

## El pulmón en el paciente sometido a trasplante de médula ósea

R. Alonso Riofrío

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid. España.

### BASES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES<sup>1</sup>

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la infusión de células progenitoras hematopoyéticas para restablecer la función medular en pacientes con algún daño de la médula ósea. Según la procedencia de los progenitores existen distintos tipos: el trasplante alogénico consiste en transferir células progenitoras desde un donante a otra persona. Cuando el donante y el receptor son genéticamente idénticos (gemelos univitelinos) recibe el nombre de trasplante singénico. El trasplante alogénico puede realizarse utilizando como donante a un hermano que ha heredado el mismo antígeno de histocompatibilidad (HLA), siendo entonces un trasplante HLA familiar idéntico. En los pacientes en los que no existe un donante familiar idéntico hay dos posibles soluciones, una es identificar un donante relacionado (familiar) parcialmente compatible (trasplante alogénico familiar parcialmente compatible) que comparta con el receptor un haplotipo y difiera en uno o más antígenos del otro haplotipo, también se puede utilizar un donante HLA compatible obtenido a través de los registros internacionales y se denomina trasplante alogénico no emparentado. En el trasplante autólogo las células progenitoras se obtienen del mismo paciente. Este procedimiento se realiza sobre todo en enfermedades neoplásicas tanto hematológicas como tumores sólidos, que precisan altas dosis de quimioterapia para erradicar completamente la neoplasia, el trasplante autólogo se utiliza como rescate infundiéndose en el momento que interese y así minimizar el tiempo de pancitopenia y por lo tanto los distintos riesgos producidos por el tratamiento agresivo.

Tradicionalmente el trasplante se ha realizado recogiendo las células madres de la médula ósea, con el descubrimiento de nuevos métodos de selección celular y la

aparición de los factores de crecimiento se ha comenzado la utilización de otras nuevas fuentes como la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical. En la obtención de progenitores hematopoyéticos, cuando se trata de trasplante autólogo se utilizan diferentes técnicas de tratamiento *in vitro* para erradicar las posibles células tumorales contaminantes (anticuerpos monoclonales, drogas citotóxicas). En la sangre periférica el porcentaje de progenitores es mucho menor que en médula ósea precisando una movilización para incrementar el número de células progenitoras. Ésta suele realizarse con la administración de factores de crecimiento, el más comúnmente utilizado ha sido el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Recientemente se ha comenzado a utilizar progenitores de sangre periférica movilizados por G-CSF como fuente en el trasplante alogénico. Aunque el uso de sangre periférica parece tener ventajas en la injertación con más rápida recuperación de la neutropenia y trombopenia, sin embargo existen incógnitas que hacen que su empleo no se haya hecho tan universal como en el trasplante autólogo.

El tratamiento de acondicionamiento se realiza en unidades de aislamiento con flujo laminar aéreo y tiene como objeto inmunosuprimir profundamente al receptor para facilitar el implante del injerto y eliminar poblaciones celulares no deseadas (citorreducción) ya sea por su naturaleza neoplásica o por presentar defectos intrínsecos de la hematopoyesis. La mayor parte de los acondicionamientos empleados se componen de dos o más quimioterápicos (con adicción o no de radioterapia) en dosis muy altas que en condiciones normales producirían una aplasia medular irreversible de no producirse la infusión a corto plazo de células progenitoras con capacidad reproductiva intacta.

**Correspondencia:** Dr. R. Alonso Riofrío.

Servicio de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.  
Correo electrónico: r.alonso@saludalia.com

Actualmente las indicaciones del trasplante están siendo mayores ampliándose a muchas enfermedades no malignas, excepto en algunas inmunodeficiencias en las que puede no ser preciso un tratamiento mieloablato previo, por la naturaleza intrínseca del receptor y su incapacidad para rechazar el injerto, en el resto es preciso administrar un tratamiento fuertemente mieloablato que erradique la hematopoyesis defectuosa.

