

**Correspondencia a:**

Dra. Ana María López  
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba  
Naciones Unidas 346  
CP 5016 - Córdoba  
E-mail lopez\_amaría@yahoo.com.ar

# Complicaciones Respiratorias en Trasplante de Médula Ósea

## Nuestra Experiencia

**Autores** Ariel Eduardo Blua<sup>1</sup>, Tania Zoe Vallone<sup>1</sup>, Juan Pablo Casas<sup>1</sup>, José Pérez<sup>1</sup>, Ana María López<sup>1</sup>, Ana Lisa Basquiera<sup>2</sup>, Ana Gabriela Sturich<sup>2</sup>, Juan José García<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Servicios de Neumonología y <sup>2</sup>Hematología y Oncología  
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

### Resumen

Las complicaciones respiratorias (CR) en pacientes con trasplante de médula ósea (TMO) se presentan con una frecuencia del 40-60% y constituyen la principal causa de muerte. Presentamos el análisis retrospectivo de un grupo de 150 pacientes con TMO realizados en el Hospital Privado (Córdoba) entre 1999 y 2004, para determinar incidencia, tipo, presentación y factores de riesgo asociados a CR, frecuencia del diagnóstico etiológico, mortalidad específica e impacto sobre la mortalidad total de los trasplantados. La incidencia de CR en TMO fue del 27% (40/150), siendo más frecuentes las de causa infecciosa (77%-43/56 eventos). La presentación más común fue fiebre, tos, disnea e infiltrados pulmonares alveolo-intersticiales. El TMO de tipo alogénico fue la única variable significativa como factor de riesgo para la aparición de CR. ( $p = 0,012$ ). Sexo, edad, neutropenia, presentación precoz y espirometría anormal previa al trasplante no mostraron diferencias estadísticamente significativas. El diagnóstico etiológico se confirmó en 47%. La mortalidad del grupo con CR 43% (17/40) superó a la del grupo sin CR 18% (20/110) ( $p = 0,004$ ). El TMO alogénico ( $p = 0,017$ ), la neutropenia postrasplante ( $p = 0,019$ ) y la asistencia respiratoria mecánica invasiva (ARM) ( $p = 0,030$ ) fueron las variables más significativamente asociadas a mortalidad.

**Palabras clave** > Trasplante Médula Ósea, Complicaciones Respiratorias

### Abstract

#### Respiratory Complications in Bone Marrow Transplantation

Respiratory complications (RC) in patients with bone marrow transplantation (BMT) occur with a frequency from 40 to 60% and constitute the main cause of death. We retrospectively analyzed a group of 150 patients with BMT performed at Hospital Privado (Córdoba - Argentina), between 1999 and 2004, to determine incidence, type, presentation and risk associated factors to RC. Etiologic diagnosis, specific mortality and overall mortality were also determined. Incidence of RC was 27% (40/150), being more frequent those from infectious origin (77% ,43/56 events). More common presenting findings were fever, cough, dyspnea and alveolo-interstitial pulmonary infiltrates. Allogenic type BMT was the only significant factor associated to development of RC ( $p = 0,012$ ). Sex, age, early presentation, neutropenia and previous abnormal lung function test before transplant were not significantly associated. Specific etiologic diagnosis of RC was obtained in 47% of cases. Mortality rate of patients with RC 43% (17/40) widely surpassed mortality of uncomplicated patients 18% (20/110) ( $p=0,030$ ). Allogenic BMT ( $p = 0,017$ ), postranplant neutropenia ( $p = 0,019$ ) and invasive mechanical ventilation ( $p = 0,037$ ) were factors significantly associated to mortality.

**Key words** > Bone Marrow Transplantation, pulmonary complications

## Introducción

Las complicaciones respiratorias (CR) en los pacientes con trasplante de médula ósea (TMO) se producen con una frecuencia del 40 al 60 % y son causa de más del 90% de la mortalidad. Entre los factores que influyen en el desarrollo de las CR en estos pacientes se incluyen: infecciones previas, régimen de acondicionamiento pretrasplante, tipo de trasplante (autólogo vs alogénico), uso de profilaxis antibiótica y tiempo transcurrido post trasplante<sup>1, 2</sup>.

A diferencia de otros pacientes inmunosuprimidos, hay un curso predecible entre la inmunosupresión y la aparición de las CR, las que característicamente se producen en diferentes períodos de tiempo posteriores al TMO, considerándose como “precoz” a las aparecidas dentro de los primeros 100 días luego del trasplante, y como “tardías” a la que aparecen más allá de este tiempo<sup>2, 4</sup>.

