contrario, la alteración restrictiva que estuvo presente inicialmente en el 11,5% persistió en el segundo control. Los pacientes ex-

clusivamente irradiados no presentaron alteración restrictiva con más frecuencia. Los menores de 8 años y los que sufrieron tratamientos más prolongados tendieron a presentar peores valores de T<sub>L</sub>CO. Los neuroblastomas presentaron mayor alteración restrictiva, mientras que la alteración de la T<sub>L</sub>CO fue más frecuente en los linfomas tipo Burkitt y en otros pacientes tratados con ciclofosfamida.

## Conclusiones

Ni los antecedentes personales, los antecedentes familiares de enfermedad respiratoria ni la presencia de síntomas como la tos sirvieron para identificar el riesgo de alteración funcional. Los pacientes sometidos a cirugía torácica presentaron patología restrictiva; su asociación con tratamiento radioterápico no pareció influir negativamente. Los neuroblastomas presentaron los peores resultados respecto a otro tipo de tumores. Es necesario hacer un seguimiento respiratorio funcional en estos niños a fin de prever posibles secuelas restrictivas.

## Palabras clave:

*Neoplasias. Toxicidad pulmonar. Tratamiento antineoplásico. Función pulmonar. Niños.*

## PULMONARY FUNCTION IN PEDIATRIC SURVIVORS OF MALIGNANT NEOPLASTY

### Objetivo

To evaluate post-treatment pulmonary function in patients with malignant extrapulmonary neoplasia and its relationship with age, type of neoplasia and treatment received.

**Correspondencia:** Dra. A. Sacristán. Mariano de los Cobos, 12. 47014 Valladolid.

Recibido en junio de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

## Methods

Cohort study of 95 pediatric patients after chemotherapy with or without surgery or extrapulmonary thoracic radiotherapy. The patients were in remission without treatment and able to undergo pulmonary function testing. Personal history and exposure to risk factors or toxic habits were evaluated. Clinical examination, chest radiographs, pulmonary gammagraphy, basal and stress pulmometry, forced spirometry, whole body phletismography and carbonmonoxide transfer test were performed.

## Results

Mean age at diagnosis was  $5 \pm 3.3$  years. Treatment duration was  $2.4 \pm 1.3$  years and time without treatment  $4.3 \pm 3.3$  years. Thirty-six patients were reviewed two and a half years after the first control. Thirty-nine patients had acute lymphoblastic leukemia and 57 had solid tumors. Sixty percent showed functional restriction due to chest deformity after undergoing chest surgery. The association between functional restriction and radiotherapy (6 patients) did not produce poorer functional results. Forty-three percent showed initial change in  $T_LCO$ . Nineteen percent showed basal hemoglobin saturation under 93% which in 16% fell after physical exercise. These alterations improved with time. However, restrictive change initially present in 11.5% persisted at the second evaluation. Thoracic surgery was the main cause of thoracic deformity and therefore of restrictive change. The children under 8 years old and those who received longer treatments tended to show the worst  $T_LCO$  values. The patients with neuroblastoma showed greater restrictive change while the change in  $T_LCO$  was more frequent in patients with Burkitt's lymphoma and in those treated with cyclophosphamide.

## Conclusions

Neither personal or family history of respiratory disease nor the presence of symptoms such as cough served to identify risk of functional change. Restrictive change in pulmonary function was greater in patients who had undergone thoracic surgery. Functional values were worse in patients with neuroblastoma. Pulmonary function should be followed up in pediatric survivors of malignant neoplasia in order to prevent restrictive alterations.