### COMPLICACIONES PULMONARES

El estado de inmunosupresión que se produce tras los tratamientos de acondicionamiento hace que estos pacientes presenten gran cantidad de procesos pulmonares infecciosos, pero actualmente el aumento del trasplante autólogo y el uso de G-CSF ha desembocado en la aparición de nuevas enfermedades pulmonares mediadas por fenómenos celulares. Las complicaciones pulmonares ocurren en el 40-60% de los pacientes que reciben un TPH, constituyendo una importante causa de morbimortalidad tras este procedimiento.

La etiología de este tipo de enfermedades es a menudo multifactorial siendo las causas más importantes las siguientes:

1. *Infecciones pulmonares.* Producidas por diferentes agentes entre ellos virales, bacterianos y hongos, en muchas ocasiones no se consigue su identificación resolviéndose al instaurar tratamientos empíricos.

2. *Agentes quimioterápicos e irradiación.* Son responsables de neumonitis agudas y fibrosis pulmonar.

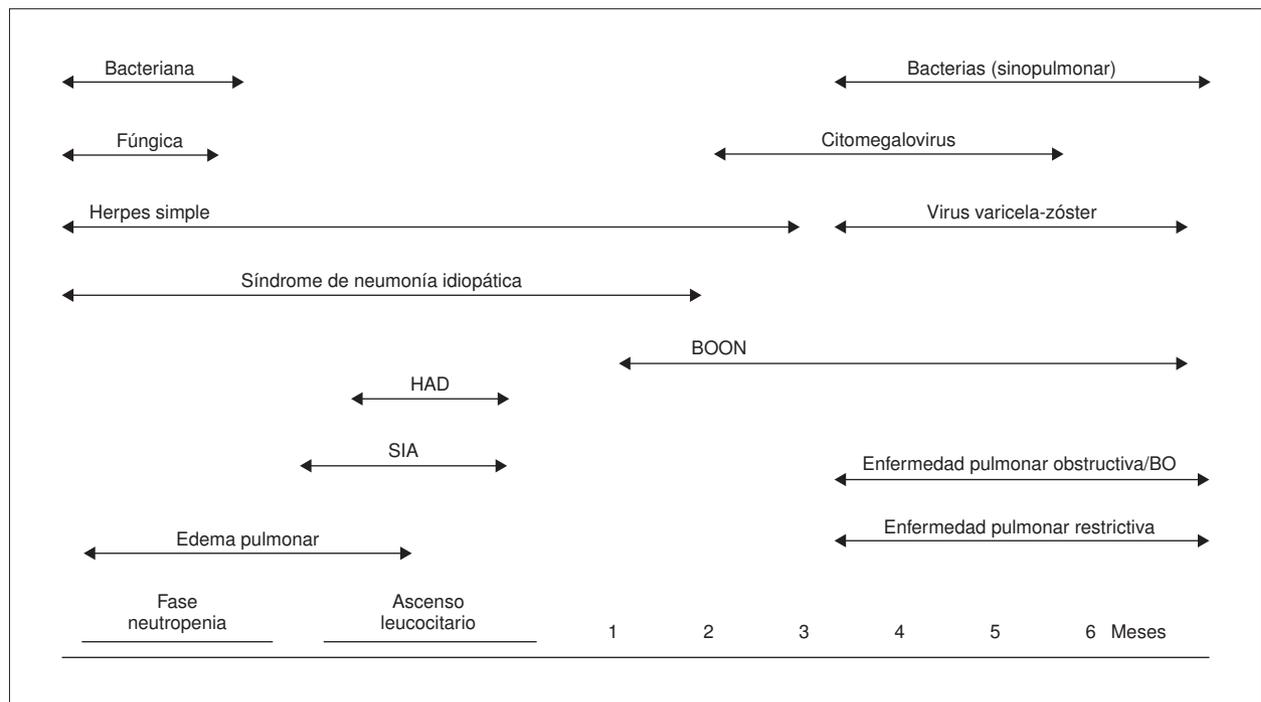
3. *Enfermedad injerto contra huésped (EICH).* Es la principal causa de afectación en los trasplantes alogénicos, tanto de la forma aguda aumentando la inmunosupresión y por lo tanto la probabilidad de infecciones, como la crónica siendo la causa principal de la bronquiolitis obliterante.

