



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA
HUÉSPED AGUDO DIAGNOSTICADO EN PACIENTES DE 0-18 AÑOS EN EL INP EN EL PERÍODO
COMPRENDIDO DE 01 ENERO 1998 AL 31 DICIEMBRE 2010**

T E S I S

**PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN

TUTOR DE TESIS

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

MEXICO D.F.

2012



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo continuo y amor en todas las etapas de mi vida

A mis hermanos por ser fuente de alegrías, unión y recordatorio de nuestro origen

A mi esposa Marisol, mi hija Ana Sofía por ser mi impulso, fuente de energía y satisfacción,

Orgullo y alegrías de mi vida con todo mi corazón

A mis maestros por ser extensión de mi familia, apoyo y conocimientos invaluable y guía

en el terreno de la Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Muchas Gracias a todos.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	34
Pregunta de investigación.....	35
Justificación del estudio.....	36
Objetivos.....	37
Material y Métodos.....	38
Resultados.....	40
Discusión.....	47
Conclusiones.....	49
Bibliografía.....	50
Tablas y gráficas.....	55

RESUMEN

Introducción.-El trasplante de células hematopoyéticas ha existido por más de medio siglo como una herramienta útil en el tratamiento de diversas patologías malignas y benignas. El término *enfermedad injerto contra huésped (EIH)* fue introducido en 1955 por Barnes y Loutit para describir una enfermedad consistente en diarrea, cambios cutáneos y síndrome de desgaste en ratones irradiados a los que se les injertaban células madre alogénicas. Aproximadamente 10-50% de los pacientes sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales desarrollan una EIH aguda en grado II-IV, (35-40% donadores relacionados y 40-50% donadores no relacionados). El diagnóstico de EIH agudo se sospecha con la presencia de signos y síntomas digestivos altos y bajos tales como anorexia, náusea, vómitos, mucositis, diarrea de tipo secretora con y sin sangre, dolor abdominal, enterocolitis y enteropatía perdedora de proteínas; síntomas cutáneos tales como rash macular pruriginoso y presencia de ampollas o bullas, a nivel hepático con elevación de enzimas hepáticas, presentándose desde la tercera semana hasta 100 días posteriores al injerto aunque se han descrito la presencia de manifestaciones clínicas mayores a ese tiempo. Los síntomas digestivos han mostrado un aumento en su frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, especialmente los síntomas digestivos altos: náuseas, vómitos, hiporexia, sensación de plenitud temprana, pirosis referidos como el “Síndrome dispéptico asociado a EIH agudo”. Se ha reportado un aumento en la incidencia de EIH agudo asociado al síndrome dispéptico en casos de EIH agudo en estadio II (estadio I intestinal) de 20-30% de 1985-1991, hasta 50-60% a partir de 1992 en pacientes con HLA idéntico de donadores relacionados sin diarrea ni manifestaciones cutáneas, asimismo en

86% de pacientes con estadio I intestinal (síndrome dispéptico) HLA donadores no relacionados con manifestaciones cutáneas.

Objetivo.- Describir las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas que se presentan en pacientes menores de 18 años con enfermedad injerto contra huésped agudo diagnosticado con histología (piel, hígado, tubo digestivo) en el INP en un período comprendido de enero de 1998 a diciembre 2010

Material y Métodos.- Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo. **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped agudo confirmado con estudio histopatológico (intestino, piel o hígado) posterior al día 21 del trasplante de células hematopoyéticas en menores de 18 años en el período de 01 de enero 1998 al 31 de diciembre del 2010. **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes con trasplante de células hematopoyéticas que no tengan estudio histopatológico (intestino, piel, hígado) confirmatorio de EIH agudo, y expedientes con diagnóstico clínico de EIH agudo antes del día 21 postrasplante. **Metodología:** Se revisaron expedientes de los pacientes del INP trasplantados de células hematopoyéticas totipotenciales con diagnóstico histopatológico de EIH agudo en el periodo comprendido de 01 enero 1998 al 31 de diciembre 2010.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se estudiaron 125 expedientes de pacientes postrasplantados, de los cuales 53 pacientes fallecieron posterior al trasplante y 72 continúan vivos, de los cuales sólo 12/72 cumplieron con los criterios clínicos e histopatológicos de EIH agudo (16,6%). De los pacientes con diagnóstico de Enfermedad injerto contra huésped agudo (EIH), confirmado por estudio histopatológico en intestino, piel o hígado, se demostró una mayor presentación de EIH agudo G

