

Enfermedad pulmonar obstructiva tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en niños

R. Alonso Riofrío^a, J.R. Villa Asensi^a, A. Sequeiros González^a, M.A. Díaz Pérez^b, M. González Vicent^b y L. Madero López^b

Secciones de ^aNeumología Pediátrica y ^bHematología y Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Introducción

La bronquiolitis obliterante está considerada como una complicación pulmonar grave que aparece a partir de los 3 meses del trasplante de médula ósea.

Objetivo

Determinar la incidencia y evolución clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva (EPO) en una población de niños que han recibido trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Pacientes y métodos

Se ha revisado una muestra de 110 pacientes que recibieron trasplante alogénico entre enero de 1992 y junio de 2002. En los 77 pacientes que sobrevivieron más de 100 días después del trasplante se ha calculado la incidencia de EPO. El diagnóstico de EPO se basó en la presencia de hallazgos clínicos sin evidencia de infección respiratoria, pruebas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada [FEV_1/FVC] < 80% y FEV_1 < 80% del valor teórico) y datos de la tomografía computarizada (TC).

Resultados

Presentaron EPO, 8 pacientes (10,4%) con una mediana del tiempo de inicio de 184 días después del trasplante (rango, 100-1.735). Todos los pacientes con EPO presentaron síntomas respiratorios. La obstrucción de la vía respiratoria fue diagnosticada en el primer año tras el trasplante en 6 de los 8 pacientes. Todos presentaban enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica ($p < 0,01$), la incidencia de EPO entre los 23 afectados de EICH crónica fue del 34,8%. Dos (25%) de los 8 pacientes presentaron mejoría completa de la EPO con la intensificación del tratamiento de la EICH crónica con inmunosupresores. La FEV_1 disminuyó rápidamente en 3 (37,5%) pacientes, los cuales fallecieron por fallo respiratorio. Presentaron me-

oría parcial 2 pacientes (25%), aunque persistía afectación de la función pulmonar. Un paciente (12,5%) presenta obstrucción grave estable.

Conclusiones

La EPO tras el trasplante presenta un momento de inicio y una progresión variable, está estrechamente relacionada con la EICH crónica y su incidencia depende del número de pacientes con este proceso.

Palabras clave:

Bronquiolitis obliterante. Trasplante de células madre hematopoyéticas. Obstrucción de la vía aérea. Enfermedad injerto contra huésped. Niños.

OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AFTER ALLOGENIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Introduction

Bronchiolitis obliterans is recognized as a life-threatening pulmonary complication that can develop 3 months after bone marrow transplantation.

Objective

To determine the incidence and clinical progression of obstructive lung disease (OLD) in a population of children who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Patients and methods

We examined a sequential sample of 110 patients who received allogeneic HSCT between January 1992 and June 2002. The incidence of OLD in the 77 children who survived for more than 100 days after transplantation was analyzed. The diagnosis of OLD was based on clinical findings with no evidence of infection, pulmonary function

Correspondencia: Dr. R. Alonso Riofrío.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: r.alonso@saludalia.com

Recibido en febrero de 2004.
Aceptado para su publicación en abril de 2004.

test (FEV_1/FVC less than 80 % and FEV_1 less than 80 % of predicted value) and computed tomography scan.

Results

Eight patients (10.4 %) developed OLD at a median time of onset of 184 days after allogenic HSCT (range: 100-1735 days). All patients with OLD had respiratory symptoms. In six out of eight patients airflow obstruction was diagnosed within 1 year of transplantation. All patients showed chronic graft-versus-host disease (GVHD) ($p < 0.01$). The incidence of OLD in the 23 patients with chronic GVHD was 34.8 %. Two patients (25 %) had a complete response to intensified treatment of chronic GVHD with immunosuppressant therapy. FEV_1 declined rapidly in three patients (37.5 %) who died of respiratory failure. Two patients (25 %) had partial reversal but pulmonary function continued below normal values. In one patient (12.5 %) severe obstructive disease was stable.

