



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CMN SIGLO XXI

TÍTULO:

TÉCNICA EN INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN EN TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS POSTERIOR A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA PARA EL DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ELISA ARJONA CHACÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

ASESOR:

DRA. ABRIL ELENA MACIEL FIERRO
MÉDICO RADIÓLOGO UMAE CMN SXXI



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIAGNÓSTICO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN EN INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS POSTERIOR A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. FRANCISCO JOSÉ AVELAR GARNICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. ABRIL ELENA MACIEL FIERRO
MÉDICO ADSCRITO AL ÁREA DE TOMOGRAFÍA COMPUTADA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MÉXICO
GOBIERNO DE LA FEDERACIÓN



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 09/06/2017

DR. ABRIL ELENA MACIEL FIERRO

P R E S E N T E

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

TÉCNICA DE INSPIRACIÓN VS ESPIRACIÓN EN TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUCIÓN, EN PACIENTES CON BRONQUIOLITIS OBLITERANTE POSTERIOR A TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN LA UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SXXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G "

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

Núm. de Registro
R-2017-3601-121

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	9
3.1. Antecedentes.....	9
3.2. Bronquiolitis obliterante.....	9
3.2.1. <i>Definición</i>	9
3.2.2. <i>Epidemiología</i>	10
3.2.3. <i>Etiología</i>	10
3.2.4. <i>Presentación clínica</i>	11
3.2.5. <i>Técnicas diagnósticas</i>	12
3.2.6. <i>Hallazgos por imagen</i>	14
3.2.7. <i>Tratamiento y pronóstico</i>	16
4. JUSTIFICACIÓN.....	16
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
6. HIPOTESIS.....	17
7. OBJETIVOS.....	17
7.1. Objetivo general.....	17
7.2. Objetivos específicos.....	17
8. METODOLOGIA.....	17
8.1. Tipo de estudio.....	17
8.2. Población de estudio.....	18
8.3. Criterios de selección.....	18
8.3.1. Criterios de inclusión.....	18
8.3.2. Criterios de exclusión.....	18
8.3.3. Criterios de eliminación.....	18
8.4. Universo de trabajo.....	18
8.5. Descripción general del estudio.....	18
8.6. Procedimiento para la recolección de información.....	19
8.7. Análisis estadístico.....	19
8.8. Operacionalización de variables.....	19
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	21
11. RESULTADOS.....	22
12. DISCUSION.....	25
13. CONCLUSION.....	26
14. ANEXOS.....	27
14.1. Hoja para la recolección de datos.....	27
14.2. Consentimiento informado.....	28
15. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	29

1. RESUMEN

TÍTULO: “Técnica en inspiración y espiración en tomografía computada de tórax de alta resolución en pacientes inmunocomprometidos posterior a trasplante de médula ósea para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante”.

ANTECEDENTES: Bronquiolitis obliterante (BO) es la complicación pulmonar no infecciosa seguida a un trasplante hematopoyético de médula ósea. Caracterizado por un cuadro de reciente aparición de obstrucción aérea. Su incidencia muestra un rango de 0-48%. En estudios multicéntricos de 2,152 p (9 estudios), han reportado que el promedio de incidencia es de 8.3%. Otros reportes han indicado incidencia desde 26 hasta 32%. El examen de tomografía en fase espiración es sensible en la detección de atrapamiento aéreo, de manera específica en BO. Es frecuente que el atrapamiento, pudiera ser considerado un hallazgo de enfermedad pulmonar en pacientes en quienes la tomografía pulmonar en fase inspiración fue normal. Ante lo propuesto se pretende realizar la presente tesis.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar manifestaciones pulmonares en tomografía de alta resolución con técnica de espiración vs inspiración en pacientes inmunocomprometidos sometidos a trasplante de médula ósea en la UMAE de Especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico de la población adulta con tratamiento de trasplante de médula ósea con alteración en el patrón respiratorio, en la que sea necesaria la valoración pulmonar a través de un estudio de imagen (tomografía computada de tórax de alta resolución).

LUGAR Y PERÍODO: Servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI, del 01 de septiembre del 2016 al 01 de julio del 2017.

RESULTADOS: Se analizaron 18 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión confirmando el diagnóstico de bronquiolitis obliterante por tomografía computada de alta resolución en inspiración y espiración, con una media de edad de 39.8 años, el género más prevalente fue el femenino (61.1%), el tiempo posterior a trasplante con una media de 20 meses con una DS 9.8 meses, de acuerdo al tipo de trasplante, el autólogo representó 94.4% (17p), el 50 % (9p) contaban con infección pulmonar previa, al igual que sin infección previa. Los pacientes con patrón de perfusión en mosaico fue de un 44.4% (8 p) y 61.1% (11p) presentaron atrapamiento aéreo.

CONCLUSIONES: La tomografía computada de tórax de alta resolución con imágenes en fase espiratoria ha demostrado ser de gran utilidad debido a que se puede establecer la presencia o no de lesión de vías respiratorias pequeñas en pacientes inmunocomprometidos con antecedente de trasplante de medula ósea de tipo alogénico, clínicamente con limitación al flujo de aire en ausencia de otras etiologías y así establecer el diagnóstico precoz de bronquiolitis obliterante para iniciar un tratamiento oportuno. Concluyentemente, para que la tomografía computada de tórax proporcione información útil es necesario que el estudio se realice en fases de inspiración y espiración.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Universidad Facultad o escuela Carrera No. De Cuenta	Arjona Chacón Elisa Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Imagenología Diagnóstica y Terapéutica. 514224693
DATOS DEL ASESOR	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s)	Maciel Fierro Abril Elena
DATOS DE LA TESIS	
Título: No. de paginas Año: NÚMERO DE REGISTRO	Técnica en inspiración y espiración en tomografía computada de tórax de alta resolución en pacientes inmunocomprometidos posterior a trasplante de médula ósea para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante 30 2018 R-2017-3601-121

2. INTRODUCCIÓN

El término bronquiolitis obliterante (BO) es utilizado para describir el síndrome clínico de disnea y limitación del flujo aéreo no reversible con broncodilatador inhalado que se asocia con lesiones de las vías aéreas pequeñas debido a un espectro de agentes inhalatorios, infecciones, enfermedades sistémicas y trasplante de células hematopoyéticas o de pulmón. Suele asociarse con la descripción histopatológica de la bronquiolitis constrictiva, sin embargo, en la literatura antigua, los patólogos usaron este término para describir protrusiones polipoides intrabronquiolares que obliteran la luz desde dentro, lo que ahora se llama bronquiolitis proliferativa¹.