## Key words:

*Neoplasia. Pulmonary toxicity. Antineoplastic treatment. Pulmonary function. Children.*

## INTRODUCCIÓN

El aumento de la supervivencia de los pacientes pediátricos con neoplasias malignas incrementa el interés por la calidad de su vida futura<sup>1</sup>. El tratamiento oncológico puede producir una lesión pulmonar restrictiva<sup>2-5</sup>, la cual puede manifestarse tardíamente<sup>6-8</sup>. Dada la escasez de estudios sobre este tema realizados en nuestro medio hemos querido hacer una valoración de la función pulmonar del paciente pediátrico superviviente de una neoplasia maligna. Estudiamos la terapéutica oncológica, el tipo

de tumor y la edad en el momento del tratamiento como posibles factores pronósticos de secuelas funcionales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 95 pacientes controlados en el servicio de Hematología-Oncología del Hospital Infantil La Paz de Madrid, afectados de neoplasia maligna extrapulmonar, que habían recibido quimioterapia según los protocolos vigentes para cada proceso, con o sin cirugía o radioterapia torácica extrapulmonar y capaces de colaborar en la realización de las pruebas de función respiratoria (tabla 1). Todos estaban en remisión sin tratamiento. Se eligieron para el estudio a medida que acudían a revisión periódica, previa información y consentimiento de los padres.

En la anamnesis se recogieron antecedentes personales y familiares de enfermedad respiratoria, así como la exposición a factores o hábitos nocivos. Se practicaron exploración clínica, radiografía simple de tórax; gammagrafía pulmonar con galio en una gammacámara Siemens, cuando existían alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias; pulsioximetría basal y tras esfuerzo<sup>9</sup>; espirometría forzada; pletismografía corporal total y transferencia de monóxido de carbono ( $T_LCO$ ), para lo cual se empleó un equipo Masterlab 3.20 con el programa "Pulm.Exper" aplicando los estándares de referencia<sup>10,11</sup>. Como valores de referencia se utilizaron para los pacientes de 18 o más años los de la ECCS (Sociedad Europea del Carbono y del Acero)<sup>10</sup>; para los menores de 18 años se usaron los de Zapletal para la pletismografía y espirometría forzada, y los de Polgar para la transferencia de  $CO^{12}$ , corrigiéndola por los valores de hemoglobina según Cottes.

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático "Sigma(c)Horus" hardware 1990. Las variables cuantitativas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las cualitativas como porcentajes. Las variables cualitativas se compararon mediante la  $\chi^2$  con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher si los datos lo requerían. La comparación de medias se realizó mediante la t de Student, análisis de la variancia con contraste múltiple de medias de Newman-Keuls o el test de Kruskal-Wallis. La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación. Todas las hipótesis se plantearon de forma bilateral y se consideró como significativo valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La edad media en el momento del diagnóstico de la neoplasia fue de  $5,0 \pm 3,3$  años y en el momento del estudio de  $11,7 \pm 3,4$  años. Un 66,3% fueron varones y un 33,7% mujeres. La duración media del tratamiento fue de  $2,4 \pm 1,3$  años; el tiempo medio desde la finalización del mismo hasta el estudio inicial de  $4,3 \pm 3,3$  años y el intervalo transcurrido entre el estudio inicial y el control evolutivo fue de  $2,5 \pm 0,2$  años.

**TABLA 1. Características de los pacientes (media ± DE)**

Diagnóstico	N	Edad al diagnóstico (años)	Duración del tratamiento (años)	Tiempo sin tratamiento* (años)
LLA	38	4,2 ± 2,2	3,8 ± 0,9	3,4 ± 2,7
Tumor de Wilm's	16	3,8 ± 3,7	1,4 ± 0,6	6,2 ± 4,1
Linfoma de Hodgkin	10	9,9 ± 2,4	1,1 ± 0,2	4,2 ± 2,4
Linfoma de Burkitt	9	5,8 ± 1,8	1,3 ± 0,3	2,6 ± 1,9
Linfoma no Hodgkin	7	5,9 ± 2,8	1,9 ± 0,3	4,0 ± 2,7
Rabdomiosarcoma	7	5,9 ± 4,3	1,9 ± 0,2	3,8 ± 3,4
Neuroblastoma	8	2,7 ± 2,3	1,4 ± 0,5	8,1 ± 3,1

\*Tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento hasta la realización de la exploración funcional.  
LLA: leucemia linfoblástica aguda; N: número; DE: desviación estándar.