Conclusions

The time of onset and form of progression of OLD after HSCT may vary. OLD is strongly associated with chronic GVHD and its incidence depends on the number of patients with chronic GVHD.

Key words:

Bronchiolitis obliterans. Hematopoietic stem cell transplant. Airflow obstruction. Graft-versus-host disease. Children.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis obliterante se ha descrito como una complicación tardía, a veces fatal, que aparece tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH), 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 es variable y oscila entre el 3,9 y 26 % en los supervivientes a largo plazo del trasplante alogénico¹⁻⁴ 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 %)¹. 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 bronquiolar y bronquial y zonas parcheadas de atrapamiento aéreo a la espiración forzada⁴⁻⁶. El lavado broncoalveolar (LBA) presenta signos inflamatorios inespecíficos⁷ y la biopsia transbronquial es poco informativa porque el proceso afecta fundamentalmente a la vía respiratoria pequeña. Sólo en algunos casos se realiza biopsia pulmonar por toracoscopia abierta o videoasistida presentando un patrón histológico característico de bronquiolitis obliterante^{3,8}.

Los factores asociados descritos son la hipogammaglobulinemia⁹, el uso de metotrexato como profilaxis para

la enfermedad injerto contra huésped (EICH)¹⁰, la existencia previa de EICH aguda^{2,3,11}, los antecedentes de infección respiratoria en los primeros 100 días tras el trasplante y la mayor edad al recibir el trasplante². También se ha descrito mayor incidencia en los pacientes con leucemia acondicionados con busulfán en comparación con los que reciben irradiación corporal total (ICT)¹², pero la EICH crónica es el factor más importante y directamente implicado con la enfermedad¹³ presentando la EPO una incidencia en este subgrupo de entre el 32-37 %^{2,14}. La mortalidad varía desde un 14-100 %^{2,15}, con una media del 65 % a los 3 años del trasplante¹. 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 clínico¹⁶, pero la respuesta al tratamiento es variable¹⁷.

Puesto que hay pocos estudios que analicen esta enfermedad en la población infantil³ éste se ha realizado para determinar la incidencia y describir la evolución clínica de la EPO en una población de niños que han recibido TACMH.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de EPO y que habían recibido trasplante alogénico en el período comprendido entre enero de 1992 y junio de 2002 en la Sección de Oncología del Hospital Infantil del Niño Jesús de Madrid. El estudio se ha realizado hasta esa fecha para permitir que todos los pacientes tuvieran al menos 18 meses de evolución desde la realización del trasplante. Se excluyeron todos los pacientes que fallecieron en los primeros 100 días postrasplante porque no tenían posibilidad de presentar EPO, por lo que quedaron 77 pacientes. Las características demográficas, pre y postrasplante de estos pacientes se muestran en la tabla 1.

En todos los pacientes el tratamiento de acondicionamiento se realizó en una unidad de aislamiento con aire filtrado y presión positiva, iniciando profilaxis previa con antibióticos no absorbibles, trimetoprima-sulfametoxazol y aciclovir o ganciclovir según su estado serológico para citomegalovirus. Los productos hemoterápicos transfundidos se irradiaron previamente. En caso de fiebre se tomaron múltiples cultivos y se inició antibioticoterapia de amplio espectro, si la fiebre continuó durante más de 3 días se inició tratamiento con anfotericina B. Se administró de forma rutinaria profilaxis para *Pneumocystis carinii* dos veces a la semana durante al menos los 100 primeros días tras el trasplante. La profilaxis contra EICH se realizó con metotrexato (15 mg/m² el día 1 y luego 10 mg/m² los días 3, 6 y 11 por vía intravenosa después del trasplante) y ciclosporina A, que se administró desde el día -1 a una dosis inicial de 5 mg/kg/24 h cada 12 h disminuyendo la dosis a partir del tercer día según los niveles sanguíneos y la existencia de signos clínicos de

TABLA 1. Comparación de las características demográficas, pre y postrasplante de los niños afectados y no afectados por EPO