El espectro de las CR (infecciosas y no infecciosas) ha sido influenciado significativamente por cambios en la técnica del trasplante, el uso de nuevos agentes quimioterápicos que contribuyen a la injuria pulmonar y con el tratamiento antibiótico profiláctico para las infecciones oportunistas. Este último ha reducido la incidencia de neumonitis por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (CMV), produciendo un incremento de las CR de etiología no infecciosas. No obstante las infecciones continúan siendo la causa más importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Las CR más severas evolucionan a insuficiencia respiratoria, cuyo pronóstico no ha mejorado sustancialmente en las dos últimas décadas. A pesar de los progresos en las técnicas diagnósticas y medidas terapéuticas no se ha logrado disminuir la mortalidad asociada a estas complicaciones. Solo el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las CR tienen un alto impacto en la evolución y pronóstico de los pacientes con TMO<sup>1-4</sup>. Si bien hay un sustancial progreso en prevenir el riesgo de las complicaciones infecciosas con la aplicación regular de regímenes profilácticos, sigue siendo un gran desafío el desarrollo de estrategias para estimular la tolerancia inmune, fundamentalmente en pacientes con TMO alogénico por ser los más expuestos<sup>2</sup>.

Presentamos nuestra experiencia en un grupo de 150 pacientes con TMO.

El análisis de esta casuística tiene como objetivos:

1. Determinar incidencia, tipo, forma de presentación y factores de riesgo asociados a la aparición de CR en pacientes con TMO.
2. Determinar la frecuencia del diagnóstico etiológico de las CR.
3. Evaluar mortalidad de las CR y el impacto de estas en la mortalidad total de los pacientes de TMO.

## Material y Métodos

Análisis retrospectivo de pacientes con TMO realizado en el Hospital Privado de la ciudad de Córdoba (Argentina), durante el periodo comprendido entre los años 1999 a 2004.

El diagnóstico de CR se realizó cuando el paciente presentaba síntomas tales como tos, disnea, expectoración, hemoptisis o dolor torácico, asociados a la presencia de nuevas alteraciones o progresión de las ya existentes en la radiografía o tomografía de tórax, con o sin compromiso del intercambio gaseoso. Este último fue determinado por la medición de gases arteriales o por la saturación de la hemoglobina (SaO<sub>2</sub>) por oximetría de pulso. Se consideró hipoxemia cuando la PaO<sub>2</sub> fue < 60 mmHg. o la SaO<sub>2</sub> fue < 90 %.

Se analizaron las historias clínicas de 150 pacientes, registrándose los siguientes datos: diagnóstico de la enfermedad de base, fecha de aparición de la CR en relación del TMO, régimen inmunosupresor de acondicionamiento, transfusión de productos de la sangre, manifestaciones clínicas, radiológicas y tomográficas, valores de laboratorio y saturación de la hemoglobina en el momento del diagnóstico de la CR, métodos diagnósticos utilizados, resultados obtenidos y evolución del episodio de CR. Se consideró como precoz o tardía a la CR aparecida antes o después de los 100 días del TMO. Se calificó como neutropenia a un número de neutrófilos menor a 1.000 /mm<sup>3</sup>.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de  $\chi^2$  (con factor de corrección de Yates) para dos variables y el test de tendencia lineal de Mantel-Haenszel para más de dos variables. Se utilizó el programa EpiDat 2. Se consideró con significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las características basales de los 150 pacientes evaluados se detallan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Características Basales de la Muestra (n 150)

Sexo:		
Masculino	55 %	(n 83)
Femenino	45 %	(n 67)
Edad:		
Pediátricos	24 %	(n 36)
Adultos	76 %	(n 114)
Tipo TMO:		
Autólogo	51 %	(n 76)
Alogénico Relacionado	42 %	(n 63)
Alogénico No Relacionado	7 %	(n 11)
Fuente:		
Médula Ósea	79 %	(n 119)
Cordón	2 %	(n 3)
Stem Cells Perifericas	15 %	(n 23)
Mixtos	4 %	(n 5)
Enf. de Base:		
Mieloma Múltiple	19 %	(n 28)
Leucemia Mieloide Aguda	13 %	(n 20)
Leucemia Linfoide Aguda	12 %	(n 18)
Leucemia Mieloide Crónica	11 %	(n 16)
Linfoma No Hodgkin	10 %	(n 15)
Linfoma Hodgkin	9 %	(n 13)
Aplasia Medular	8 %	(n 11)
Sarcoma Ewing	3 %	(n 5)
Sd. Mielodisplásico	3 %	(n 5)
Ca. Mama	2 %	(n 4)
Neuroblastoma	1 %	(n 2)
Carcinoma Embrionario Testicular	1 %	(n 2)
Retrasplante	2 %	(n 3)
Otras *	6 %	(n 9)
Espiro pre-TMO		
Normal	69 %	(n 61)
Patológica	31 %	(n 27)
Mortalidad		
General	25 %	(n 37)