4. *Mediadores celulares en el injerto leucocitario*<sup>2</sup>. Son responsables de la hemorragia alveolar difusa y el síndrome de injerto autólogo, dos procesos cada vez más frecuentes tras los trasplantes autólogos.

Estas complicaciones (fig. 1) pueden clasificarse en tempranas o tardías según ocurran antes o después de los 100 primeros días postrasplante, además su frecuencia de aparición depende del tipo de trasplante realizado (autólogo o alogénico).

### Edema pulmonar

Es una complicación temprana poco frecuente, con una incidencia no establecida. Está producida frecuentemente por la gran cantidad de volúmenes infundidos para disminuir la toxicidad de los acondicionamientos, los antibióticos, productos sanguíneos y nutrición parenteral unido a la alteración cardíaca y renal producida por los distintos quimioterápicos e inmunosupresores. El diagnóstico de certeza se realiza con la ecocardiografía que muestra un corazón dilatado con disfunción ven-



**Figura 1.** Cronología de las complicaciones pulmonares tras el trasplante. BOON, bronquiolitis obliterante organizando neumonía; HAD, hemorragia alveolar difusa; SIA, síndrome de injerto autólogo; BO, bronquiolitis obliterante. (Modificada de Krouka MJ, Rosenow EC, Hoagland HC. *Chest* 1985;87:237-46.)

tricular izquierda. El tratamiento consiste en un control adecuado del peso y el uso de diuréticos e inotrópicos.

### Síndrome de neumonía idiopática

Es un síndrome que aparece tras el TPH que consiste en hipoxemia y infiltrados pulmonar en la radiografía de tórax en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva y sin evidencia de etiología infecciosa.

En su etiología<sup>3</sup> intervienen tratamientos tóxicos, procesos infecciosos no identificados y la EICH. Es una complicación de aparición temprana, en los primeros 50 días del trasplante y aunque está descrita tanto en el alogénico como autólogo, es más frecuente en el primer tipo. La incidencia<sup>4</sup> después del trasplante alogénico es en torno al 12% con una mortalidad del 71%.

En 1992 este cuadro clínico fue reconocido como un síndrome, la terminología acuñada permitía la probabilidad de múltiples etiologías y distintas presentaciones clínicas con afectación pulmonar no infecciosa, el diagnóstico está basado en la comprobación por lavado broncoalveolar (LBA) de que no existe etiología infecciosa y la presencia de infiltrados pulmonares y cambios clínicos típicos de neumonía (tabla 1) (según NHLBI Workshop Summary)<sup>3</sup>. La entidad llamada hemorragia alveolar difusa estaba incluida en este síndrome, actualmente está mejor delimitada y presenta unos criterios diagnósticos definidos.

### Infecciones pulmonares

Las infecciones pulmonares en el paciente trasplantado son muy frecuentes, la etiología depende de la fase en que se encuentre, cuando éste se encuentra en la fase neutropénica tras la quimioterapia usada durante el acondicionamiento, las infecciones son similares a las de cualquier paciente en estado de inmunosupresión severa. Después presenta una importancia especial la neumonía por citomegalovirus (CMV) que comentaremos a continuación.

La neumonía por CMV es muy frecuente en los 6 primeros meses postrasplante. La evolución es muy agresiva presentando una mortalidad del 85%. Ésta aparece secundaria a la infección por este virus que en el 70% de los casos se produce por la reactivación de un virus endógeno latente producida por la inmunosupresión en los pacientes con seropositividad a CMV. También puede ocurrir por la adquisición del virus desde los productos sanguíneos (bien médula ósea o derivados sanguíneos) utilizados de un donante seropositivo (ocurriendo en el 36% de los receptores seronegativos). Los distintos factores de riesgo para desarrollar una neumonía por CMV son: ser receptor seropositivo, presentar edad elevada, presentar excreción o viremia positiva y presentar EICH moderada o intensa<sup>5</sup>.