VARIABLES ESTUDIADAS	Libres de EPO (%) (n = 69)	EPO (%) (n = 8)	Valor de p
Sexo			
Varón	33 (91,7)	3 (8,3)	0,57
Mujer	36 (87,8)	5 (12,2)	
Tipo de enfermedad			
Enfermedad no maligna	13 (92,9)	1 (7,1)	0,84
Neoplasia hematológica	55 (87,7)	7 (11,3)	
Tumor sólido	1 (100)	0 (0)	
Estado*			
Avanzado	11 (100)	0 (0)	0,56
Intermedio	17 (85)	3 (15)	
Precoz	28 (87,5)	4 (12,5)	
Edad al trasplante (años)			
0-5	23 (92)	2 (8)	0,61
6-10	27 (84,4)	5 (15,6)	
10-15	17 (94,4)	1 (5,6)	
15-20	2 (100)	0 (0)	
Acondicionamiento			
ICT	21 (84)	4 (7,7)	0,26
Busulfán	48 (92,3)	4 (16)	
Relación del donante			
NREL-ID	13 (76,5)	4 (23,5)	0,18
NREL-DIF	8 (100)	0 (0)	
REL-DIF	5 (100)	0 (0)	
REL-ID	43 (91,5)	4 (8,5)	
Fuente de progenitores			
Médula ósea	22 (84,6)	4 (15,4)	0,33
Sangre de cordón	13 (100)	0 (0)	
Sangre periférica	34 (89,5)	4 (10,5)	
EICH aguda			
No	37 (92,5)	3 (7,5)	0,38
Sí	32 (86,5)	5 (13,5)	
EICH crónica			
No	54 (100)	0 (0)	< 0,01
Sí	15 (65,2)	8 (34,8)	

*Los pacientes con enfermedad no maligna no se incluyen.
 EPO: enfermedad pulmonar obstructiva; ICT: irradiación corporal total;
 NREL-ID: antígeno de histocompatibilidad no emparentado-idéntico;
 NREL-DIF: antígeno de histocompatibilidad no emparentado-no idéntico;
 REL-DIF: antígeno de histocompatibilidad emparentado-no idéntico;
 REL-ID: antígeno de histocompatibilidad emparentado-idéntico;
 EICH: enfermedad injerto contra huésped.

EICH, con una supresión total en el día 180. La EICH aguda y crónica se definió y clasificó según lo descrito en estudios previos¹⁸.

El diagnóstico de EPO se ha basado en la presencia de síntomas o signos clínicos respiratorios con nueva aparición de alteraciones de la función pulmonar de patrón obstructivo (volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV₁] < 80% del valor teórico con un FEV₁/capacidad vital forzada [FVC] < 80%) progresivo después del trasplante y TC pulmonar con signos compatibles de bronquiolititis obliterante. A todos los pacientes se les realizó un estudio de función pulmonar (dependiendo del

estado clínico y la colaboración) en los siguientes momentos: pretrasplante, a los 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses y, posteriormente, con un intervalo anual. Los estudios se realizaron siempre en el mismo laboratorio de función pulmonar (Jaeger-Germany). En cada control se ha realizado espirometría, analizando: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC y volumen espiratorio forzado (FEF₂₅₋₇₅ %); pletismografía: capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), RV/TLC; y estudio de capacidad de difusión del monóxido de carbono mediante el método de respiración única (DLCOsb) ajustando los valores para la hemoglobina del paciente. Estas pruebas se han realizado según la normativa estándar de la American Thoracic Society¹⁹ y los valores se expresan como tanto por ciento de los normales para su edad, talla, peso y sexo según los valores de referencia de Zapletal²⁰.