\* Se incluyen: Enf. De Hurler, Ependimoma anaplásico, teratoma y germinoma pineal, Rechazo tardío TMO, Tumor cel. Germinales, LA bifenotípica, Linfoma linfoblástico, Linfoma anaplásico, Amiloidosis primaria.

Las CR se presentaron en el 27% (n = 40) de la población estudiada, con un total de 56 eventos (tabla 2). La presentación de las CR fue precoz en el 52% (n = 29) de los pacientes, con un tiempo de comienzo de  $38,9 \pm 16,3$  días post-trasplante; y tardía en el 48% (n = 27) con un inicio a los  $353,0 \pm 113,1$  días.

Las CR de causa infecciosa se presentaron el 77% (43/56 eventos) y las no infecciosas en el 23% (13/56 eventos) (tabla 3). En nuestra casuística, *Pseudomonas aeruginosa* fue la más implicada, con

**Tabla 2.** Características de las CR en pacientes con TMO (n 40 con 56 eventos)

Incidencia		
General	27 %	(n 40)
1 evento	77 %	(n 31)
2 eventos	13 %	(n 5)
≥ 3 eventos	10 %	(n 4)
Comienzo		
Precoz*	52 %	(n 29)
Tardío	48 %	(n 27)
Clínica		
Fiebre**	75 %	(n 42)
Tos	59 %	(n 33)
Disnea	57 %	(n 32)
Expectoración	39 %	(n 22)
Hemoptisis	12 %	(n 7)
Dolor Torácico	11 %	(n 6)
Laboratorio		
Hipoxemia***	36 %	(n 20)
Neutropenia****	32 %	(n 13)
Radiología		
Bilateral	38 %	(n 21)
Unilateral	62 %	(n 35)
Derecho	69 %	(n 24)
Izquierdo	31 %	(n 11)
Consolidación	11 %	(n 6)
Infiltr. Intersticio-alveolar	68 %	(n 38)
Infiltr. Nodulillar	16 %	(n 9)
Derrame Pleural	11 %	(n 6)
Atelectasias	5 %	(n 3)
Nódulo	2 %	(n 1)
Masa	4 %	(n 2)
Tipo		
Infecciosas	77 %	(n 43)
No Infecciosas	23 %	(n 13)
Diagnóstico Confirmado		
Total	48 %	(n 27)
Hemocultivos	37 %	(n 10)
Broncofibroscopia	41 %	(n 11)
Angiografía Pulmonar	7 %	(n 2)
Cultivo de Esputo	4 %	(n 1)
Otros	11 %	(n 3)
Mortalidad	43 %	(n 17)

\* Precoz: durante los primeros 100 días post-TMO, \*\* Fiebre: temperatura  $\geq 38$  °C, \*\*\* Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o SaO<sub>2</sub> < 90%, \*\*\*\* Neutropenia: < 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

un 23% de hemocultivos positivos, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp*, con un 15% para cada uno respectivamente. El 38% de los pacientes (n = 15) requi-

**Tabla 3.** Etiología de las Complicaciones Respiratorias

Infecciosas 77% (n 43)		No infecciosas 23% (n 13)	
Bacterianas	37 % (n 16)	Insuf. Respiratoria/SDRA*	30 % (n 4)
CMV	14 % (n 6)	Hemorragia Pulmonar	23 % (n 3)
P. Jirovecii	5 % (n 2)	GVH Pulmonar**	15 % (n 2)
Micóticas	9 % (n 4)	TEPA*** masivo	8 % (n 1)
Sin germen pero con respuesta ATB +	35 % (n 15)	Neumotórax	8 % (n 1)
		TRALI****	8 % (n 1)
		Hipertensión Pulmonar	8 % (n 1)

\*SDRA: Síndrome de Distres Respiratorio Agudo, \*\*GVH pulmonar: Enfermedad pulmonar injerto contra huésped, \*\*\*TEPA: Tromboembolismo pulmonar agudo, \*\*\*\*TRALI: Injuria pulmonar aguda por reacción transfusional.

rió soporte ventilatorio: invasivo (ARM) en el 60% (9/15), y no invasivo (VNI) en el 40% (6/15).