II-IV en 10/12 pacientes (83,3%). Las manifestaciones clínicas de los pacientes con EIH agudo confirmado en el INP, posterior a la revisión de los expedientes fueron los siguientes:

Se encontró la presencia de síntomas digestivos en 11/12 (91,6%), hepáticos en 7/12 (58,3%) y cutáneos 8/12 (66,6%).

Conclusiones: La enfermedad injerto contra huésped agudo es una patología que se presenta en el 16,6% de nuestros pacientes postrasplantados en el INP. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con EIH agudo fueron del tubo digestivo en 91,6% de los casos, cutáneas en 66,6% y hepáticas en 58,3%. Con una presentación en grado II-IV de la enfermedad injerto contra huésped de 83,3%, lo cual condiciona una elevada mortalidad, con una presentación más alta que la reportada en la literatura mundial.

INTRODUCCIÓN.

El trasplante de células hematopoyéticas ha existido por más de medio siglo como una herramienta útil en el tratamiento de diversas patologías malignas y benignas. El término *enfermedad injerto contra huésped (EIH)* fue introducido en 1955 por Barnes y Loutit para describir una enfermedad consistente en diarrea, cambios cutáneos y síndrome de desgaste en ratones irradiados a los que se les injertaban células madre alogénicas. Aproximadamente 10-50% de los pacientes sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales desarrollan una EIH aguda en grado II-IV, (35-40% donadores relacionados y 40-50% donadores no relacionados). El diagnóstico de EIH agudo se sospecha con la presencia de signos y síntomas digestivos altos y bajos tales como anorexia, náusea, vómitos, mucositis, diarrea de tipo secretora con y sin sangre, dolor abdominal, enterocolitis y enteropatía perdedora de proteínas; síntomas cutáneos tales como rash macular pruriginoso y presencia de ampollas o bullas, a nivel hepático con elevación de enzimas hepáticas, presentándose desde la tercera semana hasta 100 días posteriores al injerto aunque se han descrito la presencia de manifestaciones clínicas mayores a ese tiempo. Los síntomas digestivos han mostrado un aumento en su frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, especialmente los síntomas digestivos altos: náuseas, vómitos, hiporexia, sensación de plenitud temprana, pirosis referidos como el “Síndrome dispéptico asociado a EIH agudo”. Se ha reportado un aumento en la incidencia de EIH agudo asociado al síndrome dispéptico en casos de EIH agudo en estadio II (estadio I intestinal) de 20-30% de 1985-1991, hasta 50-60% a partir de 1992 en pacientes con HLA idéntico de donadores relacionados sin diarrea ni manifestaciones cutáneas, asimismo en

86% de pacientes con estadio I intestinal (síndrome dispéptico) HLA donadores no relacionados con manifestaciones cutáneas.

ANTECEDENTES.

El trasplante de células progenitoras totipotenciales hematopoyéticas (TCPH) ha existido por más de medio siglo como una herramienta útil en el tratamiento de diversas patologías malignas y benignas. El primer trasplante alogénico de células hematopoyéticas fue realizado en 1957 (Thomas y cols.) como una modalidad terapéutica en un paciente con leucemia en estadio terminal.¹

El descubrimiento de los antígenos de leucocitos humanos (HLA) en 1957 permitió conocer el papel de la compatibilidad entre donadores y receptores para evitar el rechazo del injerto y otras complicaciones como la enfermedad injerto contra huésped.

