

Complicaciones pulmonares del trasplante hematopoyético: Algoritmo diagnóstico y claves radiológicas guiadas por la cronología postrasplante.

Adolfo Manuel Delgado Brito¹, Daniel Alfonso Zambrano Andrade¹, Oihana Peña
Orcoyen¹, Carlos Delgado Solano¹, Jesús Pueyo Villoslada¹, Loreto García Del
Barrio¹, Gorka Bastarrika Alemañ¹, Ana Ezponda Casajús¹
Clínica Universidad de Navarra¹, Pamplona



Clínica
Universidad
de Navarra

Objetivo Docente

- Revisar las **principales complicaciones pulmonares** tras el **trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**, destacando el papel de la tomografía computarizada (TC) para su caracterización.
- Proponer un **algoritmo diagnóstico** que integre la cronología postrasplante y el estado inmunitario del paciente para optimizar el manejo de estos pacientes.

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) supone el tratamiento curativo de múltiples patologías tanto malignas como benignas. Su objetivo es restaurar el sistema inmune del paciente. Las células del donante se pueden obtener desde médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical.

Tipos de TPH

Autólogo

- Donante y receptor son el mismo paciente.
- **No presentan enfermedad de injerto contra huésped (EICH)**, por tanto, no necesitan terapia inmunosupresora tan profunda → **menor riesgo de complicaciones infecciosas**.
- Menor efecto de injerto contra tumor.

Alogénico

- Las células se obtienen de un donante genéticamente distinto (HLA compatible).
- Necesidad de terapia inmunosupresora más potente → **Mayor riesgo de EICH y complicaciones infecciosas**.
- Mayor efecto de injerto contra tumor.

Singénico

- El receptor recibe las células donantes de un individuo genéticamente idéntico (gemelo).
- Se comporta como un **trasplante autólogo**.

Régimen de acondicionamiento

- Antes del trasplante, los pacientes reciben una **terapia de acondicionamiento o mieloablativa**.
 - Consiste en altas dosis de quimioterapia +/- radiación corporal total.
 - El objetivo es ablacionar la médula ósea del receptor con el objetivo de:
 - Erradicar células malignas en caso de malignidad
 - Prevenir el rechazo del injerto (en casos de trasplante alogénico)
-

Complicaciones pulmonares del TPH

- **40-60% de los pacientes post-TPH** desarrollan complicaciones pulmonares.
- La **insuficiencia respiratoria** es la causa más frecuente de enfermedad terminal y la **neumonía es la primera causa infecciosa de muerte** después del TPH.
- Las complicaciones pulmonares pueden dividirse en infecciosas y no infecciosas.
- Conocer el tipo de trasplante, el estado inmune del paciente y la cronología post-trasplante es fundamental a la hora de valorar las complicaciones relacionadas con el mismo.
- Del mismo modo, debido a la falta de necesidad de inmunosupresión para prevenir la EICH en los trasplantes autólogos, estos presentan menos riesgo de complicaciones infecciosas.

Es **fundamental diferenciar entre etiología infecciosa vs no infecciosa** porque su tratamiento es completamente distinto.

Dado que en las fases precoces el lavado broncoalveolar o la biopsia pulmonar pueden estar contraindicados por trombocitopenia o inestabilidad clínica, las pruebas de imagen desempeñan un papel clave en el diagnóstico inicial.

Factores de riesgo para desarrollar complicaciones pulmonares

Relacionados con el trasplante

- Falta de compatibilidad HLA
- Recaída de la enfermedad de base o
- Trasplante alogénico (mayor riesgo infeccioso que TPH autólogo)

Relacionados con el receptor

- Edad > 21 años
- Enfermedad maligna en fase activa
- Alteraciones de función respiratoria pre-trasplante*
- Aumento de niveles de citoquinas pre-trasplante (TGF- β , TGF- α , GM-CSF)
- Enfermedad renal
- EICH y tipo de profilaxis (inmunosupresión)

**Reducción de la capacidad de difusión (DLCO), aumento del gradiente alveolo-arterial de O₂, patrón restrictivo u obstructivo pulmonar.*

Cronología post-TPH

El periodo post-TPH sigue un patrón temporal relativamente predecible en el que van apareciendo las distintas complicaciones. Clásicamente se distinguen 3 fases.

- **Fase neutropénica o de pre-injerto (0-30 días):** inmunosupresión profunda con riesgo de **infecciones bacterianas y fúngicas**, aunque predominan las **complicaciones no infecciosas** relacionadas con la toxicidad del acondicionamiento.
- **Fase post-trasplante precoz (30–100 días):** alteración persistente de la inmunidad celular y humoral. Disminuye la neutropenia, pero aumentan las **infecciones virales** (especialmente **CMV**) y *Pneumocystis jirovecii*.
- **Fase post-trasplante tardía (>100 días):** recuperación inmunitaria variable según el tipo de trasplante. Predominan las complicaciones no infecciosas, especialmente la **EICH crónica** aunque pueden persistir infecciones oportunistas.

Cronología post-TPH

	Neutropénica / Pre-injerto (0-30 días)	Post-injerto precoz (30-100 días)	Post-injerto tardía (más de 100 días)
Defecto sistema inmune del receptor	Neutropenia	Inmunidad celular	Inmunidad humoral y celular EICH crónica
Complicaciones no infecciosas	Edema pulmonar agudo Hemorragia alveolar difusa Síndrome del injerto TRALI	EICH aguda	EICH crónica (COP y BO) Neumonitis aguda por radiación
Complicaciones infecciosas	- Infecciones bacterianas (Gram + y Gram -) - Aspergillus	Pneumocystis CMV	- Bacterias oportunistas - Virus