Recibieron radioterapia torácica el 14,7%, dirigida a campos mediastínicos, columna vertebral o masas tumorales extrapulmonares, con una dosis media de 29,8 ± 10,7 Gray. Diez pacientes (10,5%) fueron sometidos a cirugía torácica extrapulmonar. El tratamiento recibido se recoge en la tabla 2.

Existían antecedentes familiares de asma en el 17,9% de los pacientes. El 30,5% había presentado enfermedad respiratoria (bronconeumonía) durante el tratamiento. El 6,3% refería síntomas generales como astenia, anorexia y pérdida de peso. El 20% refería tos, debida en el 42,3% a afectaciones del área otorrinolaringológica y sólo un paciente re-

**TABLA 2. Tratamiento recibido según el diagnóstico**

Diagnóstico	N.º	Cirugía torácica	Radioterapia torácica	Fármacos (%) dosis mg/m <sup>2</sup> (intervalo)
LLA	38	1	1 (25 Gy)	Metotrexato (100%) 2.280,7 (670-5.760,2) 6Mercaptopurina (100%) 43.589,1 (1.200-8.4697,2) Vincristina (94,7%) 63,6 (17,8-114,2) L-asparaginasa (92,1%) 59.301,6 (17.455,2-94.354) Citarabina (89,5%) 3.254,7 (200-16.144,9) Adriamicina (81,6%) 39,9 (27,2-293,2) Daunoblastina (65,8%) 122,7 (18,4-369,4) Otros: 10,5% Vm26 (tenipósido), 2,6% ciclofosfamida
Tumor de Wilm's	16	1	1 (15 Gy)	Vincristina (93,7%) 50,9 (12,5-327,1) Actinomicina (93,7%) 10.617 (1.607-37.844,4) Otros: 12% ifosfamida, L-asparaginasa, 6% vimblastina
Linfoma de Hodgkin	10	3	9 (31,9 Gy)	Procarbacin (100%) 4852 (900-9.072) Mustargen (100%) 73,9 (54-155) Vincristina (90%) 32,7 (12,2-155) Otros: 20% vimblastina, adriamicina, bleomicina, DTIC (dacarbacina)
Linfoma no Hodgkin	7	1	No	Ciclofosfamida (100%) 10.079,1 (3.830,6-27.415,1) Citarabina (100%) 4.141,2 (202,9-7.410) Vincristina (100%) 22,6 (15,6-40,6) Metotrexato (85,7%) 8.858,6 (48-51.248,1) 57% BCNU, tioguanina, daunoblastina, hidroxicina, L-asparaginasa. 28,6% adriamicina. 14,3% imurel, actinomicina y 6mercaptopurina
Linfoma de Burkitt	9	No	No	Ciclofosfamida (100%) 3.742,6 (2.336-68.007) Vincristina (100%) 20,5 (16,6-31,4) Metotrexato (100%) 62.857,1 (44.001,8-110.069,8) Citarabina (100%) 714,7 (371,2-1.065,8)
Rabdomiosarcoma	7	No	No	Ciclofosfamida (100%) 11.732,7 (6.05-20.064) Vincristina (100%) 44,7 (18-62,6) Actinoimicina (100%) 17.382,9 (5.740,8-25.669,5) Adriamicina (71,4%) 339,5 (41,9-405,9) Metotrexato (14%)
Neuroblastoma	8	5	4 (29 Gy)	Ciclofosfamida (100%) 12.324 (4.160-22.367,9) Vincristina (100%) 29,2 (12-46,5) Adriamicina (50%) 337,4 (251-480,1) 25% actinomicina, 12,5% Vm26, CPDD (cisplatino) y vinblastina

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

fería disnea leve. En la exploración, 11 niños (11,5%) presentaban deformidad torácica. A la auscultación, 2 niños presentaban crepitantes y uno sibilancias aisladas.