El término *enfermedad injerto contra huésped (EIH)* fue introducido en 1955 por Barnes y Loutit para describir una enfermedad consistente en diarrea, cambios cutáneos y síndrome de desgaste, en ratones irradiados a los que se les injertó células madre alogénicas. Posteriormente Billingham (1966) la describió como una patología causada por una población de células linfoides sensibilizadas (Linfocitos T maduros) del injerto, las cuales atacan a tejidos del receptor principalmente a nivel de piel, hígado y tracto gastrointestinal.¹ Billingham postuló tres criterios para el desarrollo de la EIH.²

1.- El injerto debe contener células inmunológicamente competentes, llamados linfocitos T maduros, actualmente se sabe debido a estudios experimentales y clínicos de trasplante de médula ósea que la severidad de la presentación de la EIH depende de la cantidad de linfocitos infundidos.

2.- El receptor debe ser incapaz de rechazar el trasplante, es decir debe ser “inmunosuprimido” ya sea por medio de quimioterapia o radioterapia.

3.- El receptor debe expresar antígenos que no están presentes en el trasplante.

Esto llevó al descubrimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de los antígenos de leucocitos humanos (HLA) que son proteínas derivadas de genes del CMH, expresadas en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo humano esenciales en la activación de las células T alogénicas.

En la actualidad las indicaciones para realizar un trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas, ha aumentado considerablemente desde: Leucemias, desórdenes linfoproliferativos, tumores sólidos, desórdenes no malignos (anemia aplásica severa y talasemia), errores innatos del metabolismo y enfermedades autoinmunes; así también el origen de la estirpe celular: Alogénicos, autólogos, derivados de médula ósea, de sangre periférica, criopreservados de banco de cordón umbilical o sangre fetal hepática. La fuente de las células hematopoyéticas es un factor que determina el riesgo que tiene el paciente para desarrollar una enfermedad injerto contra huésped.^{1,2,3}

En el INP se realizan trasplantes de células hematopoyéticas totipotenciales desde 1998, en los últimos tres años (2007) los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas tanto de células de cordón umbilical como de sangre periférica han aumentado considerablemente con la creación de la unidad de trasplante de médula ósea, de 6 trasplantes al año en promedio, actualmente se realizan alrededor de 30 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas por año.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La enfermedad injerto contra huésped aguda, es la principal complicación asociada a trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales alogénica. Se describe una morbilidad de 15-40% en su forma severa en niños, y una mortalidad de hasta 50% en los casos asociados a: recurrencia de la enfermedad de base, esquemas de tratamiento profilácticos con quimioterapia o radioterapia intensos e infecciones.^{2,4}

Los factores de riesgo para desarrollar EIH aguda están bien definidos, el más importante predictor es la disparidad de HLA. En un estudio de trasplante de médula ósea de donador relacionado (630 niños con leucemia), las incidencias de EIH grado II/IV y III/IV fueron de 28% y 11% respectivamente⁵. Para trasplantes de donador no relacionado, las incidencias de EIH son mayores ya que se considera que ha mayor grado de disparidad HLA, mayor posibilidad de desarrollar una enfermedad injerto contra huésped aguda. En niños, las células de cordón se han vuelto una alternativa de trasplante debido a la ingenuidad inmunológica de éstas células, lo cual permite una menor cantidad de disparidades HLA (4/6 o 5/6), presentando una incidencia de EIH aguda similar a la observada en trasplantes de hermanos con HLA relacionado (match sibling transplant). El estudio multinstitucional para el Trasplante de Leucemia Pediátrica por el Grupo de Trasplante de Sangre de Cordón reportó una incidencia de EIH de 41% en 32 receptores 4-6/6 HLA de sangre de cordón no relacionado.⁵

Actualmente se han utilizado las células totipotenciales de sangre periférica de donadores relacionados o no, como una fuente de células para el trasplante, sin embargo no se han realizado ensayos aleatorizados que valoren si este tipo de trasplante cambia la incidencia de la EIH aguda. Sin embargo un metaanálisis sugiere, un aumento relativo de presentación aguda y crónica de EIH cuando se compara con el trasplante de médula ósea.⁶

Eapen y cols, en un estudio de tipo retrospectivo de 143 pacientes, reportan una incidencia similar de EIH agudo, de 27 y 28% para trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas de sangre periférica estadio II/IV y 13 a 11% para los estadios III/IV comparados con el trasplante de médula ósea.⁷