Las manifestaciones clínicas habituales son fiebre, tos no productiva, disnea e hipoxemia. En la radiografía se encuentran infiltrados difusos intersticiales. El diagnóstico de certeza se realiza por la existencia de macrófagos con los característicos cuerpos de inclusión en el LBA. El uso

TABLA 1. **Criterios diagnósticos del síndrome de neumonía idiopática tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (según NHLBI Workshop Summary)<sup>3</sup>**

- |  |
|--|
| <p>I. Evidencia de afectación pulmonar difusa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrado multilobular en radiografía de tórax o TC</li> <li>- Síntomas o signos de neumonía: tos, disnea</li> <li>- Evidencia de fisiología pulmonar anormal:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración de Saturación de oxígeno o PaO<sub>2</sub> respecto previos</li> <li>• Alteración en pruebas de función pulmonar respecto previas</li> </ul> </li> </ul> <p>II. Ausencia de infección del tracto respiratorio inferior documentada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LBA negativo a todos los gérmenes bacterianos y falta de respuesta a los antibióticos de alto espectro</li> <li>- LBA negativo para gérmenes no bacterianos           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivos a hongos negativos</li> <li>• Cultivo a CMV de Shell-vial negativo</li> <li>• Citología para cuerpos de inclusión de CMV, hongos, y <i>Pneumocystis carinii</i> negativos</li> <li>• Métodos de detección de VRS, parainfluenza y otros virus negativos</li> </ul> </li> <li>- Biopsia transbronquial negativa (si el estado del paciente lo permite)</li> <li>- Idealmente una segunda confirmación negativa de 2 a 14 días del inicial LBA con nuevo lavado o en biopsia pulmonar abierta si el estado del paciente lo permite</li> </ul> |
|--|

TC, tomografía computarizada; PaO<sub>2</sub>, presión parcial arterial de oxígeno; LBA, lavado broncoalveolar; CMV, citomegalovirus; VRS, virus respiratorio sincitial.

de la inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales contra CMV en la muestra del LBA se ha demostrado una técnica sensible y específica para su diagnóstico y aunque aparece positiva en muchos pacientes seropositivos sin enfermedad activa, se ha demostrado que el 50% de los pacientes asintomáticos en los que se encuentra desarrollarán una neumonía, por lo tanto aunque la detección de CMV no significa infección activa si establece un factor de riesgo importante<sup>6</sup>.

El tratamiento debe realizarse con ganciclovir y altas dosis de inmunoglobulinas pero normalmente una vez que se ha producido la afectación respiratoria el pronóstico es malo. Actualmente se ha demostrado que la búsqueda del virus en sangre tiene un alto valor predictivo para el desarrollo de neumonía. Por lo que se ha establecido la realización de búsqueda semanal de viremia usando cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), inmunofluorescencia o antigenemia para realizar un tratamiento precoz y mejorar el pronóstico<sup>7</sup>. La profilaxis está muy debatida, es necesario el uso de productos seronegativos sobre receptores seronegativos. En pacientes seropositivos puede utilizarse altas dosis de aciclovir en torno a la realización del trasplante<sup>8</sup>.

### Síndrome de injerto autólogo tras trasplante de células madre hematopoyética

Lee et al<sup>9</sup> publicaron en 1995 un artículo titulado "Síndrome de injerto en trasplante autólogo de médula ósea

**TABLA 2. Criterios diagnósticos de Spitzer<sup>14</sup> del SIA tras trasplante de progenitores hematopoyéticos**

|   |
|---|
| <p>I. Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura mayor o igual a 38,3 °C sin etiología infecciosa identificable</li> <li>- Rash eritodérmico que cubre más de 25% de la superficie corporal no siendo atribuible a ninguna medicación</li> <li>- Edema pulmonar no cardiogénico, manifestado por infiltrados pulmonares difusos compatibles con este diagnóstico e hipoxemia</li> </ul> <p>II. Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración hepática con bilirrubina total <math>\geq 2</math> mg/dl o niveles de transaminasas <math>\geq 2</math> veces los valores normales</li> <li>- Insuficiencia renal (niveles de creatinina en suero <math>\geq 2</math> veces los valores basales.)</li> <li>- Ganancia de peso <math>\geq 2,5\%</math> del peso corporal basal</li> <li>- Encefalopatía transitoria no explicable por otras causas</li> </ul> <p>El diagnóstico de SIA viene establecido por la presencia de 3 criterios mayores o 2 mayores y uno o más de los menores. El cuadro debe ocurrir en las 96 h en torno al injerto leucocitario (recuento de neutrófilos mayor de 500/<math>\mu</math>l durante 2 días consecutivos)</p> |
|---|