Los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de pulmón o trasplante de células hematopoyéticas (principalmente autólogo) pueden desarrollar bronquiolitis obliterante. BO es un término clínico que se refiere a la limitación progresiva del flujo aéreo causada por la obstrucción de las vías aéreas pequeñas que se utiliza cuando el paciente no ha tenido biopsia confirmatoria de pulmón. A modo de ejemplo, tras el trasplante de pulmón, el diagnóstico de BO se puede hacer sobre la base de la limitación del flujo de aire, no por la histología¹.

Una amplia gama de agentes y procesos de enfermedad puede causar lesión pulmonar que conduce a la bronquiolitis obliterante. Además, la bronquiolitis obliterante es una manifestación de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de células pulmonares o hematopoyéticas (TCH)¹.

La BO debe considerarse en pacientes que presentan una disnea insidiosa y tos, especialmente cuando los síntomas y signos no siguen un patrón típico de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o si el paciente tiene una exposición o condición predisponente. Cuando se sospecha bronquiolitis, las pruebas más útiles son imágenes de tórax, generalmente una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en fase espiratoria, pruebas de función pulmonar con capacidad de difusión y oximetría ambulatoria¹.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

La Bronquiolitis Obliterante (BO) es la complicación pulmonar no infecciosa más común caracterizada por un cuadro de obstrucción aérea seguido del TCH. Descrito por Beschorner en 1978 quien reporto bronquiolitis linfocítica en 10% de las autopsias de pacientes quienes murieron posterior al TCH. En 1982 Roca describió la BO en pacientes con enfermedad crónica severa en pacientes con EICH seguida del TCH. A partir de entonces múltiples reportes han sido descritos de esta complicación, de cualquier manera estos reportes son retrospectivos y basados en series de pequeños casos³.

3.2 Bronquiolitis obliterante

3.2.1 Definición

La bronquiolitis es un término general utilizado para describir una lesión inflamatoria inespecífica que afecta principalmente a las pequeñas vías respiratorias. Se han descrito varios tipos de bronquiolitis, tales como bronquiolitis infecciosa aguda, bronquiolitis obliterativa, bronquiolitis proliferativa, bronquiolitis respiratoria y panbronquiolitis. Los términos suelen ser confusos porque se han utilizado de forma variable para describir síndromes clínicos y anomalías histopatológicas que pueden resultar de una variedad de procesos que causan lesiones a las vías aéreas pequeñas¹.

La BO se refiere al síndrome clínico asociado con la lesión de las vías aéreas pequeñas causada por un espectro de exposiciones inhalatorias, infecciosas y de fármacos, así como el trasplante de células pulmonares o hematopoyéticas¹. Puede estratificarse en bronquiolitis "constrictiva" y "proliferativa". Aunque no es absoluta, esta estratificación está ampliamente apoyada por evidencia histopatológica y clínica².

Histológicamente, la bronquiolitis constrictiva define un proceso fibroso submucoso y peribronquiolar que comprime circunferencial y externamente el lumen bronquiolar².

3.2.2 Epidemiología

La incidencia de la BO varía ampliamente a partir de la ausencia de una definición estandarizada, en parte a una definición estandarizada. Los reportes muestran un rango de incidencia de 0-48%. En una revisión de 2,152 pacientes con TCH alogénicos fue de 8.3%. En un reporte reciente de Seattle (Wa, USA) la incidencia de BO en 1,131 alogénicos TCH receptores fue de 26%, de cualquier manera, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica del hospedero, la incidencia fue del 32%. El registro internacional de trasplante de médula ósea determinó una incidencia de BO de 1.7% en dos años posteriores al trasplante en 6,275 en quienes recibieron TCH ².

Un reporte que comenta de manera específica la incidencia de BO seguida del trasplante de células periféricas mostró un incremento tres veces mayor al comparado con el de médula ósea (BMT; tasa de probabilidad 3.35; intervalo confianza 95% (CI) 1.79-6.27; p=0.0002). De manera general la BO no se desarrolla en pacientes con trasplante autólogo. Existen algunos reportes en los que la biopsia pulmonar en pacientes que recibieron el trasplante de cordón umbilical³.

3.2.3 Etiología

En la mayoría de los casos, la patogénesis de la bronquiolitis sigue siendo mal definida. La lesión del epitelio bronquiolar parece iniciar el proceso. Los alvéolos inmediatamente adyacentes a las vías aéreas pequeñas también están frecuentemente involucrados. El proceso de reparación puede dar como resultado una recuperación completa o puede determinar una proliferación excesiva de tejido de granulación que provoca el estrechamiento o la obliteración del lumen de la vía aérea. En algunos casos, la fibrosis es principalmente en la sub-

Clinical syndromes associated with bronchiolitis

Inhalation injury	Associated diseases
Toxic fume inhalation (eg, silo fillers, welders, mustard gas)	Organ transplantation
Mineral dusts	Bone marrow
Irritant gases (eg, chlorine, ammonia, paraquat)	Heart-lung
Volatile flavoring agents (popcorn factory)	Lung
Postinfectious	Rheumatic disease
Viruses	Rheumatoid arthritis
Respiratory syncytial virus	Sjogren's syndrome
Adenovirus or rhinovirus	Systemic lupus erythematosus
Influenza or parainfluenza	Polymyositis/dermatomyositis
Measles or mumps	Rare associations
Varicella zoster	Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
Cytomegalovirus	Ataxia telangiectasia
Human immunodeficiency virus (HIV)	Lysinuric protein intolerance
Other infectious agents	Malignant histiocytosis
Bordetella pertussis	Paraneoplastic pemphigus
Mycoplasma pneumoniae	Primary biliary cirrhosis*
Nocardia	Ulcerative colitis
Drug-induced reactions	Vasculitis, especially granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)
Busulfan	Idiopathic
Free-base cocaine	Cryptogenic bronchiolitis obliterans
Gold	
Nimesulide	
Penicillamine	
Rituximab	
Sauropus androgynus leaf (papaverine)	
Sulfasalazine	
Sulfamethoxypyridazine	

* Primary biliary cirrhosis has been renamed primary biliary cholangitis.