En donadores no relacionados, se ha utilizado la compatibilidad HLA a nivel de alelos (alta resolución a 10 alelos) comparado contra la compatibilidad HLA de baja resolución (grupo). En un estudio italiano de 63 pacientes, 59 recibieron médula ósea de donador no relacionado y 4 de células de sangre periférica, la mayoría de los injertos tuvieron una relación de compatibilidad de alelos 9-10/10 y se observó una incidencia de EIH agudo grado III/IV de 8% comparado con una previa de 35-50% respectivamente.⁸

Otros factores que parecen aumentar el desarrollo de EIH aguda son: la edad del donador mayor a la del receptor, donador de sexo femenino, multiparidad del donador en receptor masculino. El esquema de tratamiento de quimioterapia o radioterapia parece relacionarse de manera importante con la aparición de EIH agudo, de tal suerte que los tratamientos no mieloablativos han llevado a una menor incidencia de EIH agudo. Otros factores que se deben tomar en cuenta son la compatibilidad grupo sanguíneo ABO y la presencia de citomegalovirus en donador y recipiente, elevación previa de transaminasas en casos de EIH agudo hepático aislado.

En México, Ruiz Arguelles y cols. realizaron 26 trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas, con un régimen de condicionamiento no mieloablativo en 20 pacientes de 1 a 18 años, con una mediana de tiempo de seguimiento de 184 días (14-1796 días) encontrando en 10 de 26 (38%) enfermedad injerto contra huésped agudo, en 4 de 19 pacientes con seguimiento por más de 100 días (21%) desarrollaron una enfermedad injerto

contra huésped crónico, la mortalidad a 100 días postrasplante fue de 19%, con una tasa de supervivencia a 1796 días de 44%.⁹

Gómez Morales y cols., en un estudio retrospectivo de 1994 a 2000, de 46 pacientes de 17 a 50 años (media de 31 años) con leucemia sometidos a trasplante de médula ósea, reportó la presencia de EIH agudo en 36.9% correspondiendo con lo reportado en la literatura mundial.

En un trabajo de tesis realizado por la Dra. Feria S. (2008), en el INP, reportó una frecuencia de EIH en pacientes postrasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de 13%.¹⁰

FISIOPATOLOGIA.

El desarrollo y evolución de la EIH puede ser conceptualizada en 3 fases.

La primera fase produce un escenario de daño severo secundario a la enfermedad de base, infecciones asociadas, exacerbado por el régimen de tratamiento (quimioterapia/radioterapia). Como resultado se activan las células presentadoras de antígeno (CPA) y la secreción por parte del receptor de citocinas proinflamatorias $\text{FNT}\alpha$, IL-1 e IL-6 con la consecuente “tormenta de citocinas” incrementando la expresión de moléculas de adhesión, moléculas coestimuladoras, antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, y gradientes de quimocinas las cuales activan a las células presentadoras de antígeno. El daño al tracto gastrointestinal exacerbado por el régimen de tratamiento (radioterapia) durante este período es de suma importancia ya que permite el paso a la circulación sistémica de productos bacterianos inmunoestimuladores como son los lipopolisacáridos (LPS) que aumentan la expresión de las células presentadoras de antígeno y la interacción de éstas en el tejido linfoide del tubo digestivo con las células T del donador.^{2,3}

El riesgo de presentar EIH aguda parece depender del régimen de tratamiento con la subsecuente liberación de citocinas, daño al epitelio y endotelio del tubo digestivo, el aumento en la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células con la participación de citocinas proinflamatorias (FNT α , IL-1, IL-6).

En un estudio de Johansson JE y cols, investigaron la relación del grado de toxicidad de la mucosa intestinal en los días -1 al +14 postinfusión de células hematopoyéticas totipotenciales con la severidad de presentación de EIH agudo. Aceptando que los regímenes de condicionamiento mieloablativos producen una alteración de la barrera intestinal de la mucosa durante el régimen de condicionamiento y que son predictivos de la severidad de la EIH agudo, refiriendo que el 76% de pacientes con condicionamiento habitual desarrollaron datos de toxicidad intestinal manifestado como EIH agudo en estadio III/IV, comparado con 12% de pacientes en el grupo con régimen de condicionamiento reducido.¹¹