SIP, síndrome de injerto autólogo.

y de sangre periférica”, en el describen un nuevo cuadro clínico que aparece tras el trasplante autólogo de médula ósea o sangre periférica durante la fase de injerto leucocitario consistente en fiebre no infecciosa, rash en la piel, signos de permeabilidad capilar y hipoxemia con infiltrados pulmonares, identifican como factor precipitante el uso de G-CSF. Desde entonces otros muchos autores han identificado síndromes similares nombrados con distintos términos como: síndrome de fuga capilar<sup>10</sup>, síndrome de autoagresión<sup>11</sup>, síndrome de disfunción multiorgánica<sup>12</sup> o síndrome de dificultad respiratoria periinjerto<sup>13</sup>.

La incidencia oscila entre un 7 y un 58% dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, por lo que Spitzer<sup>14</sup> hace una revisión con el propósito de estandarizar estos criterios (tabla 2). La afectación respiratoria y el resto de síntomas producidos en el síndrome de injerto autólogo están causados por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por una serie de citoquinas producidas por los leucocitos, de forma que en los pacientes con dificultad respiratoria aguda secundaria a síndrome de injerto autólogo (SIA) se encuentran unos niveles más altos de interleuquina 8 en LBA que en el resto de pacientes trasplantados<sup>15</sup>. La importancia clínica de este hecho recae en que el conocimiento de la modulación de las citoquinas permitiría el tratamiento y prevención del fallo respiratorio y el fracaso multiorgánico secundario a la reacción inflamatoria sistémica.

Los factores asociados con la aparición del cuadro son dispares dependiendo de los estudios pero el más intensamente relacionado es el uso de G-CSF, el cual produciría una rápida reconversión leucocitaria con aumento de la secreción de citoquinas mediadoras. El tratamiento con

esteroides a altas dosis (en torno a 1 g/día) es utilizado por la mayoría de los autores reduciendo la mortalidad de forma significativa.

### Hemorragia alveolar difusa

En 1989 Robbins et al<sup>16</sup> publicaron en “The American Journal of Medicine” un artículo en el que describieron un síndrome que ocurría tras trasplante autólogo de célula madre progenitora caracterizado por disnea, tos no productiva, hipoxemia, infiltrados difusos en la radiografía de tórax y LBA donde se encontraban muestras hemorrágicas. Este síndrome fue reconocido gracias a la aplicación del LBA en este tipo de población y se denominó hemorragia alveolar difusa. La incidencia encontrada por Robbins es del 21% y una mortalidad entre los pacientes del 73%. La etiopatogenia al igual que en el SIA se relaciona con una respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos a nivel pulmonar, cuya aparición coincide con la elevación brusca de leucocitos en sangre periférica, por lo que este cuadro podría ser una fase avanzada del SIA localizado a nivel pulmonar.

Aunque no existe ningún estudio prospectivo, parece que los tratamientos con corticoides a altas dosis (1 g al día intravenoso durante 3 días reduciendo la dosis de forma progresiva a la mitad cada 3 días hasta llegar a 60 mg/día, posteriormente se realiza un descenso lento durante 2 meses hasta suspender) presentan beneficio sobre el curso clínico<sup>17</sup>.