References:

- Galateau F. [Pulmonary lesions in Wegener's disease. Report of the French Anatomical-clinical Research Group. Study of 40 pulmonary biopsies]. *Rev Mal Respir* 1992; 9:431.
- Chatté G, Streichenberger N, Bollot O. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Eur Respir J* 1995; 8:176.

mucosa y peribronquiolar, lo que resulta en estrechamiento extrínseco u obliteración de la luz bronquiolar ¹.

Hoy en día, la causa más común de bronquiolitis constrictiva es el rechazo crónico del aloinjerto en los receptores de trasplante de pulmón. Estudios más recientes han mostrado el desarrollo de BO en un pequeño porcentaje de pacientes con EICH. En estudios de 360 pacientes con obstrucción aérea del flujo aéreo 63%(18%) no han contado con una historia de cuadro agudo o crónico de EICH. El riesgo de BO parece ser mayor en aquellos pacientes con EICH crónica progresiva, que en aquellos con EICH crónica quiescente, (desarrollada posterior a intervalos de respuesta aguda al tratamiento) o de *novo*. Otros factores de riesgo observados en la BO incluyen una edad del receptor de trasplante >20 años, la presencia de obstrucción en el flujo aéreo AFO <70%, previo al TCH e infecciones respiratorias virales como influenza, parainfluenza y virus sincitial respiratorio posterior a los primeros 100 días del TCH^{1, 5}.

3.2.4 Presentación clínica

La BO es una complicación de TCH alogénica que usualmente se presenta en los primeros 100 días posteriores al trasplante. Aunque existen reportes de BO de hasta 30 días seguidos del TCH, 80% de los casos se presenta entre los 6 y 12 meses post trasplante. En un reporte se objetivó la media en los intervalos de TCH para diagnóstico de BO fue de 431 días (rango 65-2,444 d) post trasplante. La presentación es generalmente insidiosa. En el 23% de los pacientes se describe un antecedente de síntomas respiratorios del tracto superior. Los principales síntomas asociados con la BO son tos húmeda (60-100%) y disnea (50-70%). Mareo y sinusitis son otros síntomas frecuentes. La fiebre es rara a menos que exista un proceso infeccioso concomitante. Aproximadamente el 20% de los pacientes son asintomáticos, el diagnóstico se sospecha en los exámenes de función pulmonar. En etapas avanzadas de la BO, los pacientes se encuentran físicamente limitados debido a una obstrucción severa de las vías aéreas y probablemente requirieran terapia con oxígeno. Algunos pacientes pudieran desarrollar bron-

quiectasias con infecciones recurrentes del tracto respiratorio y colonización de las vías aéreas como *Pseudomona*, *Estafilococo aureus* y en modo ocasional *Aspergillus.N*⁷.

El examen torácico puede ser completamente normal, de manera especial en etapas tempranas. La mayoría de pacientes con BO cuentan con signos y síntomas de EICH crónica, consistentes en cambios en la piel y síndrome SICA, con sequedad en boca y ojos. Datos proporcionados por la IBMTR en 6,275 p, todos exceptuando 5 contaron con manifestaciones de EICH⁷.

El curso clínico del BO es variable. La mayoría de los pacientes cuentan con AFO flujo obstructivo pulmonar de progresión lenta, con episodios de exacerbación aguda. En una minoría de pacientes, la obstrucción del flujo aéreo (AFO) progresa rápidamente y los pacientes desarrollan falla respiratoria dentro de algunos meses⁷.

3.2.4 Técnicas diagnósticas

Radiología e imagen. Las radiografías pueden tener hallazgos normales o mostrar hiperinflación. La TCAR puede demostrar nódulos centrilobulillares, atrapamiento de aire y en las enfermedad avanzada, bronquiectasias.

Broncoscopia. Muestra un rol limitado en el diagnóstico de BO posterior a TCH. El lavado bronquio-alveolar (BAL) es principalmente realizado en un proceso infeccioso en pacientes hospederos de TCH que han presentado síntomas sugestivos de BO. Esto es en el caso especial cuando existen opacidades en la radiografía de tórax o hiperdensidades en la TCAR, o en su caso en presencia de fiebre. Las principales infecciones pudieran ser consideradas en este cuadro, y en las cuales el lavado bronquioalveolar pudiera ser útil, existen cuando se observan opacificaciones en la radiografía de tórax sospechando infecciones como citomegalovirus, virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza o herpes. La broncoscopia también ha sido cotejada para evaluar el perfil bioquímico y celular en pacientes con BO posterior a TCH. Existen algunos estudios que han reportado la presencia de neutrófilos en este tipo de pacientes¹⁴.

La biopsia trans-bronquial cuenta con un rol limitado generalmente es no recomendada para el diagnóstico de BO seguida de TCH debido a que la enfermedad no es uniforme y periférica y la muestra es usualmente muy pequeña para mostrar patología bronquio-

lar. La teoría del autor es que la secuencia de eventos conduce a BO en estos pacientes y que la infiltración de la submucosa de las vías aéreas pequeñas es por la presencia de linfocitos. Estas células migran a través de la membrana basal del epitelio respiratorio conduciendo a la necrosis del epitelio condicionando áreas de ulceración. Los miofibroblastos crecen a través de estas áreas denodadas y se crean depósitos de colágeno estableciendo granulación intraluminal y cicatrización (**Figura 1**)¹⁴.