Igualmente Goldberg y cols., en un estudio retrospectivo de 228 pacientes con trasplante alogénico de donador relacionado, de 1981-2001, utilizando la diarrea como marcador de daño intestinal, determinaron si su presencia durante el tiempo de condicionamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de la EIH agudo. Encontrando una correlación positiva de volumen de diarrea en el día +4 y +7 con el desarrollo de EIH agudo.¹²

Las células presentadoras de antígeno son fundamentales en el riesgo de presentar EIH agudo, de tal suerte que las células dendríticas juegan un papel importante en la inducción de la EIH así como las células de Langerhans, monocitos/macrófagos y linfocitos B.

La segunda fase consiste en la presentación del antígeno a las CPA (células presentadoras de antígenos) del huésped con la subsecuente activación, proliferación, diferenciación y migración de los linfocitos T del donador.

La fase 3 llamada “efectora” es una compleja cascada de respuestas celulares inflamatorias que conduce a la presentación de la EIH con daño a órganos blanco.

La fase de condicionamiento e infusión de linfocitos, son períodos críticos que promueven una lesión a nivel intestinal muy similar a la encontrada en pacientes que desarrollan EIH agudo, sin embargo se acepta que la regeneración del epitelio intestinal se alcanza en su totalidad al día 21 del injerto. Además durante esta etapa se puede agregar daño en el intestino secundario a efectos de medicamentos e infecciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Aproximadamente 10-50% de los pacientes sometidos a un trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales, desarrollan una EIH aguda en grado II-IV (35-40% donadores relacionados y 40-50% donadores no relacionados). Con un 50% de mortalidad secundaria a infecciones, recaídas de la enfermedad de base o EIH aguda.^{4,5,13}

El curso clínico de los pacientes posterior al trasplante se ha dividido en 3 fases:

- 1.- Fase preinjerto. Duración de 7-21 días abarca el período entre la infusión de células del donador y la restauración de hematopoyesis.
2. Fase temprana al trasplante. Duración de 21-100 días con recuperación de neutrófilos mayor de 500 x mm³, sin embargo aún con linfopenia y deficiencia del sistema inmunológico celular y humoral. Es la fase donde se desarrolla las manifestaciones clínicas/histopatológicas de la EIH aguda.
3. Fase postrasplante. Inicia 100 días posterior al trasplante con aumento de niveles de linfocitos y lenta recuperación de inmunidad humoral.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad injerto contra huésped aguda se clasifican, dependiendo del número y extensión de los órganos involucrados, en un sistema de valoración desarrollado por Glucksberg en 1974 y posteriormente modificado en la Conferencia de Keystone (Seattle 1994). Datos recientes apoyan el uso del sistema de estafidificación para subdividir a los pacientes en categorías de riesgo de morbi-mortalidad. Ver tabla 1

El diagnóstico clínico de la EIH aguda, se basa en la presencia de síntomas después del día 21 posteriores al injerto, en el tracto gastrointestinal, los síntomas principales son: mucositis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea de tipo secretor con y sin sangre, dolor abdominal, enterocolitis, enteropatía perdedora de proteínas, manifestaciones en piel caracterizados por rash maculopapular, pruriginoso, presencia de ampollas y manifestaciones hepáticas descritas tales como elevación de enzimas hepáticas y bilirrubinas (bilirrubina total y bilirrubina directa). Existen estudios que han descrito la aparición de los síntomas después de 100 días postrasplante.^{4,5}

El estadio de afección *intestinal* en la EIH para pacientes pediátricos, no se discutió en la Conferencia de Seattle, sin embargo la mayoría de los Centros Pediátricos la han definido tomando en cuenta, el gasto fecal, es decir el volumen por kilogramo de peso (ml/kg); en lugar del volumen total de las evacuaciones.¹⁴

El sistema de puntuación clínica (Criterio de Seattle) de la EIH aguda, se enfoca a las manifestaciones de tubo digestivo bajo, tomando en cuenta, la presencia de diarrea por las pérdidas importantes de sal, agua y en ocasiones sangre por un componente de tipo secretor/inflamatorio, limitando el daño intestinal al segmento ileocólico y colon ascendente. En estudios posteriores se documentaron pérdidas de proteínas y albúmina en las evacuaciones

integrando una enteropatía perdedora de proteínas y por tanto una mayor afección en segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago, duodeno y recto)^{15,16}