El 73,9%, de 23 pacientes en los que se registró, estaban expuestos al tabaco, pero sólo dos de forma activa. El 82,7%, de 29 pacientes, vivían en grandes ciudades. Sólo tres presentaron insuficiencia respiratoria durante el tratamiento del proceso neoplásico precisando ventilación mecánica con oxigenoterapia.

La radiografía de tórax se practicó a 70 niños de los cuales 3 (3,1%) tenían un patrón intersticial incipiente y uno una imagen sugestiva de adenopatía mediastínica. La gammagrafía fue normal en los 16 pacientes a los que les fue practicada.

En la tabla 3 se recogen los valores de la exploración funcional. Tanto la talla como la concentración media de hemoglobina de nuestros pacientes no se diferenciaron de los valores de la población general para su edad y sexo. Seis pacientes (6,3%) presentaron un volumen espiratorio máximo en el primer segundo ( $FEV_1$ ) inferior al 80%, de los que uno tenía un patrón mixto y 5 restrictivo; 9 (11,5%) presentaron una capacidad vital forzada (FVC) y/o capacidad pulmonar total (TLC) inferior al 80%; el 43,3% (26 de 60) presentó valores de transferencia de CO corregida para la hemoglobina ( $T_LCO$  Hb) inferior al 80%, siendo el único dato alterado en 24 niños. Cuatro de 26 niños (16%) presentaron un descenso de al menos el 5% de la saturación de  $O_2$  ( $SatO_2$ ) con el ejercicio, y 5 (19%) tenían valores de  $SatO_2$  basales inferiores al 93%.

No encontramos diferencias en cuanto al sexo, lugar de residencia, exposición pasiva al tabaco ni con la existencia de antecedentes personales o familiares de enfermedad respiratoria. En cuanto a la edad al diagnóstico, los que tenían 8 o más años presentaron mejores valores de  $T_LCO$  ( $99,0 \pm 18,5\%$  frente a  $81,4 \pm 15,2\%$ ;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias relativas a la edad al diagnóstico en cuanto a la proporción de pacientes con alteración restrictiva.

Encontramos una tendencia a la disminución de todos los parámetros funcionales salvo el factor de transferencia en los pacientes que llevaban más de 6 años sin tratamiento, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas.

La  $T_LCO$  estuvo más afectada en aquellos pacientes a los que se administraron tratamientos más prolongados (50% en los tratamientos de duración superior a un año y medio frente a un 21% en los más cortos,  $p < 0,05$ ). Los tratamientos más prolongados correspondieron a las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), ( $3,8 \pm 0,9$  años), seguidos de los linfomas no Hodgkin ( $1,9 \pm 0,3$  años) y los rabdomiosarcomas ( $1,9 \pm 0,2$  años); el resto de pacientes recibieron tratamientos menores de 1,5 años de duración.

Los pacientes sometidos a cirugía de tórax presentaron peores resultados en todos los parámetros, pero debido al escaso número de niños las diferencias sólo lle-

TABLA 3. Exploración funcional en el estudio inicial

Valor	Número	Media	DE
$SatO_2$	26	94,1	4,4
$SatO_2$ con práctica de ejercicio	25	93,2	4,4
$FEV_1$	95	103,5*	16,4
FVC	95	97,1*	15,3
TLC	73	101,1*	15,3
$T_LCO$ Hb	60	85,5*	17,6

\*Valores expresados como porcentaje del valor teórico.