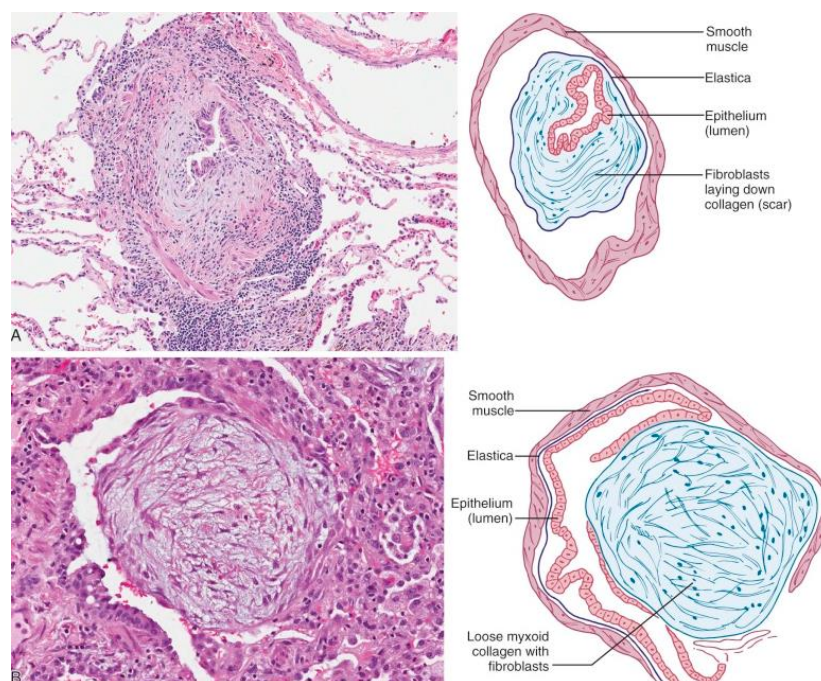


Figura 1. Patrones patológicos de la bronquiolitis obliterante. **A**, bronquiolitis constrictiva. La fibrosis intramural subepitelial circunferencial está presente. Esta fibrosis separa el epitelio normalmente aproximado y la elástica. Esta cicatrización resulta en constricción luminal y estrechamiento, a menudo con obstrucción completa irreversible. **B**, Bronquiolitis proliferante. Aunque el diámetro de la vía aérea permanece inalterado, el área funcional de la luz se reduce mediante un tapón polipoide intraluminal reodeado de tejido de granulación, que se extiende desde el subepitelio y que llena la luz de la vía aérea.

Pruebas de función pulmonar. La espirometría es el principal estudio utilizado para diagnosticar y seguir a los pacientes con BO que tuvieron TCH. La espirometría generalmente muestra evidencia de la obstrucción del flujo aéreo (AFO) con reducción en volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y FEV₁/ capacidad vital forzada (FVC). De cualquier modo no existe un consenso de criterios basados en la espiro-

metría para el diagnóstico de BO seguido de TCH. La mayoría definen a la AFO como un nuevo cuadro subido en FEV₁, con una tasa de FEV₁/FVC <0.7. Otros hallazgos consistentes con la BO incluyen ausencia de mejoría significativa en FEV₁ posterior al tratamiento broncodilatador, incremento del volumen residual y de la tasa de volumen residual/ capacidad pulmonar total e incremento en la resistencia de las vías aéreas. Las pruebas espirométricas de AFO son detectadas de manera común posterior a los primeros 100 días de TCH¹⁵.

3.2.6 Hallazgos por imagen de BO

En etapas tempranas de la BO, la radiografía es normal. La presencia de cambios parenquimatosos sugiere una infección o un proceso no relacionado. Cuando la BO llega a ser más avanzada, existen signos de hiperinsuflación en la radiografía y posteriormente cambios permanentes relacionados con bronquiectasias con engrosamiento bronquial y áreas de cicatrización. Neumotórax, neumomediastino y neumopericardio pudieran desarrollarse en casos avanzados siendo relacionados con morbilidad y mortalidad significativa⁷.

La tomografía de tórax de alta resolución (TCAR) es mucho más sensible en detectar signos de BO y es el procedimiento radiológico de elección en la evaluación de estos pacientes. Mientras el estudio pudiera estar normal en etapas tempranas de la BO, de manera frecuente se observan signos de hiperinsuflación con áreas de disminución en la atenuación. De cualquier modo, la mayoría de los signos frecuentemente asociados a la BO en pacientes con TCH son la presencia de atrapamiento aéreo durante la fase espiratoria del estudio. Estas imágenes muestran áreas de hipoatenuación que corresponden a vías aéreas obstruidas con áreas de vidrio deslustrado asociadas, esta apariencia en mosaico es altamente sugestiva de BO y cuenta con una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico entre el 74-91% y 67-94% respectivamente. Algunos estudios han demostrado que la presencia de atrapamiento de aire en fase espiratoria que precede a las pruebas de funcionamiento pulmonar, es criterio para BO. En un estudio de 11 pacientes con BO seguidos a TCH quienes se realizó estudio de tomografía, todos mostraron hallazgos anormales, y todos mostraron progresión de los hallazgos con

el tiempo. Los hallazgos mas comunes fueron la disminución en la atenuación pulmonar, principalmente en los lóbulos inferiores y atrapamiento aéreo en fase espiratoria, otras hallazgos comunes fueron la dilatación bronquial subsegmentaria, disminución de la vascularidad periférica y nódulos centrolobulillares, debido a secreciones en las vías aéreas distales o tapones en los bronquiolos terminales por tejido de granulación (**Figura 2**)⁸.

La técnica espiratoria en la tomografía es un método sensible en la detección de atrapamiento aéreo, el cual es definitivamente un signo de obstrucción de las vías aéreas. De acuerdo al glosario Fleischner: el atrapamiento aéreo es visto en TC al final de la espiración como áreas de parénquima pulmonar con menor atenuación y ausencia de reducción de volumen¹¹.

Aquí la bronquiolitis obliterante ha sido definida de manera histológica como el estrechamiento luminal concéntrico de los bronquiolos respiratorios y la inflamación peribronquiolar y fibrosis sin algún tejido de granulación o pólipos¹².