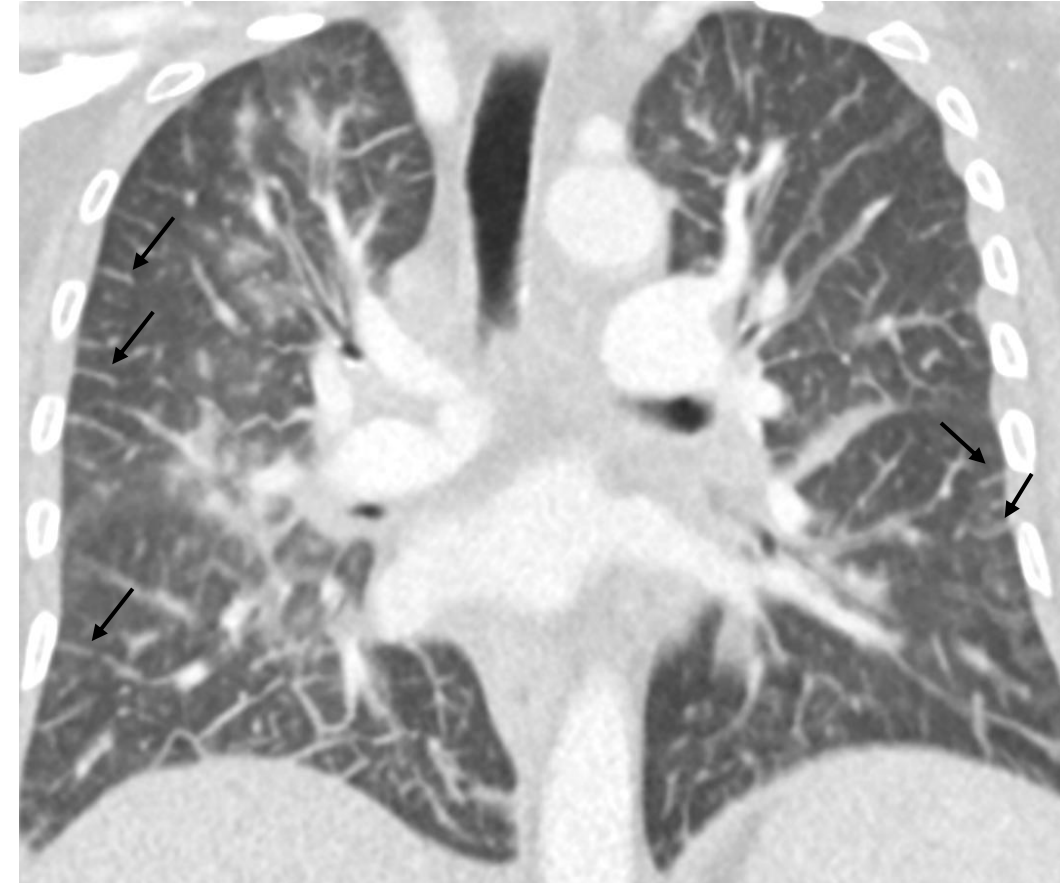
Complicaciones no infecciosas

Fase neutropénica o de pre-injerto

• Edema pulmonar agudo (EAP)

- **Complicación no infecciosa más frecuente.**
- Etiología **multifactorial** (edema cardiogénico vs no cardiogénico).
- Hallazgos en TC : engrosamiento septal, derrame pleural, opacidades seudonodulares bilaterales, cardiomegalia...

Figura 1. Imagen coronal de TC torácico en ventana pulmonar. **Engrosamiento de septos interlobulillares y líneas B de Kerley** (flechas), en relación con edema intersticial agudo.



Complicaciones no infecciosas

Fase neutropénica o de pre-injerto

• Hemorragia alveolar difusa (HAD)

- Menos frecuente que EAP, pero asocia mayor mortalidad.
- **Secundario a toxicidad pulmonar +/- infección pulmonar subyacente.**
- Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado y engrosamiento de septos (**patrón en empedrado o "crazy paving"**)
- Ausencia de derrame pleural y cardiomegalia.
- La presencia de hemoptisis apoya el diagnóstico, que se confirma por lavado broncoalveolar.

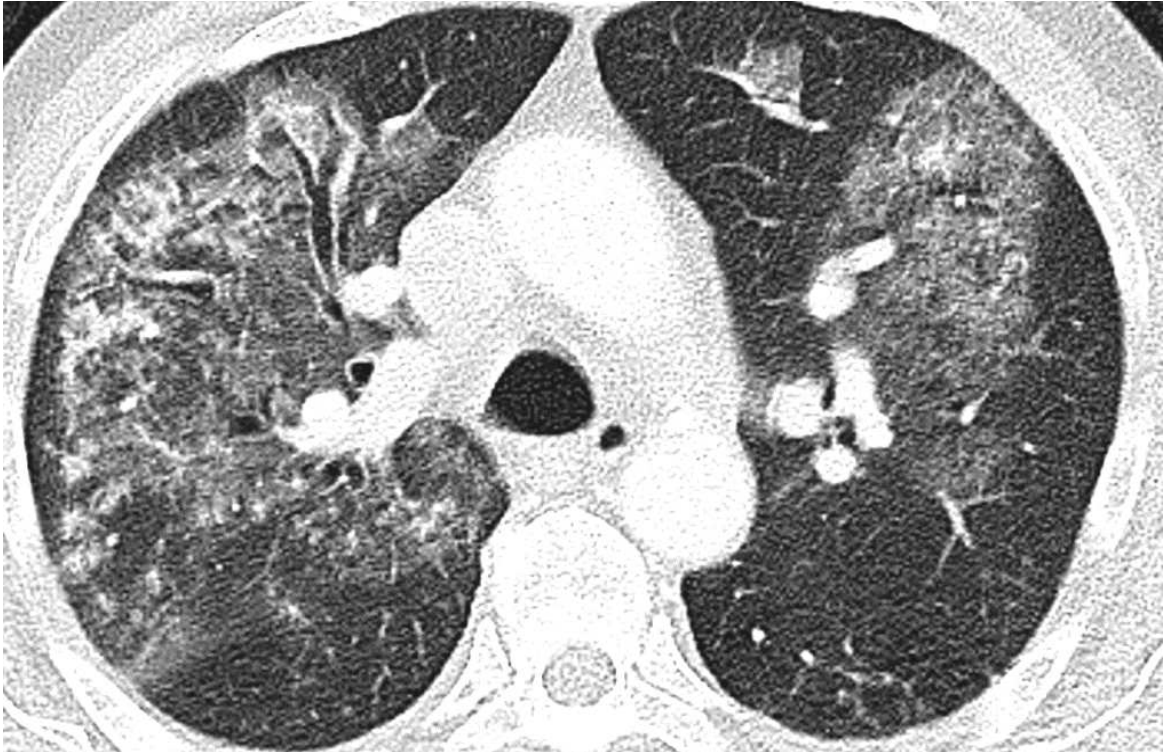


Figura 2. Imagen axial de TC torácica en ventana pulmonar. **Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado** junto con discreto engrosamiento de septos interlobulillares. El paciente presentaba **hemoptisis** y el lavado broncoalveolar confirmó el diagnóstico de **hemorragia alveolar difusa**.



Figura 3. Imagen axial de TC torácica en ventana pulmonar. Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado con leve engrosamiento de los septos interlobulillares (**patrón de "crazy-paving"**) (flechas). El lavado broncoalveolar confirmó el diagnóstico de hemorragia alveolar.

Complicaciones no infecciosas

Fase neutropénica o de pre-injerto

• Síndrome del injerto

- Secundario a **liberación de citoquinas** que provocan aumento de la permeabilidad vascular.
- Clínicamente los pacientes presentan fiebre, **rash cutáneo** y edema agudo pulmonar no cardiogénico.
- **Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado** / consolidaciones de distribución central. Puede haber derrame pleural.
- Al ser un edema no cardiogénico no suele haber cardiomegalia.