La mortalidad total de los pacientes trasplantados fue del 25% (37/150), correspondiendo el 43% (17/40) al grupo con CR y el 18% (20/110) al grupo sin CR, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,004$ ). Las causas más frecuentes de mortalidad fueron: sepsis 64% ( $n = 11$ ), síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) / insuficiencia respiratoria 18% ( $n = 3$ ), hemorragia pulmonar 6% ( $n = 1$ ), tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA) masivo 6% ( $n = 1$ ), enfermedad pulmonar injerto contra huésped (GVH pulmonar) 6% ( $n = 1$ ). La mortalidad de los pacientes con asistencia ventilatoria fue del 67% ( $n = 10$ ) y se evidenció una diferencia significativa entre la mortalidad con ARM 89% (8/9) vs. con VNI 33% (2/6) ( $p = 0,030$ ). La duración de los eventos de CR fue de  $10,5 \pm 8,5$  días.

En relación a la incidencia de las CR en los pacientes con TMO (tabla 4) el análisis de las distintas variables evidenció que la que mayor impacto tuvo como factor de riesgo para la aparición de éstas fue el tipo de trasplante: alogénico 36% vs. autólogo 17% ( $p = 0,012$ ); sin una diferencia significativa entre los alogénicos relacionados y no relacionados (35% vs. 45% respectivamente) ( $p = 0,741$ ). Las pruebas funcionales respiratorias anormales previas al TMO, el sexo, la edad y la presencia de neutropenia, no mostraron diferencias estadísticamente significativas como factores de riesgo de CR.

Las variables que mayor impacto tuvieron sobre la mortalidad de las CR (tabla 5), fueron: 1) Tipo de Trasplante: la mayor mortalidad se asoció al TMO de tipo alogénico (56%) vs. el autólogo (15%) ( $p = 0,017$ ). A pesar que la mayor mortali-

dad fue evidenciada en el grupo de los alogénicos no relacionados (80%) vs. los alogénicos relacionados (50%), esto no tuvo significancia estadística ( $p = 0,231$ ); 2) Neutropenia: los pacientes neutropénicos tuvieron una mortalidad del 69% contra el 19% de los no neutropénicos ( $p = 0,019$ ); 3) El requerimiento de ARM (89%) vs. la VNI (33%) ( $p = 0,030$ ). Las otras variables evaluadas no demostraron diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

Es indudable que el TMO se ha convertido en una importante y vital opción terapéutica para pacientes con un amplio espectro de desórdenes hematológicos, genéticos y tumores sólidos<sup>5,6</sup>. A pesar de que los avances en las técnicas del trasplante, el manejo inmunosupresor, la profilaxis y el tratamiento antibiótico de las enfermedades infecciosas, han posibilitado la supervivencia a largo plazo de los receptores del trasplante, estos están expuestos a desarrollar un sinnúmero de complicaciones graves y potencialmente fatales<sup>2</sup>. El compromiso pulmonar (infeccioso o no infeccioso) es una de las principales complicaciones en los pacientes con TMO y según la literatura, pueden ocurrir hasta en el 60% de los trasplantados<sup>1-4</sup>. La discrepancia con la menor incidencia de CR en nuestra serie, que es de sólo el 27%, puede atribuirse a:

- 1) Un reducido número de pacientes con TMO alogénico no relacionado que requieren un régimen inmunosupresor más potente, lo que predispone a CR, fundamentalmente infecciosas.
- 2) Baja prevalencia en nuestro medio de flora microbiana multiresistente, lo que optimiza el tratamiento de las infecciones.