El estudio de incidencia se ha realizado utilizando como valores de tendencia central la mediana (para eliminar la dispersión que producen casos aislados con resultados muy distantes). La incidencia acumulada de EPO se ha calculado por el método de Kaplan-Meier. En el estudio analítico los pacientes que cumplían la definición de EPO tras trasplante alogénico se compararon con el resto del grupo, quienes no desarrollaron el cuadro. La comparación entre grupos se realizó mediante tablas de contingencia. En la relación entre niveles de medida de las variables nominales o de intervalo se utilizó como índice estadístico de asociación la prueba de chi cuadrado (χ^2), indicando que existe asociación la existencia de probabilidad menor de 0,05 ($p < 0,05$). El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 10.0®.

RESULTADOS

De los 110 pacientes que recibieron trasplante alogénico sobrevivieron 100 días o más 77 (70%) y se clasificaron como pacientes de riesgo para presentar EPO. De los 77 pacientes fueron diagnosticados de EPO 8 (10,4%) (tabla 2). La incidencia acumulada de la EPO calculada mediante el método de Kaplan-Meier (fig. 1) en los supervivientes de más de 100 días después del trasplante fue de 11,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 19,8-3,6), 9,3% (IC 95%, 16-2,6) y 7,8% (IC 95%, 14,1-1,7) en los que llevaban 5, 2 y 1 año de seguimiento, respectivamente.

El diagnóstico de EPO se realizó con una mediana del tiempo de inicio de 184 días (rango, 100-1.735 días; media, 411 días) después del trasplante. Comenzaron el cuadro dentro de los 16 primeros meses 7 pacientes y uno lo presentó de forma tardía a los 4 años y medio de realizarse el trasplante (tabla 2). Todos los pacientes presentaron síntomas y signos clínicos de afectación respiratoria y se descartaron clínicamente otros procesos infecciosos que pudiesen ocasionarlo. En las pruebas de función pulmonar mostraban un patrón obstructivo grave de nueva aparición con confirmación y empeoramiento

TABLA 2. Características de los pacientes diagnosticados de EPO después del trasplante

Caso	Sexo	Edad al trasplante (años)	Enfermedad de base	Inicio de EPO (meses)	Estado	Acondicionamiento	Donante	EICH aguda	Evolución de la EPO	EICH crónica
1	M	8	Inmunodeficiencia	6	*	Busulfán	NREL-ID	No	Resolución completa	Sí, extenso
2	V	11	LLA	15,6	2.ª RC	ICT	REL-ID	No	Resolución completa Muerte por recaída de su enfermedad de base	Sí, extenso
3	V	10	LMA	4	2.ª RC	Busulfán	REL-ID	No	Mejoría parcial	Sí, extenso
4	V	3	LLA	57,8	1.ª RC	ICT	REL-ID	Sí	Mejoría parcial	Sí, extenso
5	M	6	LLA	4,5	1.ª RC	ICT	NREL-ID	Sí	Progresiva Muerte; fallo respiratorio	Sí, extenso
6	M	7	LMC	3,3	1.ª RC	Busulfán	NREL-ID	Sí	Progresiva Muerte; fallo respiratorio	Sí, extenso
7	M	5	LLA	6,3	1.ª RC	ICT	NREL-ID	Sí	Progresiva Muerte; fallo respiratorio	Sí, extenso
8	M	7	LMC	12**	2.ª RC	Busulfán	REL-ID	Sí	NC	Sí, extenso

*Enfermedad no neoplásica.

**En el paciente n.º 8, se toma como inicio de la EPO desde que presentaba síntomas respiratorios por no conocerse los resultados de las pruebas de función pulmonar. EICH: enfermedad injerto contra huésped; M: mujer; V: varón; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; RC: remisión completa; ICT: irradiación corporal total; NREL-ID: antígeno de histocompatibilidad no emparentado-idéntico; REL-ID: antígeno de histocompatibilidad emparentado-idéntico; NC: no conocida.