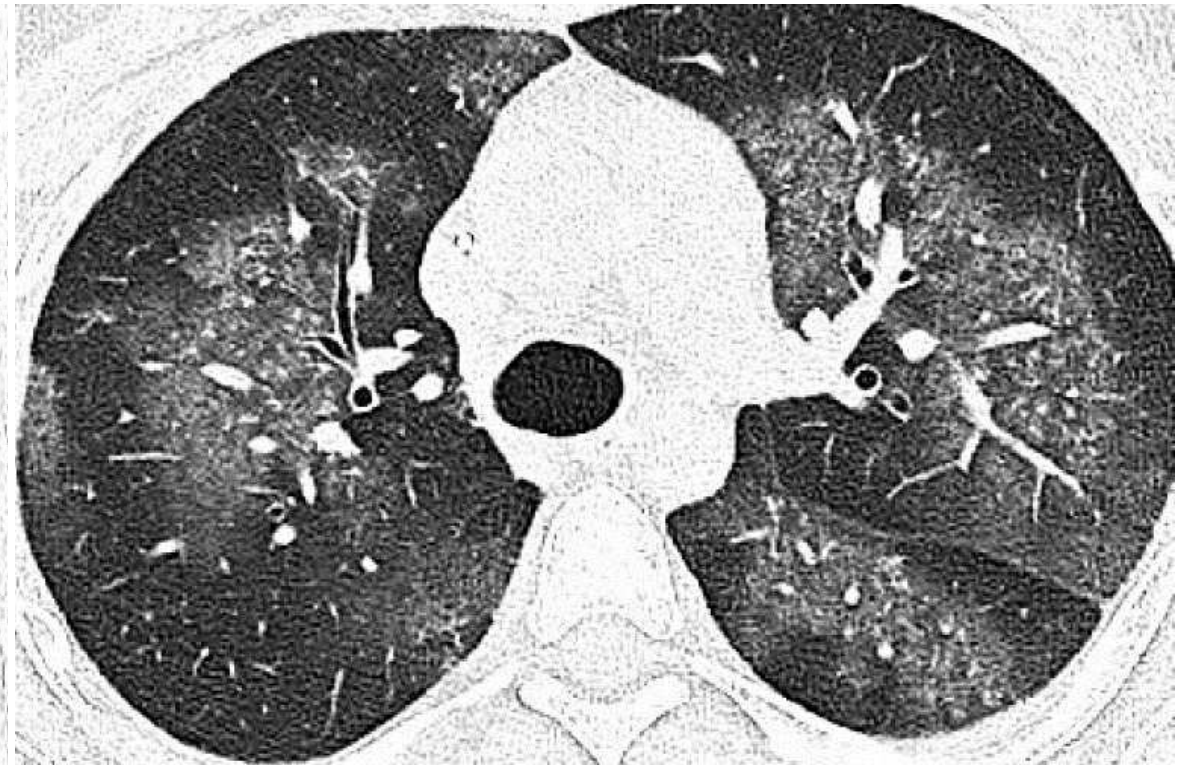
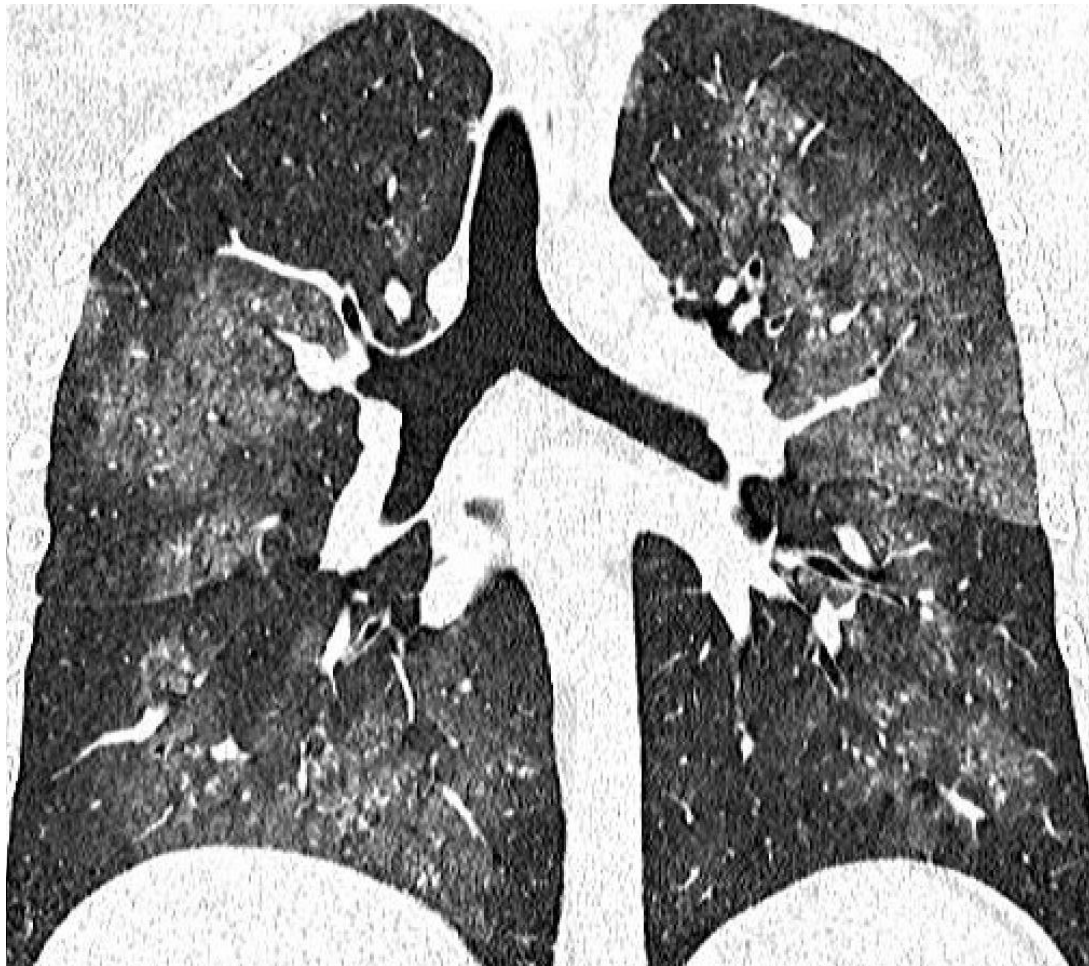


Figura. 5. Paciente en el día +17 post-TPH. Cortes axial y coronal de TC torácico en ventana pulmonar que muestran **opacidades bilaterales en vidrio deslustrado** con distribución central, simétrica y peribroncovascular. El paciente también presentó **exantema cutáneo** generalizado. Hallazgos compatibles con **síndrome del injerto**.