### Bronquiolitis obliterante y enfermedad pulmonar obstructiva

La bronquiolitis obliterante ha sido descrita como una complicación tardía, a veces fatal que aparece tras el trasplante alogénico, se caracteriza por un patrón obstructivo progresivo de nueva aparición y cuando no se tiene confirmación histológica se denomina enfermedad pulmonar obstructiva (EPO). La incidencia publicada previamente oscila entre el 3,9 y 26% en los supervivientes a largo plazo del trasplante alogénico<sup>18-20</sup> debido a los distintos criterios diagnósticos empleados. Los síntomas y signos más comunes son tos productiva (60-100%), disnea (50-70%) y sibilancias diseminadas (40%)<sup>18</sup>. El diagnóstico se basa en los parámetros espirométricos caracterizados por un patrón obstructivo progresivo de nueva aparición. La tomografía computarizada (TC) de alta resolución aporta datos importantes para el diagnóstico, apareciendo áreas de hipoatenuación con dilatación bronquilar y bronquial y zonas parcheadas de atrapamiento aéreo a la espiración forzada<sup>21</sup>. El LBA presenta signos inflamatorios inespecíficos<sup>22</sup> y la biopsia transbronquial es poco informativa porque el proceso afecta fundamentalmente a la vía aérea pequeña. Sólo en algunos casos se realiza biopsia pulmonar por toracoscopia abierta o vídeo-asistida presentando un patrón histológico característico de bronquiolitis obliterante<sup>23</sup>.

Los factores asociados descritos son la hipogammaglobulinemia<sup>24</sup>, el uso de metotrexato como profilaxis para la EICH<sup>25</sup>, la existencia previa de EICH aguda<sup>19,20</sup>, los antecedentes de infección respiratoria en los primeros 100 días tras el trasplante<sup>19</sup> y la mayor edad al recibir el trasplante<sup>19</sup>. También se ha descrito mayor incidencia en los pacientes con leucemia acondicionados con busulfán en comparación con los que reciben irradiación corporal total<sup>26</sup>, pero la EICH crónica es el factor más importante y directamente implicado con la enfermedad presentando la EPO una incidencia en este subgrupo de entre el 32-37%<sup>19,27</sup>. La mortalidad varía desde un 14-100%<sup>19</sup>, con una media del 65% a los 3 años del trasplante<sup>18</sup>. Aunque no existe ningún estudio prospectivo, parece que la intensificación de los tratamientos con corticoides e inmunosupresores para la EICH crónica presentan beneficio sobre el curso clínico<sup>28</sup> pero la respuesta al tratamiento es variable estimándose un 30% de respuesta completa, un 30% de parcial y un 40% de no respuesta<sup>29</sup>. Puede administrarse prednisona a 1-1,5 mg/kg sin superar los 100 mg/día durante 4 a 6 semanas, si existe mejoría o permanece estable debe disminuirse progresivamente la dosis en 6 a 12 meses. Si no existe mejoría en un mes puede iniciarse tratamiento con ciclosporina o azatioprina (2-3 mg/kg/día, sin superar 200 mg/día), la dosis de ciclosporina debe ajustarse a los niveles séricos<sup>28</sup>. Se han descrito distintos factores predictores de buena respuesta al tratamiento<sup>29</sup> pero lo que parece claro es que el descenso rápido del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) está asociado con una mayor mortalidad. Tras probar el tratamiento con corticoides e inmunosupresores sólo se aprecia mejoría en la función pulmonar en un 8-20% de los casos<sup>28</sup>. Por lo que si no se produce respuesta en los primeros 6 meses prolongar el tratamiento a altas dosis sin existir otro signo de EICH crónico es perjudicial y aumenta la morbimortalidad<sup>29</sup>.

### **Bronquiolitis obliterante organizando neumonía (BOON)**

El término BOON crea gran confusión por las dos primeras palabras que son similares al cuadro de bronquiolitis obliterante, el cual es diferente en términos de lesión anatomopatológica, hallazgos clínicos y pronóstico<sup>30</sup>. La BOON también llamada neumonitis organizada criptogénica es un cuadro excepcional en la población normal, forma parte de las distintas manifestaciones de distintas conectivopatías. Su incidencia está aumentando en los portadores de TPH. Aunque su origen en el trasplante es desconocido parece que está en directa relación con la presencia de EICH lo que hace pensar en la existencia de distintos factores inmunológicos como responsables.

Los hallazgos histológicos consisten en exudado organizado con focos de granulación y tejido conjuntivo en las vías respiratorias distales incluso en el alvéolo con

áreas de neumonía organizada. También existe inflamación intersticial y fibrosis.