garon a ser significativas en cuanto a la TLC. El 60% de los pacientes sometidos a cirugía presentaron deformidad torácica, mientras que ésta sólo apareció en el 5,3% de los no sometidos a cirugía ( $p < 0,001$ ). La cirugía torácica estuvo asociada a radioterapia en 6 ocasiones, pero esto no condicionó peores resultados funcionales (el 50% cirugía sola frente al 66% cirugía y radioterapia; diferencia no significativa [NS]). Es destacable el hecho de que cuanto menor edad tenían los pacientes en el momento de la cirugía, mayor fue la presencia de deformidad: 5 de 6 menores de 8 años frente a uno de 4 mayores de esa edad. En cuanto a la radioterapia sola, ningún paciente presentó deformidad, mientras que la presentaron el 67% de los que además fueron sometidos a cirugía torácica ( $p < 0,001$ ). La alteración restrictiva (FVC y/o TLC  $< 80\%$ ) no fue más frecuente en los irradiados, si excluimos aquellos que recibieron además cirugía torácica (13 frente al 5%; NS). En los pacientes tratados con ciclofosfamida se apreció mayor porcentaje de alteración de la  $T_LCO$  (66,7 frente al 33,3%;  $p < 0,05$ ). Sin embargo, los tratados con metotrexato tuvieron mejores resultados en todos los parámetros salvo en el factor de transferencia, pero las diferencias no fueron significativas (tabla 4).

TABLA 4. Función pulmonar según los fármacos administrados\*

	Metotrexato	Sin metotrexato
$FEV_1$	$106,1 \pm 13,7$ (54)	$99,9 \pm 19,1$ (41) NS
FVC	$99,1 \pm 13,3$ (54)	$94,5 \pm 17,4$ (41) NS
TLC	$102,9 \pm 12,3$ (42)	$98,7 \pm 18,6$ (31) NS
$T_LCO$ Hb	$84,4 \pm 19,4$ (36)	$87,3 \pm 14,8$ (24) NS
	Ciclofosfamida	Sin ciclofosfamida
$FEV_1$	$103,5 \pm 20,0$ (32)	$98,1 \pm 14,5$ (63) NS
FVC	$95,2 \pm 18,6$ (32)	$98,1 \pm 13,3$ (63) NS
TLC	$100,9 \pm 17,0$ (25)	$101,3 \pm 14,5$ (48) NS
$T_LCO$ Hb	$80,6 \pm 21,8$ (18)	$87,7 \pm 15,3$ (41) NS

\*Valores expresados como porcentaje del valor teórico media  $\pm$  desviación estándar; entre paréntesis figura el número de pacientes.

NS: no significativo;  $FEV_1$ : volumen espiratorio máximo en el primer segundo;

FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total;  $T_LCO$  Hb:

Transferencia de CO corregida para la hemoglobina.

TABLA 5. Resultados de las pruebas funcionales respiratorias según el diagnóstico

Diagnóstico	FEV <sub>1</sub> *	FVC*	TLC*	T <sub>L</sub> CO Hb*
LLA	105,0	98,8	102,5	85,3
Linfoma de Hodgkin	102,4	96,3	101,4	97,9
Linfoma no Hodgkin	115,4	105,9	111,4	98,0
Linfoma de Burkitt	105,2	95,8	100,8	70,3
Rabdomiosarcoma	113,4	102,4	109,1	87,0
Tumor de Wilm's	100,6	97,6	97,5	83,9
Neuroblastoma	81,9	77,9	83,0	63,5

\*Valores expresados como porcentaje del valor teórico.  
 FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada. TLC: capacidad pulmonar total; T<sub>L</sub>CO Hb: transferencia de CO corregida para la hemoglobina; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

Los neuroblastomas presentaron peores resultados en todos los parámetros que pudieron ser valorados, diferenciándose significativamente del resto de procesos. Por otro lado, los linfomas tipo Burkitt tuvieron peores valores de T<sub>L</sub>CO, aunque sólo se diferenciaron significativamente de los linfomas de Hodgkin (tabla 5).