Los síntomas digestivos, son manifestaciones muy frecuentes, que siguen al trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas dividiéndose en afecciones de tubo digestivo alto con náuseas, vómitos, hiporexia, sensación de plenitud temprana y pirosis, lo cual ha sido descrito como el “Síndrome dispéptico asociado a EIH aguda” y síntomas de tubo digestivo bajo presentando diarrea con o sin sangre de tipo secretor/inflamatorio, dolor abdominal, íleo, enterocolitis, y enteropatía perdedora de proteínas. Siendo motivo de consulta por el gastroenterólogo pediatra o cirujano pediatra.^{17,18}

En pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), se ha reportado un aumento en la incidencia de EIH agudo en grado II a IV, asociado a la presencia de síntomas de tubo digestivo alto (síndrome dispéptico) y con el uso de estudios de endoscopia.

En un estudio retrospectivo realizado por Martin PF et al (2004), evaluaron las principales causas que provocan aumento en la incidencia de la presentación de EIH agudo en estadios II a IV. Estudiaron 2120 pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea o sangre periférica de HLA idéntico (n=1754) y HLA-compatible de donador no relacionado (n=366), sometidos a un tratamiento de condicionamiento convencional. Reportaron un aumento en la incidencia de la EIH agudo, independiente del grado, debido a la incorporación de mejor tecnología utilizada para el diagnóstico de lesiones secundarias a EIH, el uso de estudios de endoscopia y rectosigmoidoscopia incrementó el diagnóstico de EIH hasta en 50-60% , en ausencia de involucro cutáneo.¹⁴

En 1986 Spencer et al., en un estudio prospectivo, estudiaron 50 pacientes sometidos a TAMO, en donde, demostraron la presencia de EIH agudo en 13 pacientes (26%) que presentaron síntomas de tubo digestivo alto.¹⁹

En otro estudio prospectivo Wu y cols., con 76 pacientes que presentaron náusea y anorexia posterior a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas demostraron la presencia de EIH agudo en 81%, encontrando una elevada respuesta al tratamiento inmunosupresor con esteroide (prednisona) solamente.¹⁸

Weisdorf y cols., en 1990 en un estudio retrospectivo de 469 pacientes, de 18 a 53 años, sometidos a trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas alogénico, reportaron 13%(62 pacientes) de pacientes con EIH agudo grado I con afección de tubo digestivo alto confirmado con histología positiva: apoptosis de células epiteliales, cariorrexis, abscesos crípticos, dilatación de glándulas productoras de moco. Con una asociación de 25% a manifestaciones cutáneas, diarrea en 25% y manifestaciones hepáticas 12%. La respuesta completa (CR) y continua al tratamiento se logró en 58%, sin embargo la progresión hacia EIH crónico se estimó en 74%, asociado principalmente con manifestaciones cutáneas. Sugiriendo que los pacientes con EIH agudo grado I, con manifestaciones de tubo digestivo alto, tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor que aquellos con afección de tubo digestivo bajo. Dicho estudio refuerza la necesidad de realizar estudios endoscópicos superiores en pacientes con síntomas dispépticos sin diarrea y con histología de recto negativas para EIH agudo.²⁰

Aunque las manifestaciones clínicas de EIH, son inespecíficas o pueden afectar a un sólo órgano de manera inicial, en el caso de los síntomas digestivos la afección intestinal se asocia casi siempre con alteraciones cutáneas o hepáticas. Asimismo se hace indispensable la toma de

biopsia y estudio histopatológico para realizar un diagnóstico diferencial con infecciones (CMV, bacterias u hongos), medicamentos: quimioterápicos, inhibidores de bomba de protones e iniciar un tratamiento adecuado.