Las manifestaciones son tos, fiebre y disnea progresiva, con una variación en su estado respiratorio desde un estado leve al fallo respiratorio. En la radiografía de tórax o TC aparecen infiltrados alveolares de localización periférica, que pueden ir desde pequeños opacidades nodulares a verdaderos focos de consolidación realmente indistinguibles de los de una neumonía. En la función pulmonar destaca un patrón restrictivo con una importante disminución en la capacidad pulmonar total y afectación en la capacidad de difusión con disminución en la capacidad de transferencia pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). El LBA normalmente muestra linfocitosis con disminución del ratio CD4+/CD8+. También pueden encontrarse neutrófilos y células plasmáticas. El tratamiento con corticoides produce normalmente una mejoría espectacular, siendo frecuente su recurrencia al suspender o disminuir el tratamiento.

### **Lesión pulmonar por quimioterápicos e inmunosupresores**

Muchos agentes usados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas previamente a la realización del trasplante producen enfermedad pulmonar, normalmente aparece en el período temprano tras la realización del trasplante en forma de neumonías no infecciosas<sup>31</sup> que se manifiestan como afectación alveolar difusa o afectación intersticial y su diagnóstico se realiza por sospecha clínica y por exclusión, el LBA permite excluir la infección. La interrupción de la droga es el primer paso terapéutico y muchos expertos aconsejan el inicio de tratamiento con corticoides de prueba durante unas semanas, si no existe mejoría pueden suspenderse. A largo plazo son responsables de la aparición de fibrosis pulmonar la cual también puede estar relacionada con el uso de irradiación.

Entre los agentes alquilantes el busulfán fue la primera droga descrita como causante de fibrosis pulmonar difusa, si bien su toxicidad reconocida aparece en el 4%<sup>32</sup> de los pacientes; ésta se produce tras tratamientos prolongados, su mecanismo de lesión se desconoce pero parece afectar a las células endoteliales<sup>33</sup>, encontrándose a nivel microscópico células gigantes y atipias sobre todo a nivel de los neumocitos tipo II. También se observan incremento de los fibroblastos. La instauración de la enfermedad es insidiosa, con tos, fiebre y disnea, y la manifestación más precoz en el estudio de función pulmonar es la disminución de la DLCO, su evolución es a la fibrosis pulmonar encontrando un patrón restrictivo con disminución de todos los volúmenes pulmonares. En la radiografía de tórax se encuentra un patrón reticulonodular difuso con predominio en las zonas basales, también se encuentran opacidades en los espacios aéreos. El pronóstico es malo si no hay una detección rápida del inicio

de la enfermedad con interrupción del tratamiento e inicio de corticoterapia.

La ciclofosfamida es un agente citotóxico y su incidencia de toxicidad pulmonar es muy reducida, menor del 1%.

Entre los agentes antimetabólicos, el metotrexato puede producir enfermedad pulmonar reversible como consecuencia de un mecanismo de hipersensibilidad<sup>32</sup>. Normalmente se produce una neumonitis intersticial reversible aunque en algunos casos pueden llegar a la fibrosis intersticial.

Los agentes citotóxicos como la bleomicina, mitomicina pueden desencadenar fibrosis pulmonar, la incidencia global depende de la dosis y está en torno a un 4%.

### Alteraciones aisladas de la función pulmonar tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos

En varios estudios previos hay discrepancia sobre la existencia de alteraciones aisladas de la función pulmonar tras la realización de trasplante, la mayoría de ellos sugieren que las anomalías de la función pulmonar son frecuentes durante los primeros meses tras su realización, sobre todo en las pruebas de difusión, pero existe una recuperación progresiva, no quedando alteraciones a largo plazo en los pacientes que no han presentado complicaciones graves<sup>34,35</sup>. La DLCO es la medida más precoz y sensible para el diagnóstico de las complicaciones pulmonares y su medición seriada puede ser un sistema útil para predecir qué pacientes desarrollarán neumonitis<sup>36</sup>.