En cuanto a la evolución, 36 pacientes fueron examinados de nuevo dos años y medio más tarde. Se realizó radiografía de tórax en este momento a 32 pacientes siendo normal en todos ellos. Encontramos un ligero descenso de todos los valores excepto de la T<sub>L</sub>CO; este descenso sólo es significativo para la TLC, mientras que la T<sub>L</sub>CO experimentó un incremento (fig. 1). Todos los pacientes que inicialmente presentaron valores de FVC o TLC igual o inferior al 80% y pudieron ser examinados posteriormente siguieron presentando valores similares.

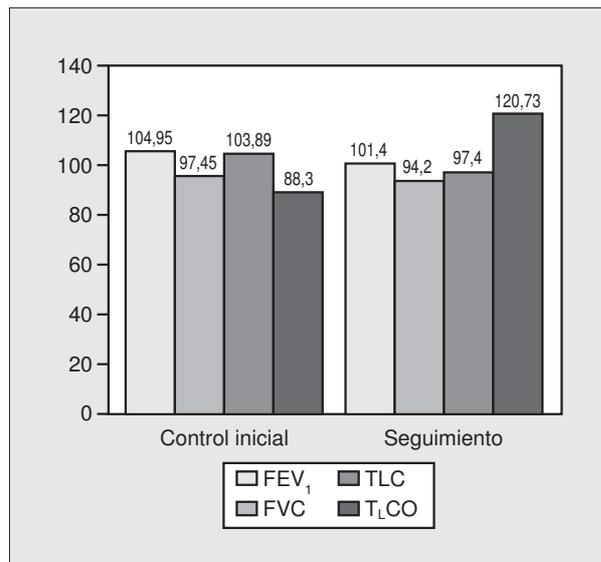


Figura 1. Evolución de la función respiratoria. Valores expresados como porcentaje del valor teórico.

## DISCUSIÓN

La mayor supervivencia de los niños tratados por cáncer en la infancia hace que se acreciente la preocupación por las secuelas que este tratamiento puede ocasionarles. La deformidad torácica o el daño del parénquima pulmonar en un momento de crecimiento puede condicionar limitaciones funcionales que se hagan evidentes en una fase posterior del desarrollo del paciente.

Esperábamos que los antecedentes familiares o personales de enfermedad respiratoria pudieran predisponer hacia una mayor afectación pulmonar<sup>2,13,14</sup> pero, al igual que en el trabajo de Nyson<sup>15</sup>, esto no fue así en nuestros pacientes. La exposición activa al tabaco es un factor de riesgo para la aparición de lesión pulmonar con drogas como el BCNU (carmustina) o la bleomicina<sup>2</sup>, pero se desconoce su influencia en los fumadores pasivos. Dado el mínimo número de pacientes tratados con BCNU o bleomicina en nuestra serie, no pudimos sacar conclusiones sobre este hecho, ni tampoco sobre el efecto del oxígeno puesto que sólo 3 pacientes recibieron asistencia respiratoria. Al igual que en otros estudios<sup>3,15,16</sup>, la presencia de síntomas como la tos o alteraciones auscultatorias no permitió identificar los pacientes con alteración funcional. Igualmente, sólo 2 niños presentaron patrones radiológicos con incipiente lesión intersticial, de los cuales solamente uno presentó alteración de la difusión y descenso de la SatO<sub>2</sub> con el ejercicio. Es de destacar el pequeño grado de alteración radiográfica encontrado en nuestros pacientes si lo comparamos con otros estudios<sup>17-19</sup>. Los niños incluidos en este estudio, en conjunto recibieron menores dosis de radioterapia que los presentados por los autores mencionados; además el 44% de los pacientes de Lund<sup>17</sup> habían recibido bleomicina. Shaw<sup>20</sup> estudió a pacientes con tumor de Wilm's sin encontrar lesiones radiológicas.