**Tabla 4.** Riesgo de CR en pacientes con TMO

Variable	n (%)	OR*	IC 95%**	Valor de p
<b>Autólogo Vs. Alogénico</b>	<b>13 (17%) Vs. 27 (36%)</b>	<b>0.35</b>	<b>0.15 a 0.81</b>	<b>0.012</b>
Alog. Relac. Vs. No Relac.	22 (35%) Vs. 5 (45%)	0.64	0.14 a 2.79	0.741
Pediátricos Vs. Adultos	8 (22%) Vs. 32 (28%)	0.73	0.27 a 1,90	0.634
Hombres Vs. Mujeres	17 (20%) Vs. 23 (34%)	0.49	0.22 a 1.09	0.085
Espiro Normal Vs. Espiro Patolog.	10 (16%) Vs. 9 (33%)	0.39	0.12 a 1.26	0.133
Neutropénia Vs. No Neutrop.	13 (28%) Vs. 27 (26 %)	1.12	0.47 a 2.61	0.925

\*Odds Ratio, \*\*Intervalo de Confianza del 95%

**Tabla 5.** Riesgo de Mortalidad por CR en pacientes con TMO

Variables	n (%)	OR	IC 95%	Valor de p
<b>TMO con CR Vs. TMO sin CR</b>	<b>17 (43%) Vs. 20 (18%)</b>	<b>3.32</b>	<b>1.40 a 7.92</b>	<b>0.0044</b>
<b>Autólogo Vs. Alogénico</b>	<b>2 (15%) Vs. 15 (56%)</b>	<b>0.14</b>	<b>0.01 a 0.92</b>	<b>0.0174</b>
Alog. Relac. Vs. No Relac.	11 (50%) Vs. 4 (80%)	0.25	0.02 a 2.61	0.2317
Pediátricos Vs. Adultos	5 (63%) Vs. 12 (38%)	2.77	0.45 a 18.46	0.2064
Hombres Vs. Mujeres	8 (47%) Vs. 9 (39%)	1.38	0.32 a 5.96	0.6205
Espiro Normal Vs. Espiro Patolog.	2 (20%) Vs. 4 (44%)	0.31	0.02 a 3.36	0.2652
<b>Neutropénia Vs. No Neutrop.</b>	<b>9 (69%) Vs. 8 (19%)</b>	<b>5.34</b>	<b>1.04 a 29.54</b>	<b>0.0191</b>
<b>ARM Vs. VNI</b>	<b>8 (89%) Vs. 2 (33%)</b>	<b>16.00</b>	<b>0.84 a 8.46</b>	<b>0.0307</b>

\*Odds Ratio, \*\*Intervalo de Confianza del 95%

Varios estudios han sugerido que las pruebas de función pulmonar pretrasplante anormales son un factor de riesgo para el desarrollo de CR<sup>7-11</sup> y de mortalidad por éstas<sup>12</sup>. En este trabajo no se observó una correlación estadísticamente significativa entre esta alteración y el incremento de CR o de mortalidad asociada a las mismas.

Las CR de tipo infeccioso suelen ser más comunes en pacientes con trasplante alogénico, debido a que son los que requieren la administración de fármacos inmunosupresores luego del TMO; mientras que las CR no infecciosas tienen una incidencia similar para todos los trasplantados (autólogos o alogénicos)<sup>13,14</sup>. En nuestra serie de pacientes, las CR de tipo infeccioso fueron las más frecuentes (77%), siendo las de origen bacteriano (37%) las más comunes. La neumonía sigue siendo la principal causa de muerte en los trasplantados y puede ocurrir tanto en forma precoz como tardía, pero su mayor incidencia se produce en los períodos de profunda neutropenia. Los cuadros bacterianos producidos por *P. aeruginosa* y *Klebsiella*

*pneumoniae* predominan en la etapa precoz, mientras que las infecciones por *S. pneumoniae* son generalmente tardías<sup>15</sup>. Los TMO alogénicos tienen mayor riesgo de desarrollar neumonitis por CMV en la etapa precoz y en ausencia de profilaxis, su incidencia es de 20 a 35% vs. 1 a 6% en pacientes con TMO autólogo<sup>16-18</sup>.

La incidencia de las complicaciones no infecciosas, ha crecido notablemente en relación a la disminución de las complicaciones infecciosas, como consecuencia de la indicación de tratamiento profiláctico efectivo<sup>19</sup>. El edema pulmonar es la causa más común de CR precoz no infecciosa. La administración de grandes volúmenes de fluido endovenoso en el transcurso de la quimioterapia, asociado a edema pulmonar no cardiogénico producido por toxicidad pulmonar inducida por drogas, sepsis, por transfusión de productos de la sangre o GVH agudo, constituyen la génesis de éstas CR<sup>20</sup>. Por todos estos motivos la insuficiencia respiratoria luego del TMO es una frecuente y ominosa complicación. En nuestros pacientes, sólo el 23% pre-

sentó CR de tipo no infecciosa, correspondiendo el 30% de las mismas a SDRA.