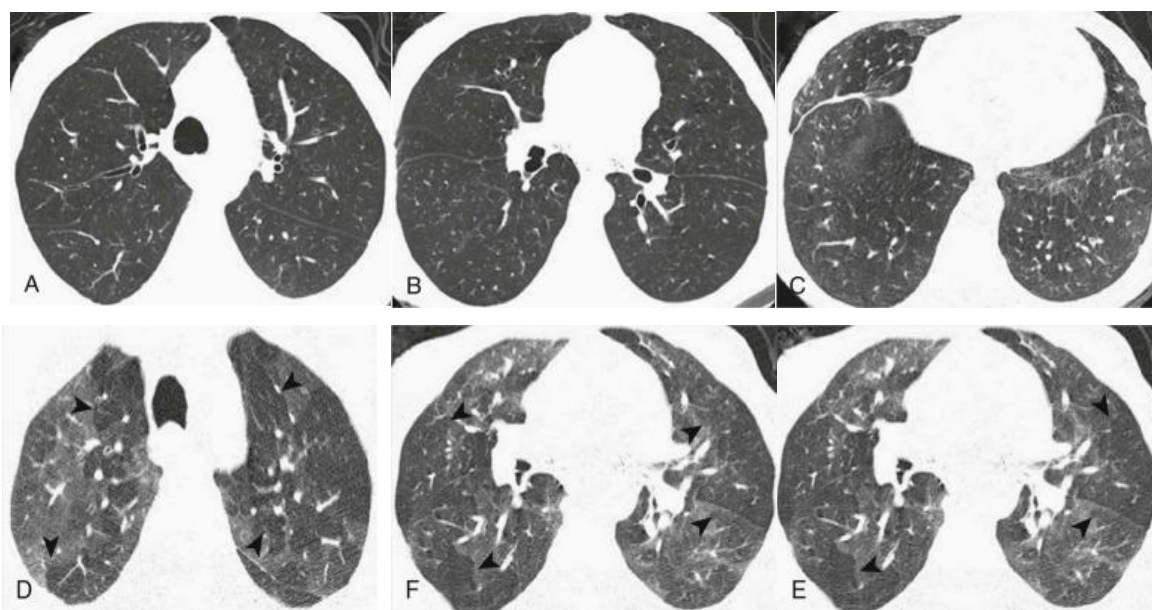


Figura 2. TCAR que revela el atrapamiento de aire durante la espiración. **A-C.** Imágenes de tórax en plano axial de los lobulos superior (A), medio (B) e inferior (C) obtenidos durante la inspiración en un receptor de trasplante pulmonar que muestran minima hipodensidad no homogénea. **D-F.** Imágenes de tórax en fase espiratoria realizadas a través de los lobulos superior (D), medio (E) e inferior (F) muestran áreas de mayor atenuación representadas por el colapso normal del pulmón durante la exhalación; las áreas de atenuación relativamente reducida (puntas de flecha) representan atrapamiento de aire debido a la bronquiolitis constrictiva como resultado del rechazo crónico.

3.2.7 Tratamiento y pronóstico

No existen ensayos controlados en el manejo de la BO. El tratamiento más certero es basado en pocos ensayos no contratos y opiniones de expertos. De cualquier manera, en general, el manejo de BO es similar al de EICH crónica fundamentado en dosis altas de esteroides y la restitución o aumento de terapia inmunosupresora¹⁷.

La BO seguida a TCH es una enfermedad progresiva que conduce en la mayoría de los pacientes a una AFO irreversible. Una terapia agresiva resulta en la mejoría de la función pulmonar en solo 8-20% de pacientes. La tasa de mortalidad en los pacientes con BO posterior a TCH varía entre el 14-100% con una media de 65%. Cohortes de pacientes con AFO posterior a TCH han mostrado una tasa de mortalidad atribuible del 9% en 3 años, 12% en 5 años y 18% en 10 años. Mientras que la asociación con EICH es de 22% en 3 años, 27% en 5 años y 40% en 10 años. La mayoría de pacientes con BO progresa con falla respiratoria y algunos pacientes desarrollan bronquiectasias con frecuentes exacerbaciones infecciones de etiología bacteriana. Pacientes con BO avanzada generalmente mueren por neumonía. Otros factores asociados con incremento en la mortalidad incluyen un rápido deterioro de la FEV₁ (>10% año), edad >60 años, EICH crónica progresiva, enfermedad de riesgo subyacente al trasplante e historia de infección viral¹⁸.

4. JUSTIFICACIÓN

En pacientes inmunocomprometidos con antecedente de trasplante de medula ósea, el daño a la vía aérea pequeña es de las consecuencias más graves; sin embargo, el diagnóstico temprano se dificulta ya que los hallazgos por tomografía computada de tórax de alta resolución en fase de inspiración generalmente no muestran alteraciones por lo cual es necesario la realización del estudio en fase espiratoria, en busca de manifestaciones tempranas para mejorar el pronóstico de estos pacientes previo a un tratamiento adecuado.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con diagnóstico de BO avanzada generalmente se asocia con un incremento en la mortalidad por un rápido deterioro de la FEV₁ (>10% por año), edad >60

años, EICH crónica progresiva, enfermedad subyacente al trasplante de riesgo e historia de infección de etiología viral. Actualmente en nuestro país no se cuenta con un reporte que documente la asociación existente entre la BO y el trasplante de médula ósea.

En base a lo descrito en el marco teórico se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Los pacientes inmunocomprometidos en tratamiento con trasplante de médula ósea y sospecha de bronquiolitis obliterante, se documentan manifestaciones en la tomografía computada de tórax de alta resolución en fase de espiración en comparación con los hallazgos observados en la tomografía en fase de inspiración?

6. HIPÓTESIS

La hipótesis propuesta es demostrar los hallazgos por tomografía de tórax en alta resolución en técnica de espiración versus inspiración en pacientes post trasplante de médula ósea.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general:

Evaluar las manifestaciones pulmonares en tomografía de tórax de alta resolución con técnica de espiración versus inspiración en pacientes inmunocomprometidos sometidos a trasplante de médula ósea en la UMAE de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda G." en el periodo comprendido de 01 Septiembre de 2016 a 01 de Julio de 2017.

7.2 Objetivos específicos:

- a. Registro de los datos clínicos y demográficos de los pacientes.
- b. Determinar lesiones pulmonares (atrapamiento aéreo, perfusión en mosaico, nódulos centrolobulillares, bronquiectasias) en técnica de inspiración y espiración.
- c. Determinar la relación (χ^2) encontrada entre los hallazgos reportados en tomografía de tórax en espiración e inspiración.

8. METODOLOGIA

8.1 Tipo de estudio: Prospectivo transversal de carácter analítico.

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico a través de estudios de tomografía computada de tórax de alta resolución (TCAR) en fase de inspiración y espiración

en pacientes en los que se haya realizado un trasplante de médula ósea y que requieran por criterio clínico una valoración pulmonar en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN SIGLO XXI.

8.2 Población de estudio

Pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, que cuenten con trasplante de médula ósea y que por criterio clínico requieran un estudio de imagen de tórax (TCAR) en el período comprendido de Septiembre de 2016 a Julio de 2017.

8.3 Criterios de selección

8.3.1 Criterios de inclusión:

- a. Pacientes adultos (mayores 18 años) derechohabientes de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- b. Pacientes que cuenten con trasplante de médula ósea y que requieran de un estudio de imagen de tórax por indicación clínica (TCAR) de septiembre de 2016 a julio de 2017.

8.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes que no cuenten con algún estudio de imagen completo o que no cuente con reporte con validación total en el sistema IMPAX.

8.3.3 Criterios de eliminación:

Pacientes que no acepten la participación en el presente estudio.

8.4 Universo de trabajo

Se incluyeron a todos los pacientes con antecedente de trasplante de medula ósea, que acudieron al servicio de Radiología e Imagen en el área de Tomografía computada del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XX durante el período de 2016-2017.