La gammagrafía pulmonar, a pesar de que es un método sensible para la identificación de lesiones inflamatorias, precisa que éstas se encuentren en fase activa; dado que el tiempo medio desde la finalización del tratamiento hasta la gammagrafía fue mayor de un año, este hecho puede explicar la ausencia de hallazgos en nuestros pacientes.

De las pruebas de función pulmonar, el hallazgo más frecuente fue la alteración de la difusión en un 43,3%; un 19% tenía una SatO<sub>2</sub> inferior al 93%, mientras que en un 16% ésta empeoraba con el ejercicio. Estas dos alteraciones tendieron a normalizarse con el tiempo<sup>21</sup>, mientras que la restricción funcional presente al inicio en el 11,5% de los niños estudiados tendió a persistir en concordancia con lo hallado por Miller<sup>18</sup>.

La cirugía torácica fue el factor determinante de la deformidad torácica en nuestro estudio y, por ende, de limitación funcional, mayor cuanto más jóvenes eran los pacientes. En cuanto a la menor presencia de lesiones atribuibles a la radioterapia en nuestro estudio, respecto

de otros, puede deberse al relativamente bajo número de pacientes sometidos a ella y a las pequeñas dosis utilizadas por término medio: 31,9 Gy (rango 15-55 Gy), lo que nos diferencia de otros estudios<sup>5,17-19,22,23</sup>.

No existe unanimidad en cuanto a la influencia de la edad en el momento del tratamiento y la afección pulmonar. La mayoría del desarrollo alveolar se produce en los primeros 8 años de vida, y posteriormente el pulmón crece por aumento de volumen. La radioterapia y la cirugía pueden afectar el crecimiento y producir deformidades de la caja torácica que impidan el desarrollo del pulmón; tanto la radioterapia como la medicación pueden afectar directamente el tejido intersticial pulmonar o disminuir el desarrollo alveolar ocasionando igualmente restricción funcional. Nuestros pacientes presentaron una menor edad al diagnóstico que en la mayoría de los estudios referidos. Asimismo, la edad en el momento del estudio fue menor, lo que dificultó la interpretación de sus pruebas funcionales. Este hecho puede explicar el aumento encontrado en la  $T_LCO$  Hb en el segundo control, mayor que el referido por otros autores<sup>23,24</sup>.

Los pacientes afectados de neuroblastoma son los que presentaron una mayor alteración pulmonar; eran pacientes muy jóvenes, tratados con ciclofosfamida y que fueron sometidos a radioterapia en el tórax en la mitad de los casos y el 62,5% a cirugía torácica, lo que les condicionó deformidad.

Los resultados de nuestros pacientes con enfermedad de Hodgkin (un 30% alteración restrictiva y un 10% de la  $T_LCO$  Hb) son similares a los encontrados en otros estudios<sup>23,24</sup>.

En cuanto a los fármacos que pudimos analizar, la ciclofosfamida ocasionó peores valores de  $T_LCO$ , los cuales se recuperaron con el tiempo. El metotrexato, al igual que lo referido por Camiciottoli<sup>25</sup>, no pareció influir en los valores funcionales a largo plazo, a diferencia de los trabajos publicados en pacientes con artritis reumatoide, sometidos a bajas dosis de metotrexato durante períodos prolongados en los que se han descrito tanto leves alteraciones restrictivas<sup>26</sup> como atrapamiento aéreo<sup>27</sup>, e incluso alteración funcional a largo plazo<sup>28</sup>.

Como conclusión, podemos establecer los siguientes puntos:

1. No encontramos influencia de los antecedentes personales ni familiares de enfermedad respiratoria en el resultado de las pruebas funcionales.
2. Los síntomas respiratorios de nuestros pacientes no fueron útiles para identificar el deterioro de la función pulmonar.
3. La cirugía torácica fue la principal responsable de deterioro restrictivo que no pareció incrementarse al sumarse la radioterapia.
4. Los neuroblastomas fueron los procesos tumorales que conllevaron mayor deterioro funcional.