En estudios retrospectivos realizados en pacientes con síntomas de sospecha de EIH agudo no se encontraron diferencias en los síntomas clínicos para la indicación de estudios de panendoscopia con biopsia.²¹

En casos de EIH agudo severo (Grados III/IV) se ha reportado un alto grado de mortalidad (83%), asociado a sangrado de tubo digestivo, dolor abdominal, íleo y distensión abdominal. El abordaje diagnóstico por medio de estudios de gabinete e interconsulta con el cirujano pediatra nos permitirá realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras patologías como colitis neutropénica, donde el manejo conservador sigue siendo el tratamiento de elección. Se ha descrito una baja frecuencia de casos operables en pacientes con EIH agudo y con una baja tasa de éxito asociado.¹³

La reducción en la intensidad de los tratamientos pre-transplante, ha modificado las manifestaciones clínicas de la EIH aguda hacia una manera más tardía. En el consenso para el Desarrollo de Proyectos de Criterios en Ensayos Clínicos de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónico del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se desarrollaron dos principales categorías: agudo y crónico con dos subcategorías. Ver tabla 1

A nivel hepático las complicaciones secundarias a EIH aguda ocurren en 40-60% de los casos en trasplantes con HLA idéntico, 30% de trasplantes alogénicos y ocurre dentro de la 3ª y 10ª semana del trasplante. La afección hepática ocurre en asociación a piel e intestino, se caracteriza por un *patrón colestásico* con elevación de fosfatasa alcalina, bilirrubina y transaminasemia habitualmente 10 veces más por arriba del valor normal. El estudio de biopsia hepática generalmente no es necesaria cuando existe evidencia clara de afección en otro órgano (piel o intestino y raramente pulmón), su utilidad se manifiesta en casos de hepatopatía asociada a EIH agudo como única manifestación, hepatitis viral (A,B,C) síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) previamente conocido como enfermedad venooclusiva, hepatotoxicidad por fármacos o sepsis. Los hallazgos histológicos varían de acuerdo al momento de la biopsia, en fases tempranas se presentan un infiltrado linfocítico mixto y eosinofílico de los conductos biliares, destrucción de conductos biliares, los cambios parenquimatosos son inespecíficos: cuerpos acidófilos, distorsión de la arquitectura lobular y colestasis. En fases tardías se presenta destrucción de conductos biliares con proliferación de conductos y endotelialitis que afecta la vena hepática terminal, siendo ésta última un hallazgo característico.²²

A continuación se muestra la clasificación clínica por estadios y grados de la Enfermedad injerto contra huésped agudo.

MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS.

La evaluación con estudios de gabinete tiene la finalidad de auxiliar en el diagnóstico diferencial y etiológico de la enfermedad injerto contra huésped aguda con diversas patologías, sobretodo en estadios severos de la enfermedad. Las técnicas de imagen con utilidad diagnóstica son:

1. Radiografía simple de abdomen.
2. Ultrasonido simple y con técnica Doppler color.
3. Tomografía computarizada de abdomen.
4. Resonancia Magnética Nuclear.

Dependiendo del tipo de trasplante: alogénico, autólogo, singénico, haploidéntico, el régimen de condicionamiento: mieloablativo o no mieloablativo, edad y comorbilidades asociadas, es difícil realizar una distinción clínica de las diversas causas y/o complicaciones en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas.

Las diferentes técnicas de imagen nos permiten identificar hallazgos sugestivos y de complicaciones (abscesos, perforaciones, colitis neutropénica) asociados a procesos infecciosos, efectos de quimioterapia o radioterapia y de la enfermedad injerto contra huésped aguda, además de localizar sitios para toma de biopsias (hepáticas) que son de vital importancia para iniciar el tratamiento temprano y adecuado en combinación con estudios serológicos.

Los síntomas y hallazgos radiográficos dependerán del sitio principalmente afectado, sin embargo los hallazgos radiográficos más frecuentemente encontrados se ubican a nivel de intestino y colon.

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN.

Se ha documentado la presencia de niveles hidroaéreos, engrosamiento de la pared intestinal, abdomen con patrón en "vidrio esmerilado", dilatación de asas y ascitis.²³ Que no son específicos para el diagnóstico de la EIH aguda.

ULTRASONIDO

El uso de ultrasonido simple y Doppler color ha mejorado significativamente el diagnóstico de los pacientes con EIH aguda.