8.5 Descripción general del estudio

La técnica del estudio tomográfico se realizó en base al protocolo de TCAR el cual establece un grosor de corte de 1 mm, con intervalo de reconstrucción de 10 mm, en fase

helicoidal con fin de disminuir la dosis de radiación. La matriz de reconstrucción fue de 520. Los parámetros de análisis de ventana se documentaron en -700 : 1500. La técnica del estudio tomográfico consistió en dos fases; una fase en inspiración y una segunda fase en espiración para observar datos específicos de atrapamiento aéreo. Todas las fases de exploración se programaron con topograma, desde el opérculo torácico hasta 2 cm por debajo de los hemidiafragmas. Posteriormente se realizaron reconstrucciones en planos sagitales y coronales.

Los estudios se evaluaron por radiólogos expertos en el área con al menos 5 años de experiencia en el manejo de tomografía de tórax.

8.6 Procedimiento para la recolección de información

Para la obtención de la información se realizó una revisión sistemática de los estudios de TCAR en dos fases almacenados en el Sistema IMPAX de la institución, utilizando un formato de recolección de datos (Ver anexo 1). En este formato se registraron los datos y se incluyeron las variables estudiadas.

8.7 Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas que se utilizaron en base a la obtención de frecuencias, medianas y rangos intercuartiles. Se considera la chi² para comprar los resultados obtenidos entre fase inspiratoria y espiratoria. Se utilizará el paquete estadístico SSPS v20.

8.8 Operacionalización de variables

Las variables socio-demográficas que se registraron fueron: género y edad.

- a. **Género.** Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. *Cualitativa Ordinal.*
- b. **Edad.** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, se calcula en años. *Cuantitativa Continúa.*

Las variables clínicas fueron el tiempo posterior al trasplante de médula ósea, tipo de trasplante (autólogo, alogénico) y antecedente documentado de infección pulmonar.

a. Variables independientes

a. Tomografía computada de tórax de alta resolución con técnica en inspiración.

- *Definición conceptual:* Técnica tomográfica en la que se adquieren imágenes del parénquima pulmonar en alta resolución tras la inspiración máxima y sostenida del paciente.
- *Definición operacional:* Técnica tomográfica en la que se adquieren imágenes del parénquima pulmonar en alta resolución tras la inspiración máxima y sostenida del paciente.
- *Indicador de la variable:* Si o no.
- *Escala de medición:* Nominal, discreta, finita.

b. Tomografía computada de tórax de alta resolución con técnica en espiración.

- *Definición conceptual:* Técnica tomográfica en la que se adquieren imágenes del parénquima pulmonar en alta resolución tras la espiración máxima y sostenida del paciente.
- *Definición operacional:* Técnica tomográfica en la que se adquieren imágenes del parénquima pulmonar en alta resolución tras la espiración máxima y sostenida del paciente.
- *Indicador de la variable:* Si o no.
- *Escala de medición:* Nominal, discreta, finita.

b. Variables dependientes

a. Frecuencia de hallazgos positivos para bronquiolitis obliterante.

- *Definición conceptual:* Cambios tomográficos en el parénquima pulmonar y vía aérea pequeña que traducen patología.
- *Definición operacional:* zonas de atrapamiento aéreo, bronquiectasias, patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento intersticial, nódulos. La presencia de uno o más de estos hallazgos se considerará positiva para patología.
- *Indicador de la variable:* Si o no.

- *Escala de medición:* Nominal, discreta, finita.
 - b. Ausencia de hallazgos positivos para bronquiolitis obliterante.
- *Definición conceptual:* Imágenes tomográficas del parénquima pulmonar y vía aérea sin datos de patología.
- *Definición operacional:* Parénquima pulmonar con adecuada expansión y sin evidencia de zonas de atrapamiento aéreo, bronquiectasias, patrón en vidrio deslustrado, engrosamiento intersticial o nódulos en fase de espiración.
- *Indicador de la variable:* Si o no.
- *Escala de medición:* Nominal, discreta, finita.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo apego a las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos y los parámetros establecidos por la SSA para la investigación biomédica en la República Mexicana en 1982.

Garantizando los siguientes puntos:

- a. Este estudio tuvo autorización por el Comité Ético de investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XX quienes analizaron el proyecto de investigación y dieron su autorización si sigue los principios éticos.
- b. Se trató con información sin datos personales.
- c. La información obtenida no fue manipulada.
- d. Los resultados de esta investigación, se mantuvieron con exactitud.

10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

10.1 Recursos materiales

- 1.- Equipo de tomografía computada, Toshiba Aquilion 64 slides.
- 2.- Protocolo de adquisición de tomografía de tórax de alta resolución; definidos en el departamento de Imagenología de la UMAE de especialidades Bernardo Sepúlveda Siglo XXI.
 - a) Grosor de corte 1 mm, Intervalo de reconstrucción de 10 mm. FOV 320

b) Pitch 3.1 Matriz de reconstrucción 520. Adquisición en fase de inspiración y espiración.

3.- Sistema de archivo de imagen IMPAX

4.- Expediente clínico del paciente (resultado histopatológico).

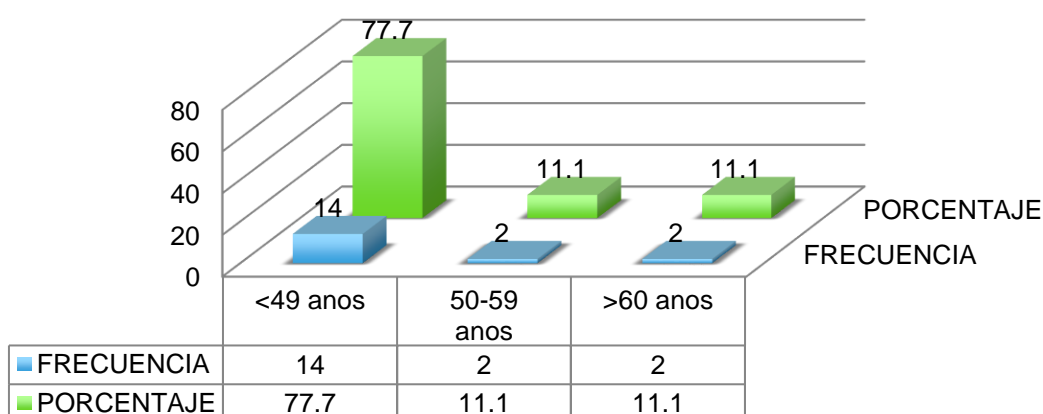
10.2 Recursos Humanos

- Servicio de Radiología.
 - a. Dr. Francisco J. Avelar Garnica. Jefe de servicio de Radiología.
 - b. Dr. Abril Maciel Fierro. Médico radiólogo, adscrito del área de tomografía computada.