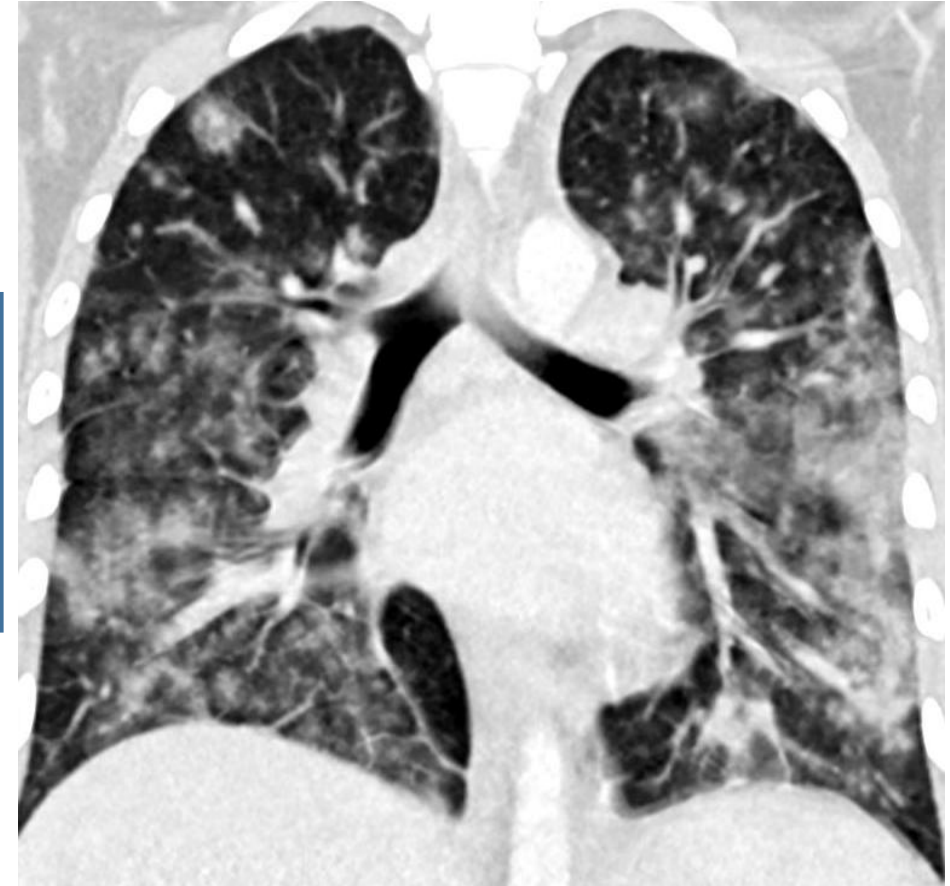
Complicaciones no infecciosas

Fase neutropénica o de pre-injerto

- **Daño pulmonar agudo asociada a transfusión (TRALI)**

- Edema pulmonar no cardiogénico que ocurre normalmente horas después de transfusiones (hasta 72h).
- Es necesario descartar otras causas de opacidades pulmonares.
- El pronóstico es bueno, con resolución de las opacidades con tratamiento conservador.

Figura 6. Varón de 21 años en fase de pre-injerto que presenta disnea aguda y desaturación de oxígeno, con **historia de transfusiones previas**. Corte coronal de Tc torácico en ventana de pulmón que muestra **infiltrados pulmonares bilaterales alodonoros** sin cardiomegalia, hallazgos compatibles con **lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)**.



Complicaciones no infecciosas

Fase post-trasplante precoz

EICH pulmonar aguda

- La EICH aguda se caracteriza por afectación gastrointestinal, cutánea y hepática.
- La **afectación pulmonar**, a diferencia de la EICH crónica **es rara**. De haberla, se manifiesta simulando un EAP o infección.

Trombosis citolítica pulmonar

- Trombosis intravascular mediada por mecanismos inmunitarios.
- Más frecuente en **población pediátrica y TPH alogénico**.
- A menudo considerada una manifestación de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda.
- Múltiples nódulos bilaterales y opacidades periféricas compatibles con infartos pulmonares.

Complicaciones no infecciosas

Fase post-trasplante tardía

- **EICH pulmonar crónica:**

- La enfermedad de injerto contra huésped crónica supone la complicación más frecuente y relevante a largo plazo en los pacientes post-TPH.
- Se trata de una complicación exclusiva de pacientes con **trasplante alogénico** y se produce como resultado de una **interacción entre los linfocitos T del donante contra los tejidos nativos del receptor**.
- A diferencia de la forma la EICH aguda, la EICH crónica suele afectar frecuentemente al pulmón y se manifiesta de dos formas: Neumonía organizativa criptogénica (NOC) y Bronquiolitis obliterante (BO).

Complicaciones no infecciosas

Fase post-trasplante tardía

- EICH pulmonar crónica
 - **Neumonía organizada criptogénica (NOC)**

- Etiología desconocida.
- Proceso inflamatorio en el que se produce tejido de granulación dentro de bronquiolos y alvéolos.
- Consolidaciones parcheadas bilaterales con distribución subpleural o peribronquial.
- Opacidades en vidrio deslustrado o consolidación.
- **“Signo del halo invertido”**.
- Suele presentar **buena respuesta al tratamiento con corticoides**.

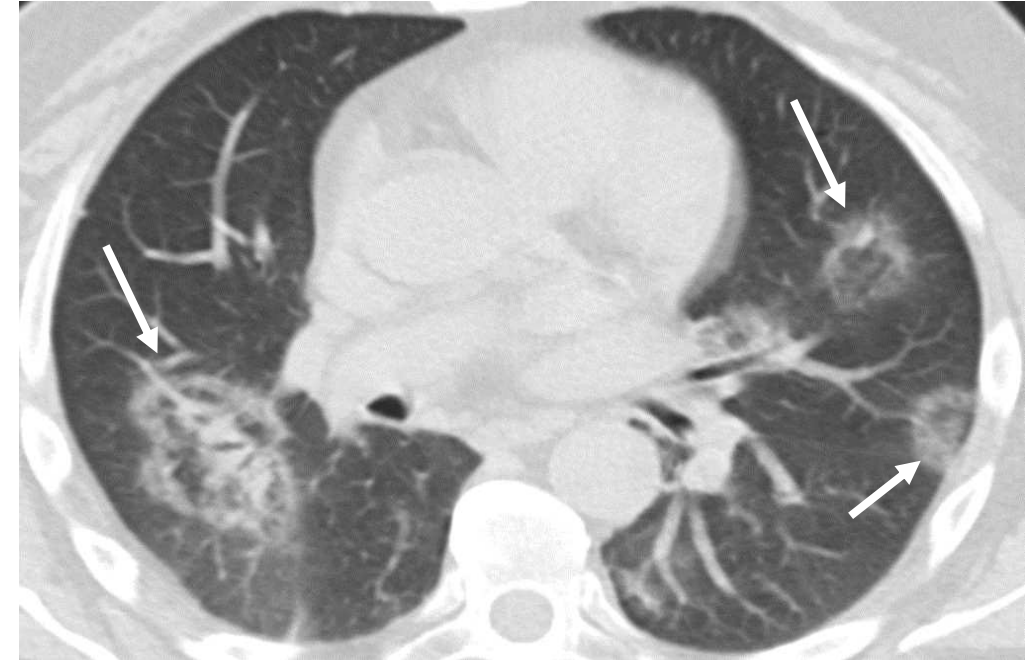


Figura 7. Imagen axial de TC torácica en ventana pulmonar. Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado con distribución ligeramente periférica, que presentan un anillo periférico de mayor consolidación (**“signo del halo invertido”**) (flechas). Hallazgos compatibles con **neumonía organizativa** en el contexto de enfermedad injerto contra huésped.