5. Dada la juventud de nuestros pacientes, no podemos concluir que una vez alcanzada la madurez y al sumarse mayores factores lesivos el deterioro funcional no sea mayor, por lo que creemos aconsejable el seguimiento funcional periódico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carter MC, Thompson EI, Simone JV. Sobrevivientes de neoplasias sólidas propias de la niñez. Clínicas pediátricas de Norteamérica. México DF: Ed. Interamericana McGraw-Hill, 1991; 2: 519, 513-534.
2. Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. Parte 1. Citotoxic Drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 :321-340.
3. Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hesse B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998; 78: 21-27.
4. Villani F, De Maria P, Bonfante V, Viviani S et al. Late pulmonary toxicity after treatment for Hodgkin's disease. *Anticancer Res* 1997; 17: 4739-4742.
5. Bossi G, Cerveri I, Volpini E et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; (Supl): 19-24.
6. Alvarado CS, Boat TF, Newman A. Late-onset pulmonary fibrosis and chest deformity in two children treated with cyclophosphamide. *J Pediatr* 1978; 92: 443-446.
7. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PH et al. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 378-382.
8. Hassink EAM, Souren TS, Boersma IJ et al. Pulmonary morbidity 10-18 years after irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1993; 29: 343-347.
9. Recomendaciones SEPAR 2. Normativa sobre gasometría arterial. Barcelona: Ed Doyma S.A., 1987.
10. Quanjer PhH. Standardized lung function testing. *Bula Eur Physiopathol Respir Clin Respir Physiol* 1983; 19 (Supl 5):
11. Recomendaciones SEPAR 1. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Ed. Doyma SA, 1985.
12. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Londres y Filadelfia: W. B. Saunders, 1971.
13. Limper AH, Mcdonal JA. Delayed pulmonary fibrosis after nitrosourea Therapy. *N Engl J Med* 1990; 323: 407.
14. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, lamanna G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 296-304.
15. Nysom K, Holm K, Hertz H, Hesse B. Risk factor for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 240-248.
16. Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernad JP. Pulmonary Function in patients receiving long term low-dose methotrexate. *Chest* 1996; 109: 933-938.
17. Lund MB, Kongerud J, Nome O et al. Lung function impairment in long-term survivors of Hgkin's disease. *Am Oncol* 1995; 6: 495-501.
18. Miller RW, Fusnes JE, Fink RJ et al. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 202-207.

19. Mäkipernaa A, Meino M, Laitinen LA et al. Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy or cyclophosphamide in childhood. *Cancer* 1989; 63: 625-630.
20. Shaw NJ, Eden OB, Jeney ME et al. Pulmonary function in survivors of Wilm's tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 131-137.
21. Kharasch VS, Lipsitz S, Santis W, Hallowell JA, Goorin A. Long-term pulmonary toxicity of multiagent chemotherapy including bleomycin and cyclophosphamide in osteosarcoma survivors. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 85-91.
22. Jakacki R, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1478-1485.
23. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 297-305.
24. Cionini L, Pacini P, De Paola E et al. Respiratory function tests after Mantle Irradiation in Patients with Hodgkin's disease. *Acta Radiologica* 1984; 23: 401-409.
25. Camiciottoli G, Trapani S, Castellani W, Ginanni R, Ermini M, Falcini F. Effect on lung function of methotrexate and non-steroid antiinflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1998; 18: 11-16.
26. Gillespie AM, Lorigan PC, Radstone CR, Waterhouse JC, Coleman RE, Hancock BW. Pulmonary function in patients with trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate. *Br J Cancer* 1997; 76: 1382-1386.
27. Dayton CS, Schwartz DA, Sprince NL et al. Low dose Methotrexate may cause air trapping in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1189-1193.
28. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Mi Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *BR J Rheumatol* 1996; 35: 446-452.