11. RESULTADOS

Del período comprendido del 01 de septiembre del 2016 al 01 de julio del 2017, se analizaron 18 pacientes (100%) enviados al servicio de imagenología con diagnóstico de probable daño a la vía aérea pequeña y antecedente de trasplante de medula ósea; acorde a los criterios de inclusión se reportó una media de edad de 39.8 años, con DS 15.5 y un porcentaje de 77.7% para pacientes menores de 49 años (Gráfica 1), el género más prevalente fue el femenino en un porcentaje del 61.1% (11p) (Gráfica 2), el tiempo posterior a trasplante se objetivó con una media de 20 meses y una DS 9.8 meses (Gráfica 3), acorde a infecciones pulmonares previas, se documentó el 50 % (9p) con antecedente de infección pulmonar al igual que sin infección previa (Gráfica 4). De acuerdo al tipo de trasplante el autólogo representó el 94.4% (17p) (Gráfica 5).

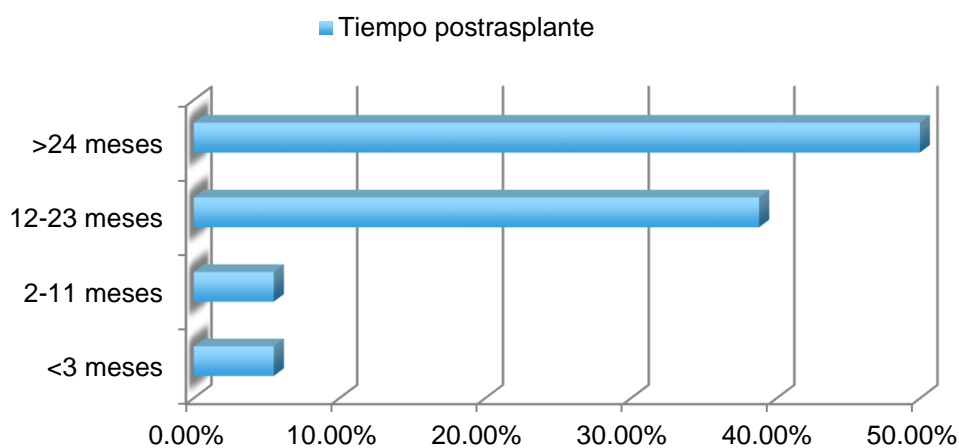
Gráfica 1. Distribución porcentual por edad de la población total estudiada



Gráfica 2. Distribución porcentual de género de la población total estudiada



Gráfica 3. Distribución porcentual del tiempo post-trasplante

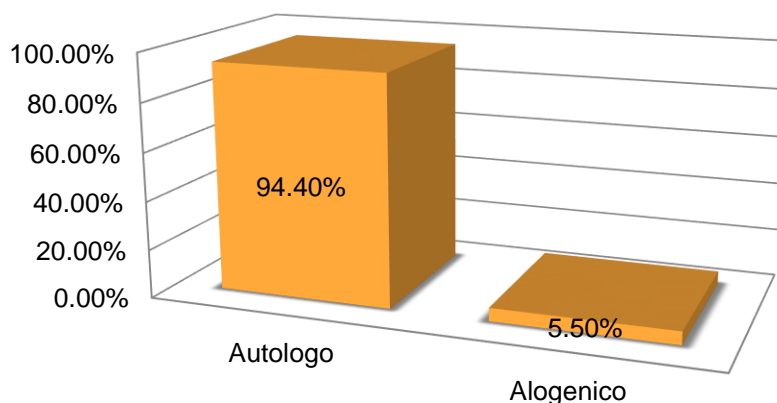


Tiempo postrasplante	<3 meses	2-11 meses	12-23 meses	>24 meses
Tiempo postrasplante	5.50%	5.50%	38.80%	50%

Gráfica 4. Distribución porcentual de infección pulmonar previa

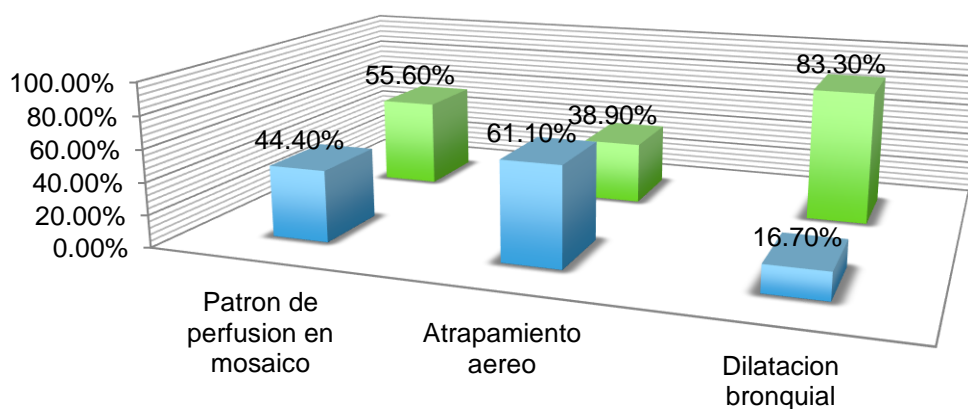


Gráfica 5. Distribución porcentual del tipo de trasplante de médula ósea



En la valoración de la TCAR en fase espiratoria se identificó un patrón de perfusión en mosaico en un 44.4% (8 p) y sin perfusión en un 55.6% (10p), la dilatación bronquial subsegmentaria fue de 16.7% (3p) y sin dilatación fue del 83.3% (15p); ninguno presentó nódulos centrilobulillares 100% (18p). El 61.1% (11p) presentaron atrapamiento aéreo y el 38.9% (7p) sin atrapamiento (Gráfica 6).