Hay múltiples revisiones que demuestran elevada mortalidad en pacientes con TMO e insuficiencia respiratoria con necesidad de ARM<sup>21-27</sup>. Una de ellas, con 1400 pacientes del *Fred Hutchinson Cancer Research Center* publicada por Crawford y Petersen, mostró que el 23% de los pacientes requirieron ARM y que de éstos sólo sobrevivió el 4%<sup>21</sup>. También está documentado que la mortalidad de los pacientes que reciben soporte ventilatorio no invasivo fue considerablemente menor<sup>28</sup>. Estos datos concuerdan con lo observado en nuestros pacientes, en los que la insuficiencia respiratoria y el SDRA, se asociaron a una elevada mortalidad cuando el paciente requirió de ARM (89%).

Como resultado del análisis de nuestra casuística podemos concluir que la incidencia de las CR en TMO fue del 27%, siendo más frecuentes las de causa infecciosa (77%), confirmándose su etiología en el 48%. La mortalidad fue mayor en los pacientes con TMO y CR. El TMO de tipo alogénico fue el único factor de riesgo significativo para la aparición de CR y este, junto a la neutropenia post-trasplante y la necesidad de ARM, fueron las variables significativamente asociadas a mortalidad.

## Bibliografía

- Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Berger CD. *Pulmonary Complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment*. Clin Chest Med 2004; 25: 189-201.
- Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. *Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 22-48.
- Jochelson M, Tarbell NJ, Freedman AS, Rabinew SM et al. *Acute and chronic pulmonary complications following autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma*. Bone Marrow Transplant.1990; 6: 329-31.
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. *Pulmonary complications of bone marrow transplantation*. Chest 1996; 109: 1066-1077.
- Jantuen E, Myllykangas - Luosujarvi R. *Stem cell transplantation for treatment of severe autoimmune disease: current status and future perspectives*. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 351-356.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*. Blood 1998; 91: 756-763.
- Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. *Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests*. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 359-365.
- Carlson K, Backlund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B. *Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 1994; 14: 805-811.
- Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, et al. *Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 208-214.
- Horak DA, Schmidt GM, Zaia JA, Niland JC, Ahn C, Forman SJ. *Pretransplant pulmonary function predicts cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia following bone marrow transplantation*. Chest 1992; 102: 1484-1490.
- Crawford SW, Fisher L. *Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation*. Chest 1992; 101: 1257-1264.
- Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg HJ. *Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 690-695.
- Matulis M, High KP. *Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and its influence on respiratory infections*. Semin Respir Infect 2002; 17: 130-139.
- Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. *Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation*. Transplantation 1997; 63: 1079-1086.
- Lossos IS, Breuer R, Or R, et al. *Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation: a five-year prospective study*. Transplantation 1995; 60: 672-678.
- Boeckh M. *Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy*. Transpl Infect Dis 1999; 1: 165-178.
- Konoplev S, Champlin RE, Giralt S, et al. *Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients*. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 877-881.
- Machado CM, Duley FL, Boas LS, *CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy*. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 413-417.
- Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. *Idiopathic pneumonia syndrome: hanging spectrum of lung injury after marrow transplantation*. Transplantation 1997; 63: 1079-1086.
- Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. *Bronchiolitis Obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplantation 2001; 28: 425-434.
- Crawford SW, Petersen FB. *Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy*. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 510-514.
- Paz HL, Crilley P, Weinar M, Brodsky I. *Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation*. Chest 1993; 104: 527-531.
- Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. *Survival of adult bone marrow Transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use*. Bone Marrow Transplant 1993; 12: 501-507.
- Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, et al. *Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation*. Crit Care Med 2000; 28: 1014-1017.

25. Rubenfeld GD, Crawford SW. *Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guideline*. Ann Intern Med 1996; 125: 625-633.
26. Shorr AF, Moores LK, Edenfield WJ, Christie RJ, Fitzpatrick TM. *Mechanical ventilation in hematopoietic stem cell transplantation: can we effectively predict outcomes?* Chest 1999; 116: 1012-1018.
27. Khassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. *Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Chest 2002; 121: 185-188.
28. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. *Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory Failure*. N Engl J Med 2001; 344: 481-487.