Complicaciones no infecciosas

Fase post-trasplante tardía

- EICH pulmonar crónica → 2 formas:
 - Bronquiolitis obliterante (BO)
 - Proceso fibroproliferativo que provoca obstrucción irreversible de la vía aérea pequeña por inflamación y fibrosis concéntrica de los bronquiolos.
 - **6–12 meses tras el TPH.**
 - Patrón de **perfusión en mosaico**, atrapamiento aéreo en imágenes en espiración y bronquiectasias en fases avanzadas.

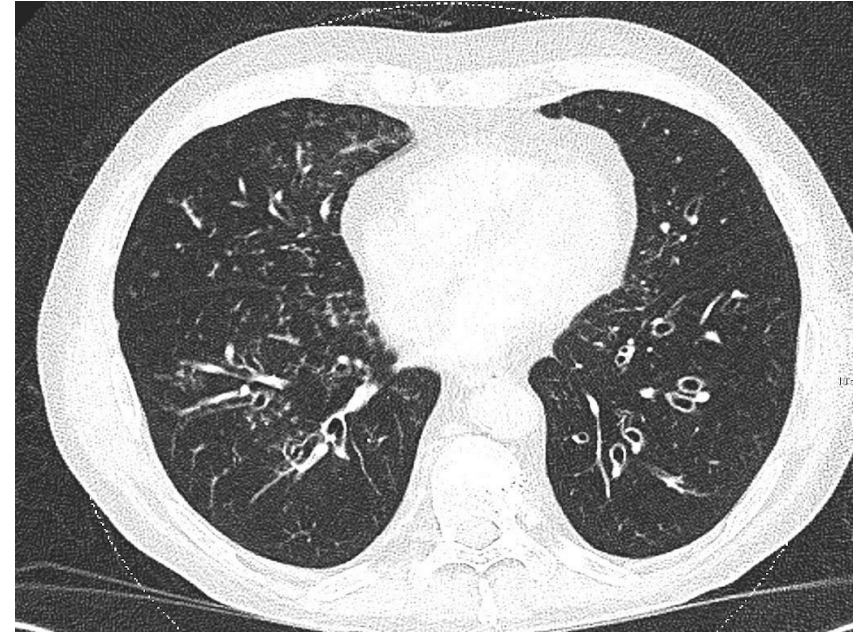


Figura 8. TC torácico de paciente post-TPH. Engrosamiento de paredes bronquiales e imágenes nodulillares en relación con bronquiolitis obliterante en contexto de EICH crónica.

Complicaciones no infecciosas

Fase post-trasplante tardía

- Neumonitis r dica aguda
 - Pacientes que han recibido radioterapia previa por linfoma mediastínicos antes del TPH.
 - Opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones simétricas en regiones paramediast nicas.
 - Entre 6 semanas y 6 meses tras la exposición a radiación.
 - La irradiación corporal total utilizada en los régimenes de acondicionamiento generalmente no produce estas alteraciones.

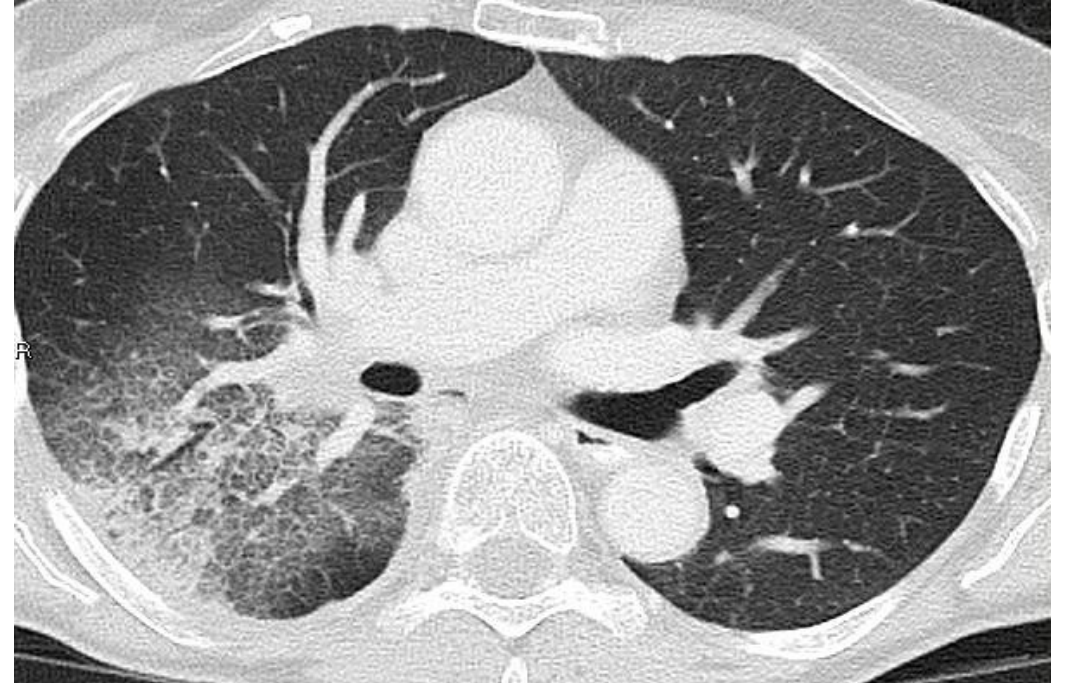


Figura 9. Opacidades en vidrio deslustrado asociadas a engrosamiento de septos interlobulillares (**patrón de "crazy-paving"**) en un paciente que previamente recibí radioterapia por linfoma mediastínico.

Complicaciones infecciosas

Infecciones bacterianas

- Más frecuentes en la **fase neutropénica y fase precoz post-TPH**
- Después de los 100 días, el riesgo sigue siendo elevado en pacientes con EICH crónica en tratamiento inmunosupresor.
- Consolidación lobar o segmentaria.
- Opacidades en vidrio deslustrado.
- Nódulos centrolobulillares (patrón de bronconeumonía).
- Abscesos o cavitación, más frecuente en bacterias gramnegativas y *Staphylococcus aureus*.



Figura 10. Imagen coronal de TC torácica en ventana pulmonar. Opacidades en vidrio deslustrado en lóbulo superior izquierdo y lingula, con un área cavitada en su porción más craneal, compatible con patrón de **neumonía atípica**. El análisis microbiológico confirmó infección por *Pseudomonas*.



Figura 11. Imagen axial de TC torácica en ventana pulmonar. Consolidación lobar en el lóbulo inferior izquierdo con broncograma aéreo, hallazgos compatibles con **neumonía bacteriana típica**.

Complicaciones infecciosas

Infecciones fúngicas

Predomina durante la fase de neutropenia inicial y en pacientes con inmunosupresión asociada a EICH.
Aspergillus spp. es el principal patógeno.

- **Aspergilosis angioinvasiva**

- Más frecuente en receptores de TPH alogénico, debido a mayor grado de inmunosupresión.
- Nódulos periféricos.
- **“Signo del halo”** (atenuación en vidrio deslustrado alrededor del nódulo).