Gráfica 6. Distribución porcentual de las manifestaciones pulmonares en TCAR en fase espiratoria



	Patrón de perfusión en mosaico	Atrapamiento aéreo	Dilatación bronquial
Si	44.40%	61.10%	16.70%
No	55.60%	38.90%	83.30%

12. DISCUSIÓN

En el protocolo presentado, de manera similar a lo publicado por otros autores, se objetivó la utilidad de la tomografía de tórax de alta resolución en fases inspiratoria y espiratoria para identificar datos de lesión de pequeña vía aérea fundamentados principalmente por atrapamiento aéreo y patrón de perfusión en mosaico. Para ofrecer beneficio del estudio es necesario una buena calidad técnica, cooperación del paciente y la experiencia del médico radiólogo para la interpretación del mismo. En el presente estudio se hizo notar la dificultad que representa lo previamente referido ya que algunos de los estudios revisados no cumplieron con la calidad técnica requerida, un paciente no colaborador y por lo tanto no fueron incluidos en nuestro protocolo. Con los estudios realizados en pacientes con criterios de inclusión y con adecuada calidad técnica, se recopilaron datos de gran interés. Respecto al tiempo posterior al trasplante de médula ósea se reportó una media de 20 meses (608 días), lo que parcialmente concuerda con el tiempo de presentación promedio de la BO, respecto a lo documentado en el registro internacional de trasplante de médula ósea en pacientes con BO posterior a 24 meses en quienes recibieron TCH²; se reportó solamente un paciente con un tiempo menor a 3 meses del trasplante quien no presentó afección pulmonar en comparación a los demás pacientes en quienes se observaron principalmente en fase espiratoria, datos de lesión de vía aérea pequeña tales como atrapamiento aéreo en un mayor porcentaje (61.1%) respecto al patrón de perfusión en mosaico (44.4%) y en menor porcentaje la dilatación bronquial subsegmentaria (16.7%), sin identificar nodulos centrilobulillares en ninguno de los pacientes estudiados.

También evidenciamos que el porcentaje fue ecuánime respecto al antecedente de infección pulmonar, sin embargo cabe mencionar que nuestra estadística se basó principalmente en el expediente radiológico de nuestra institución, sin embargo se indagó acerca del tipo de trasplante de médula ósea, objetivando que la mayoría (94.4%) era de tipo autólogo, evidenciando solamente un paciente con trasplante de tipo alogénico, lo que concuerda con lo reportado con otros autores.

Finalmente, es necesario hacer algunas consideraciones con respecto a la utilidad de la TCAR: es necesario realizar el estudio en pacientes que colaboren con la realización del estudio, adquirir adecuadamente las imágenes en inspiración y espiración para visualizar los datos compatibles con daño de vía aérea pequeña. No hay que olvidar que el protocolo más útil es aquel que consta de las dos fases ya referidas. Resulta de gran utilidad realizar reconstrucciones multiplanares (coronales y sagitales) que permitan evaluar con mayor sensibilidad dichos datos.

13. CONCLUSIÓN

La bronquiolitis obliterante es un diagnóstico complejo ya que la presentación clínica y los elementos a evaluar por imagen son inespecíficos o nulos al inicio de la enfermedad lo que imposibilita al clínico el implementar un tratamiento adecuado.

Existen gran variedad de estudios propuestos para establecer el diagnóstico de BO. La biopsia pulmonar anteriormente se consideraba como el patrón de oro para el diagnóstico definitivo de la BO, sin embargo en la actualidad la tomografía computada de tórax en fases inspiratoria y espiratoria ha incrementado la capacidad para detectar el daño a la pequeñas vía aérea representada fundamentalmente por el atrapamiento aéreo y el patrón de perfusión en mosaico. El análisis cuidadoso del estudio proporciona en la mayoría de los casos información valiosa para el diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento de soporte para así disminuir el desarrollo de complicaciones como atelectasias y bronquiectasias.

14.2 Consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA", CMN SXXI

México, D.F. a _____ de _____ del 2016

Nombre del paciente: _____

Por medio del presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

TECNICA EN INSPIRACION Y ESPIRACION EN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TORAX DE ALTA RESOLUCION EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS POSTERIOR A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA PARA EL DIAGNOSTICO DE BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

El objetivo del estudio es evaluar la utilidad de la tomografía de tórax de alta resolución en dos fases (inspiración y espiración) en la bronquiolitis obliterante en el hospital de especialidades Dr. "BERNARDO SEPULVEDA" CMN SIGLO XXI.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la realización de una tomografía de tórax en inspiración y espiración.

Entiendo que conservo el derecho de negarme a participar en el estudio, sin que con ello afecte la atención médica que recibo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones y/o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a respetar mi decisión en caso de cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

 NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O FAMILIAR RESPONSABLE

 NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

 TESTIGO 1

 TESTIGO 2

15. BIBLIOGRAFÍA

1. King T, Bronchiolitis in adults, Uptodate, Jun 2017.
2. Singer J, Bronchiolitis and Other Intrathoracic Airway Disorders, Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2016; 897-911.
3. Beschorner WE, Saral R, Hutchins GM, Tutschka PJ, Santos GW. Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. *N Engl J Med* 1978; 299: 1030–1036.
4. Roca J, Granena A, Rodriguez-Roisin R, Alvarez P, Agusti-Vidal A, Rozman C. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. *Thorax* 1982; 37: 77–78.
5. Wyatt SE, Nunn P, Hous JM, et al. Airways obstruction associated with graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984; 39: 887–894.
6. Urbanski SJ, Kossakowska AE, Curtis J, et al. Idiopathic small airways pathology in patients with graft-versus- host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 965–971.
7. Clark JG, Schwartz DA, Flourney N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987; 107: 648–656.
8. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA, et al. Small- airways disease in recipients of allogeneic bone marrow transplants. An analysis of 11 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 327–340.
9. Holland HK, Wingard JR, Beschorner 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: 621–627
10. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow trans- plantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989; 111: 368–376.

11. Schwarzer 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: 1002–1008.
12. Payne L, Chan CK, Fyles G, et al. Cyclosporine as possible prophylaxis for obstructive airways disease after allo-geneic bone marrow transplantation. *Chest* 1993; 104: 493. 114–118.
13. Schultz KR, Green GJ, Wensley D, et al. Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 3212–3220.
14. Curtis DJ, Smale A, Thien F, Schwarzer AP, Szer J. Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 169–173.
15. Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex JF, Brune J, Cordier JF. Post-transplant obstructive lung disease (“bronchiolitis obliterans”): a clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 551–558.
16. Yokoi T, Hirabayashi N, Ito M, et al. Broncho-bronchiolitis obliterans as a complication of bone marrow transplantation: a clinicopathological study of eight autopsy cases. Nagoya BMT Group. *Virchows Arch* 1997; 431: 275–282.
17. Sánchez J, Torres A, Serrano J, et al. Long-term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 403–408.
18. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998; 100: 680–687.