en los controles posteriores (tablas 3 y 4). En todos los pacientes se confirmó el proceso con la realización de una TC de alta resolución presentando signos compatibles con bronquiolitis obliterante. Se muestra una imagen representativa de uno de los pacientes en la figura 2. En ningún paciente se realizó LBA ni biopsia transtorácica para confirmación histológica. Después de la intensificación del tratamiento con inmunosupresores, 2 de los 8 pacientes (25%) presentaron resolución completa de los parámetros de función pulmonar a los 12 meses de seguimiento (casos 1 y 2). Presentaron mejoría parcial de los parámetros de función pulmonar 2 pacientes (25%) aunque continuando con afectación a los 24 meses (casos 3 y 4). Presentaron un empeoramiento rápido y grave 3 pacientes (37,5%) y fallecieron por insuficiencia respiratoria, dos de ellos durante el primer año (casos 5 y 6) y uno durante el segundo año (caso 7). En un paciente (12,5%) se encontró una obstrucción grave permanente en los parámetros de función pulmonar (caso 8) sin poder conocer su evolución previa por haber sido controlada en otro hospital tras el trasplante.

Cuando se comparan los pacientes que presentaron EPO con los no afectados no se encuentran diferencias en la edad a la que recibieron el trasplante, sexo, tipo y estado de la enfermedad de base, antígenos de histocompatibilidad (HLA) del donante, fuente de progenitores, regímenes de acondicionamiento y presencia de EICH aguda (tabla 1).

Todos los pacientes con EPO estaban afectados de EICH crónica presentando relación con significación estadística ($p < 0,01$). Entre los 77 pacientes con trasplante alogénico estudiados, 23 (29,9%) presentaban EICH crónica. La incidencia de EPO entre estos 23 pacientes fue de 34,8%.

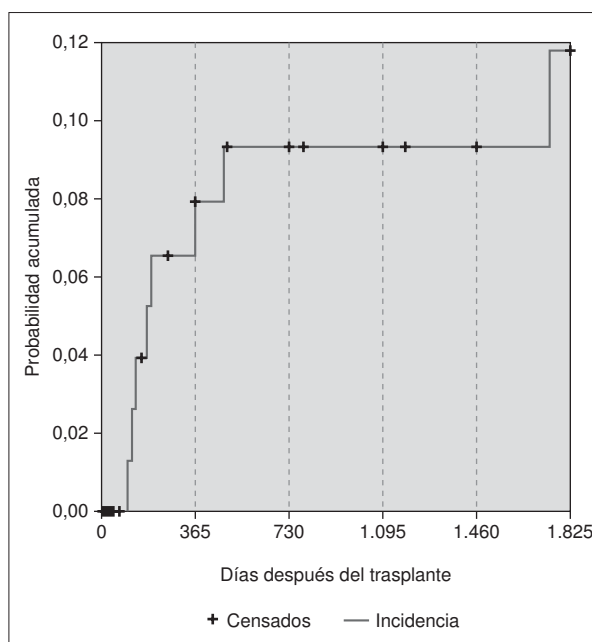


Figura 1. Incidencia acumulada para presentar enfermedad pulmonar obstructiva (EPO). La probabilidad de presentar EPO se ha calculado respecto al tiempo usando la curva de Kaplan-Meier. Censados: se produce al final del seguimiento o muerte de un paciente.

DISCUSIÓN

La incidencia de EPO presentada en este estudio es baja respecto al 19,4% encontrado por Schultz et al³ en 67 niños supervivientes a los 90 días del trasplante, pero similar a las descritas por otros investigadores¹. En el grupo

TABLA 3. Valores evolutivos del FEV₁ durante los 24 meses tras el diagnóstico de EPO

Caso n.º	FEV ₁ *						Evolución
	Previo	Inicio	1-3 meses	3-6 meses	6-12 meses	12-24 meses	
1	99	51	58	72	96	**	Resolución completa
2	87	46	62	73	90	85	Resolución completa
3	93	34	56	59	68	68	Mejoría parcial
4	91	69	58	61	66	68	Mejoría parcial
5	103	79	53	46	Muerte		Progresiva fatal
6	95	41	25	Muerte			Progresiva fatal
7	94	82	69	58	56	38; muerte	Progresiva fatal
8	117	NR	NR	NR	NR	35	NC

En el caso 8 no se conocen los resultados de las pruebas de función pulmonar, por ser controlada en otro hospital.