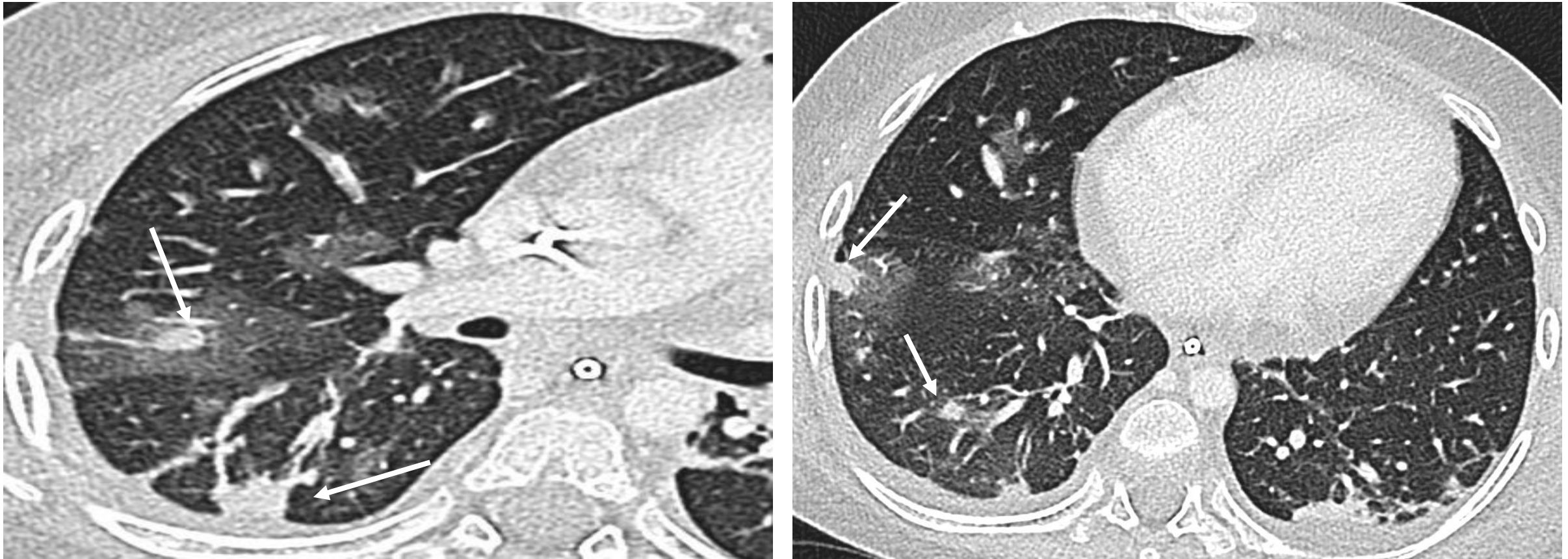


Figura 12. Imágenes axiales de TC torácica en ventana pulmonar. Nódulos pulmonares bilaterales rodeados de opacidades periféricas en vidrio deslustrado (**“signo del halo”**) (flechas). El lavado broncoalveolar confirmó infección por *Aspergillus*.

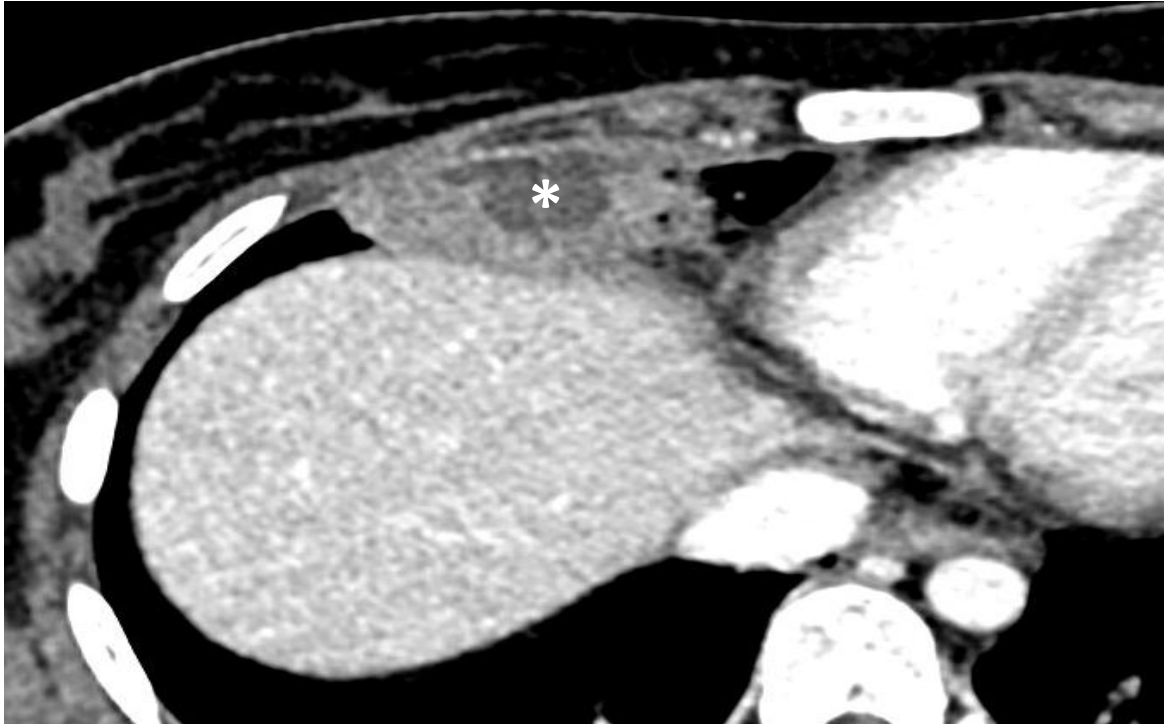


Figura 13. Imagen axial de TC torácica en ventana de partes blandas. Consolidación pulmonar en receso costofrénico derecho, con un área central hipodensa (asterisco), compatible con contenido necrótico en el contexto de infección por **Aspergilosis angioinvasiva necrotizante**.