Como hemos visto previamente el trasplante alogénico tiene como principal complicación la aparición de EICH, el cual tiene repercusión a nivel pulmonar produciendo enfermedad obstructiva de la vía respiratoria. El trasplante autólogo presenta una prevalencia de complicaciones diferentes a las del alogénico, la no existencia de EICH hacen que la bronquiolitis obliterante y por lo tanto los patrones obstructivos no aparezcan, sin embargo el que se utilice sobre todo en tumores sólidos de gran malignidad que necesitan tratamientos previos muy agresivos (procedimientos quirúrgicos torácicos, infecciones previas, irradiación pulmonar) y regímenes quimioterápicos a altas dosis para eliminar el tumor, produce un tipo de patología pulmonar diferente con alteraciones de la función pulmonar sobre todo de tipo restrictivo secundarias a fibrosis pulmonar<sup>37</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Madero L, Muñoz A, Díaz MA. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en hematología pediátrica (capítulo 17). En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. Hematología y oncología pediátricas. Madrid: Ergón.
- Trott KR. Chemoradiotherapy interactions and lung toxicity. *Ann Oncol* 1999;10(Supl 5):77-81.
- Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1601-6.
- Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: Changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63:1079-86.
- Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994;18:273-81; quiz 282-4.
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77.
- Green M, Michaels M. Preemptive therapy of cytomegalovirus disease in pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:875-7.
- Stocchi R, Ward KN, Fanin R, Bacarani M, Apperley JF. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 1999; 84:71-9.
- Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:175-82.
- Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:177-84.
- Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, Myers L, Youngblood M, Hutcheson C. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:101-6.
- Haire WD, Ruby EI, Gordon BG, Patil KD, Stephens LC, Kotulak GD, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow transplantation. *JAMA* 1995;274:1289-95.
- Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, Gertz MA, Inwards DJ, Lit-zow MR, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1299-303.
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27: 893-8.
- Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet* 1993;341:643-7.
- Robbins RA, Linder J, Stahl MG, Thompson AB 3rd, Haire W, Kessinger A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1989;87:511-8.
- Chao NJ, Duncan SR, Long GD, Horning SJ, Blume KG. Corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1991;114:145-6.
- Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989;111:368-76.
- Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:208-14.
- Schultz KR, Green GJ, Wensley D, Sargent MA, Magee JF, Spinelli JJ, et al. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994;84:3212-20.
- Sargent MA, Cairns RA, Murdoch MJ, Nadel HR, Wensley D, Schultz KR. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation: Evaluation with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:693-6.

22. St John RC, Gadek JE, Tutschka PJ, Kapoor N, Dorinsky PM. Analysis of airflow obstruction by bronchoalveolar lavage following bone marrow transplantation. Implications for pathogenesis and treatment. *Chest* 1990;98:600-7.
23. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-*versus*-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995;26:668-75.
24. Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-*v*-host disease and low serum IgG. *Blood* 1988;72:621-7.
25. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987;107:648-56.
26. Ringden O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. Increased risk of chronic graft-*versus*-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan *versus* total body irradiation: Long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1999;93:2196-201.
27. Schultz KR, Fernández CV, Israel DM, Magee F, Wensley D, Sargent MA, et al. Association of gastroesophageal reflux with obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1995;85:3763-5.
28. Sano H, Kikuta A, Ito M, Nemoto K, Hojo H, Ohto H. Successful treatment with combined anti-thymocyte globulin and methylprednisolone for bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation in a child with chronic myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki* 2002;43:23-8.
29. Sánchez J, Torres A, Serrano J, Román J, Martín C, Perula L, et al. Long-term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:403-8.
30. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
31. Sloane JP, Depledge MH, Powles RL, Morgenstern GR, Trickey BS, Dady PJ. Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1983;36:546-54.
32. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-40.
33. White DC. The histopathologic basis for functional decrements in late radiation injury in diverse organs. *Cancer* 1976;37:1126-43.
34. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, et al. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest* 2001;120:1900-6.
35. Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, Giorgiani G, Bonetti F, Spagnolatti L, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J* 1997;10:2301-6.
36. Milburn HJ, Prentice HG, Du Bois RM. Can lung function measurements be used to predict which patients will be at risk of developing interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation? *Thorax* 1992;47:421-5.
37. Arvidson J, Bratteby LE, Carlson K, Hagberg H, Kreuger A, Simonsson B, et al. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:117-23.