*El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) se expresa como porcentaje del valor teórico para su sexo, edad, talla y peso. Los valores mostrados son los previos (previo), al inicio de los síntomas, en el momento del diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva (EPO) (inicio), entre el 1^{er} y 3^{er} mes (1-3 meses), 3^o y 6^o (3-6 meses), 6^o y 12^o (6-12 meses), 12^o y 24^o (12-24 meses) del diagnóstico.

**EPO diagnosticada en el último año del estudio.

NR: no realizado; NC: no conocida.

TABLA 4. Valores evolutivos de los parámetros respiratorios durante 12 meses después del diagnóstico de EPO

Caso n.º	FEV ₁			FEF ₂₅₋₇₅			FVC			TLC			RV			DLCO		
	Previo	Inicio	6-12	Previo	Inicio	6-12	Previo	Inicio	6-12	Previo	Inicio	6-12	Previo	Inicio	6-12	Previo	Inicio	6-12
1	99	51	72	71	34	55	101	54	70	92	102	*	90	254	*	77	*	*
2	87	46	90	70	32	86	88	48	86	90	64	95	104	127	119	76	46	83
3	93	34	64	84	21	29	89	35	69	*	81	98	*	230	153	*	65	78
4	91	58	68	47	19	35	94	61	74	*	103	104	*	215	199	*	58	73
5	103	53	46	113	41	24	90	47	46	*	86	80	*	211	209	*	*	*
6	95	41	*	88	37	*	83	55	*	90	*	*	170	*	*	*	*	*
7	94	69	38	76	58	14	92	60	47	*	*	*	*	*	*	*	*	*
8	117	*	35	141	*	38	102	*	50	*	*	77	*	*	164	*	*	*

Los valores se expresan como porcentaje del valor teórico para su sexo, edad, talla y peso. Los valores mostrados son los previos al inicio de los síntomas (previo), en el momento del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva (EPO) (inicio), entre el mes 6 y 12 del diagnóstico (6-12).

*Pruebas no realizadas por la falta de colaboración del paciente o muerte previa.

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FEF: volumen espiratorio forzado; FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; DLCO: capacidad de transferencia pulmonar de dióxido de carbono.



Figura 2. Imagen de TC de alta resolución de uno de los pacientes en la que aparecen zonas parcheadas de atrapamiento aéreo.

con EICH crónica la incidencia de EPO es del 34,8%, similar a los datos publicados por Schultz et al³, por lo que la menor incidencia de EPO entre los 77 pacientes trasplantados puede estar causada por existir un menor porcentaje de afectados por EICH crónica en este grupo. Aunque el inicio del cuadro suele comenzar en los primeros 2 años tras el trasplante, en esta revisión se encuentra un paciente con un comienzo tardío (57,8 meses) que pudo tener relación con un descenso de la profilaxis inmunosupresora comenzando con un cuadro importante de EICH crónica. Schultz et al³ presentan 2 casos de inicio después del segundo año; por lo tanto, aunque pasado el primer año las probabilidades de bronquiolititis obliterante disminuyen es importante continuar el seguimiento.

En este estudio la EICH crónica se presenta como el único factor asociado a la aparición de EPO, sin que se observe ninguna otra asociación con otros factores previamente identificados^{2,3,9-11}. Aunque el bajo número de

pacientes afectados y el diseño retrospectivo del estudio limita el análisis estadístico, lo que parece claro es que existe una fuerte relación entre la EPO y la presencia de EICH crónica y que este proceso está directamente relacionado con la aparición de esta enfermedad. Aunque el pulmón no se considere tradicionalmente como un órgano diana de la EICH, los datos sugieren que el epitelio bronquiolar puede ser otro de los tejidos afectados por los linfocitos T del donante⁷.