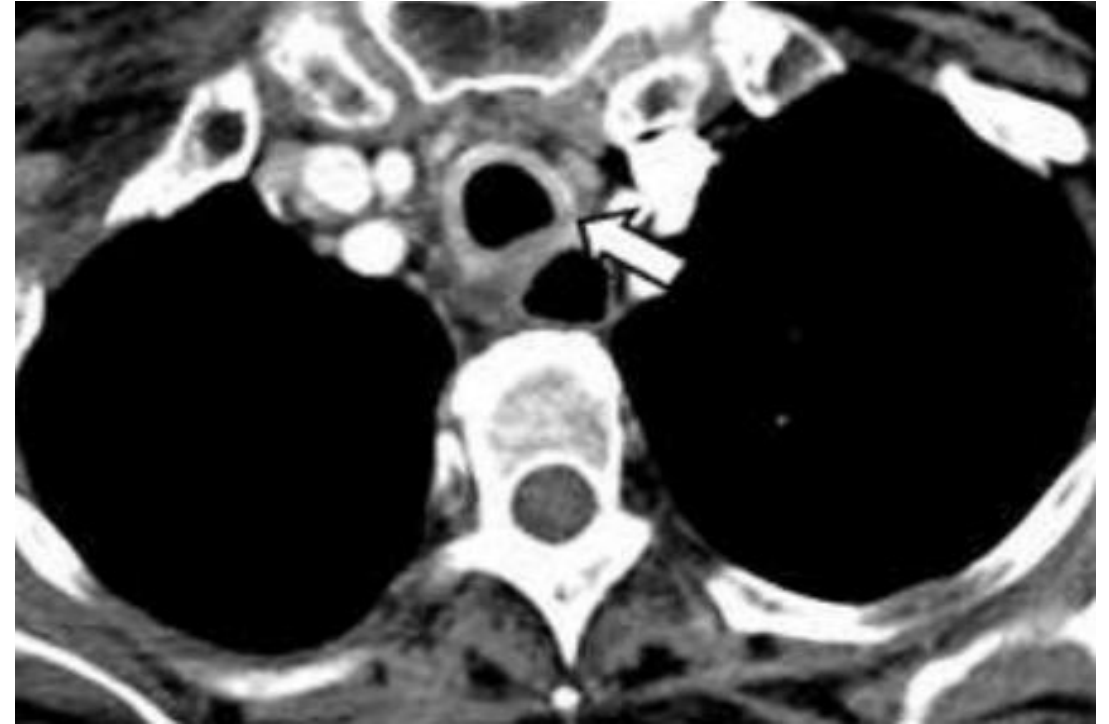


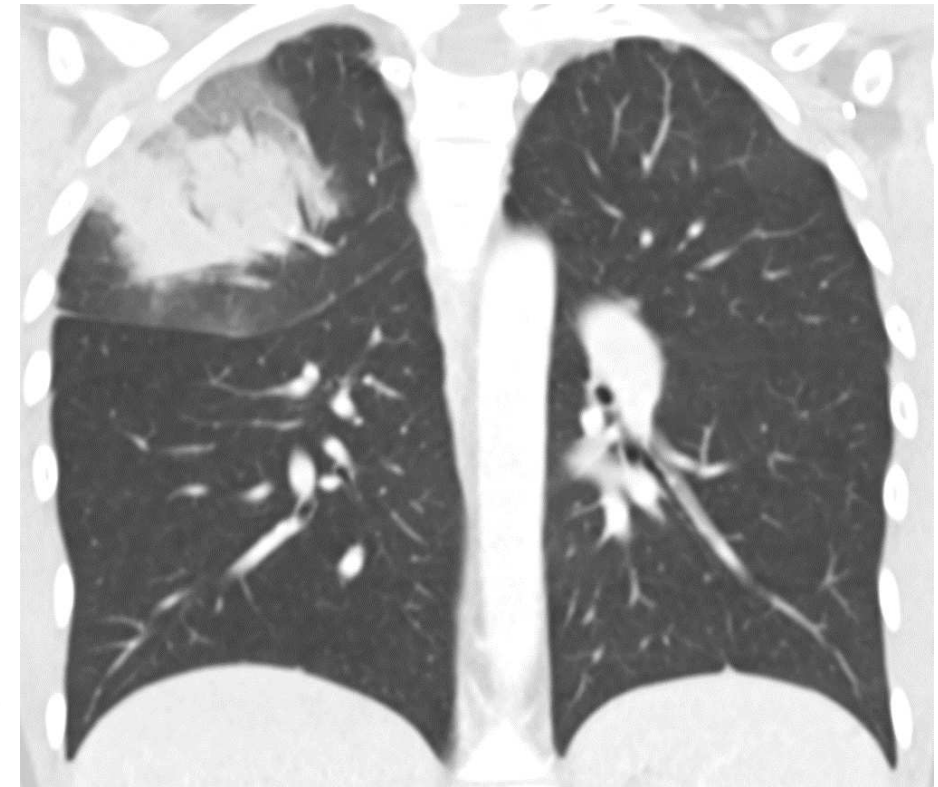
Figura 14. Imagen axial de TC torácica en ventana de partes blandas en un paciente neutropénico. Engrosamiento concéntrico de la pared traqueal (flecha), hallazgo compatible con **Traqueobronquitis aguda**. El lavado broncoalveolar demostró afectación por *Aspergillus*.

Complicaciones infecciosas

Infecciones fúngicas

- La infección por *Cándida* spp es menos frecuente
- Suele presentar hallazgos radiológicos inespecíficos.
- Múltiples nódulos pulmonares, a menudo con halo periférico, pudiendo simular una aspergilosis.
- También puede manifestarse como consolidación lobar.

Figura 15. Corte coronal de TC torácico en ventana pulmonar. Consolidación seudonodular en lóbulo superior derecho, asociada a opacidades periféricas en vidrio deslustrado circundantes (“signo del halo”). El cultivo del lavado broncoalveolar confirmó infección por ***Candida***.



Complicaciones infecciosas

Infección por *Pneumocystis Jirovecii*

- Su incidencia ha disminuido gracias a la profilaxis, aunque sigue siendo más elevada en la EICH crónica.
- Opacidades difusas o perihiliares en vidrio deslustrado.
- Predominio en lóbulos superiores.
- Posibles quistes subpleurales o neumotórax asociado.