Dada la incidencia de EPO tras el trasplante, la realización de un estudio previo de función pulmonar y posteriormente de forma seriada²¹ en los pacientes afectados de EICH es muy importante para conseguir un diagnóstico precoz y poder iniciar así una terapia inmunosupresora intensiva para detener el proceso inmunopatológico incluso con ausencia de signos radiológicos e histológicos. Aunque el diagnóstico definitivo de la bronquiolitis obliterante viene dado por el patrón histológico el uso de la biopsia es demasiado agresivo pudiendo aumentar la mortalidad sobre todo en niños más pequeños. La obstrucción progresiva del flujo aéreo en el estudio de función pulmonar junto con las imágenes características de la TC de alta resolución^{5,22} permiten una alta sospecha diagnóstica de bronquiolitis obliterante sin la necesidad de realizar biopsia²³. El uso del trasplante en enfermedades no neoplásicas en edades precoces hace necesario el estudio de nuevos métodos diagnósticos que completen la información que aporta la TC de alta resolución, sobre todo para poder valorar la evolución de la EPO en estos pacientes en los que no se puede realizar espirometría.

La evolución de la EPO en nuestros pacientes es muy similar a lo publicado previamente, estimándose un 25% de pacientes con respuesta completa, un 25% con parcial y un 50% sin respuesta¹⁷. Entre los estudios publicados hay discrepancias sobre los factores predictores relacionados con la respuesta al tratamiento^{15,17}, en este estudio todos los pacientes fueron tratados con dosis elevadas de inmunosupresores y no se encuentra ninguna relación entre el momento de inicio de la EPO y la evolución. Entre los 8 pacientes con EPO, los tres que presentaron la evolución fatal tuvieron un rápido empeoramiento de los parámetros de función pulmonar, de manera que es probable que el descenso rápido del FEV₁ esté asociado con un peor pronóstico¹⁶. Todos los pacientes con remisión completa de la EPO tuvieron la mejoría durante los primeros meses, por lo que es posible que si no se produce respuesta en los primeros 6 meses prolongar el tratamiento a dosis altas sin existir otro signo de EICH crónica sea perjudicial y aumente la morbimortalidad¹⁷. En cualquier caso parece clara la importancia de realizar espirometrías seriadas tras el diagnóstico para predecir la evolución en estos pacientes.

En conclusión, la EPO tras el trasplante presenta un momento de inicio y una progresión variable. Está intensa-

mente relacionada con la EICH crónica y su incidencia depende del número de pacientes afectados por este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex JF, Brune J, Cordier JF. Post-transplant obstructive lung disease: A clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 1995;8:551-8.
- 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.
- Ooi GC, Peh WC, Ip M. High-resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation. *Respiration* 1998;65:187-91.
- 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.
- Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995;26:668-75.
- Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-versus-host disease and low serum IgG. *Blood* 1988;72:621-7.
- Clark JG, Schwartz DA, Flourmoy 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.
- Schwarer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, Krausz T, Goldman JM. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 1992;54:1002-8.
- 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.
- Folz RJ. Allogeneic stem cell transplant, lung disease, and airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:146-7.
- 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.
- Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:657-66.
- Crawford SW, Clark JG. Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1993;14:741-9.

17. Sánchez J, Torres A, Serrano J, Roman J, Martin 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.
18. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:895-902.
19. Anonymous. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
20. Zapletal A, Samanek M, Tuma S, Ruth C, Paul T. Assessment of airway function in children. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972;8:535-44.
21. Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Lackner H, Pflieger A, Popper H, et al. Discrepancy of clinical, radiographic and histopathologic findings in two children with chronic pulmonary graft-versus-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:809-12.
22. Rossello Llerena JA, Velasco Casares M, Culebras Requena J, Olivera Serrano MJ, Figuera Álvarez A, Caballero Sánchez-Robles P. Complicaciones respiratorias en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. ¿Qué aporta la radiología? *Rev Clin Esp* 2000;200:590-6.
23. Dunn JC, West KW, Rescorla FJ, Tres Scherer LR, Engum SA, Rouse TM, et al. The utility of lung biopsy in recipients of stem cell transplantation. *J Pediatr Surg* 2001;36:1302-3.