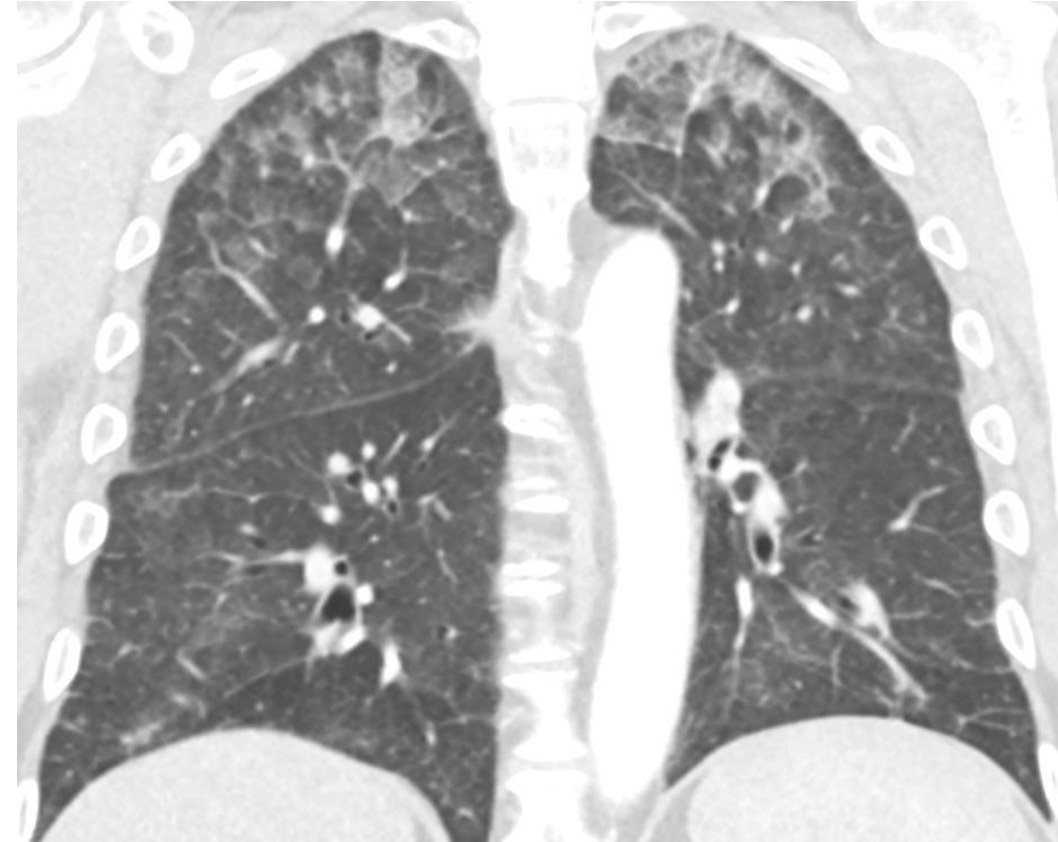


Figura 16. Imagen coronal de TC torácica en ventana pulmonar. Afectación predominante en vidrio deslustrado de distribución bilateral y ligero predominio biapical, compatible con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Complicaciones infecciosas

Infección por Cytomegalovirus

- Resultado de reactivación viral en receptores o donantes seropositivos.
- **Más frecuente después del día +30 post-TPH.**
- **Asociado a EICH y a inmunosupresión prolongada.**
- Opacidades difusas en **vidrio deslustrado**.
- Nódulos mal definidos.
- Consolidaciones parcheadas.
- Patrón ocasional en árbol en brote (“tree-in-bud”).



Figura 17. Imagen coronal de TC torácica en ventana pulmonar. Opacidades bilaterales en vidrio deslustrado. El lavado broncoalveolar confirmó **infección por citomegalovirus (CMV)**.

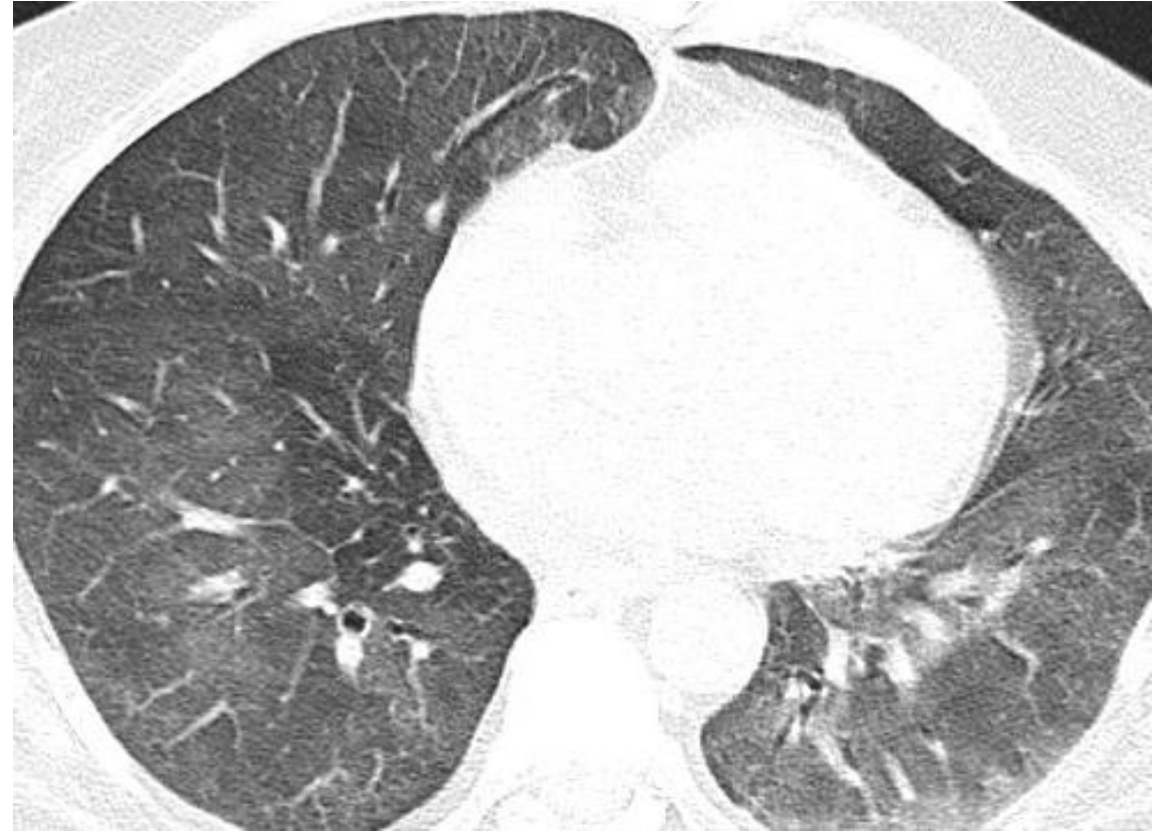


Figura 18. Corte axial de TC torácica en ventana pulmonar con opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, hallazgos compatibles con infección por citomegalovirus (CMV) en otro paciente.

Complicaciones infecciosas

Infección por virus

- Infecciones víricas
 - Virus respiratorios comunes (VRS, Influenza, Parainfluenza, Adenovirus)
 - Herpes Simplex virus y Varicela Zoster
- Hallazgos en imagen: opacidades en vidrio deslustrado, engrosamiento peribronquial, nódulos centrolobulillares, patrón de árbol en brote.
- VHS y VVZ: múltiples nódulos o consolidaciones, VVZ puede presentar el signo del halo y, en algunos casos pueden quedar calcificaciones residuales.

Conclusiones

- Las complicaciones pulmonares tras el TPH son altamente prevalentes y siguen una cronología determinada por el grado de inmunosupresión y la toxicidad del régimen de acondicionamiento.
- La TCAR constituye la herramienta diagnóstica fundamental, ya que permite diferenciar procesos infecciosos de no infecciosos y orientar el manejo clínico.
- El reconocimiento de patrones radiológicos característicos —como las **opacidades en vidrio deslustrado en fases precoces**, la **perfusión en mosaico en la bronquiolitis obliterante** o el **signo del halo en la aspergilosis invasiva**— es clave para un diagnóstico preciso y precoz, contribuyendo a mejorar el pronóstico y la evolución del paciente.

Bibliografía

1. Peña E, Souza CA, Escuissato DL, et al. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: Practical approach to imaging diagnosis. Radiographics. 2014;34:663–683.
 2. Cavallazzi R, Folz RJ. Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Respiratory Medicine. 2012:912–9.
 3. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. Radiographics. 2005 Mar-Apr;25(2):305-17; discussion 318.
 4. Choi MH, Jung JI, Chung WD, Kim YJ, Lee SE, Han DH, Ahn MI, Park SH. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. Radiographics. 2014 Oct;34(6):1755-68.
 5. Franquet T, Müller NL, Lee KS, Giménez A, Flint JD. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. AJR Am J Roentgenol. 2005 Feb;184(2):629-37.
-