En un reporte de caso de Mentzel HJ y cols., (2002) corroboraron los hallazgos de engrosamiento de la pared intestinal, dilatación de asas con líquido en el interior y congestión de vasos principalmente de la arteria mesentérica superior.²⁴

Los hallazgos ultrasonográficos en hígado de pacientes con enfermedad injerto contra huésped se presentan a nivel de vesícula biliar con engrosamiento de la pared y lodo biliar. El estudio radiológico permite además la toma de biopsias, realizar el diagnóstico diferencial con enfermedad veno-oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), colecistitis con y sin cálculos con imágenes similares.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Los hallazgos tomográficos de la enfermedad injerto contra huésped aguda han sido descritos principalmente en población adulta. El conocimiento de los hallazgos tomográficos es esencial para una apropiada interpretación de los estudios en conjunto con las manifestaciones clínicas. Son necesarios estudios comparativos en población pediátrica para valorar su utilidad diagnóstica.

En un estudio retrospectivo de Kalantari y cols., en 22 pacientes adultos de 26 a 55 años (44 años) con antecedente de trasplante alogénico de médula ósea en un período de 10-98 días (52d) con EIH aguda confirmada histopatológicamente, se valoraron los estudios tomográficos usando material de contraste en 13 pacientes y sin contraste en 9 pacientes. Se compararon con la severidad del cuadro clínico. Los síntomas gastrointestinales principales fueron náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia, diarrea y sangrado de tubo digestivo. A todos los pacientes se les realizó panendoscopia y colonoscopia con biopsias para confirmar el diagnóstico y determinar la severidad, extensión del daño y excluir causas infecciosas agregadas. La enfermedad injerto contra huésped aguda GIII-IV se asoció principalmente con engrosamiento de la pared de esófago distal, íleon, colon ascendente, correlacionando el mayor número de segmentos afectado con el mayor grado severidad clínica.²⁵

Los hallazgos principales en población adulta reportados son engrosamiento de la pared de intestino delgado (mayor de 3mm, 100%) intestino y colon (59%) estómago (9%) y esófago distal (9%). Un patrón discontinuo en (41%) casos alternando con segmentos sin alteración. Dilatación de asas (mayor de 3cms delgado y mayor de 8 cms para colon) 23% proximal al segmento engrosado. De los pacientes con estudio contrastado el reforzamiento de la mucosa y serosa se puede encontrar en 54% y 31% de los casos.^{24,25,26}

En un estudio realizado por Donelly y cols. (1996) en niños, reportaron engrosamiento de la pared intestinal en 50% de los casos y colon 19%, reforzamiento de la mucosa intestino y colon en 100%, dilatación de asas abdominales en intestino 94% y colon 94% .²⁶

En intestino delgado se ha descrito la presencia de tejido de granulación rodeado por una capa exterior hipodensa, conocido como el "Signo del halo".

Con el uso de material de contraste IV se pueden encontrar asas intestinales llenas de líquido, engrasamiento de pliegues de intestino, separación de asas e infiltración de grasa mesentérica. El daño extenso en el intestino es más frecuentemente asociado en la enfermedad injerto contra huésped.²⁷

En un estudio en población adulta realizado por Erturk SM y cols., los hallazgos tomográficos permitieron distinguir la Enfermedad veno-oclusiva (EVO) de la enfermedad injerto contra huésped sobre todo en casos donde el estado de coagulación se encuentra alterado y no es posible realizar estudios de biopsia hepática. Los hallazgos a favor de la EVO fueron la presencia de ascitis y edema periportal presentándose en el 100% de los pacientes además de una disminución del calibre de vena hepática <0.45cm lo cual es sugestivo de EVO, mientras que la presencia de engrosamiento de la pared intestinal y presencia de ascitis hacen más probable el diagnóstico de EIH agudo.²⁸

RESONANCIA MAGNÉTICA

La utilidad del estudio de resonancia magnética es especialmente útil para identificar el desarrollo de complicaciones: abscesos o perforaciones.²⁴

Los hallazgos asociados con EIH agudo son la presencia de engrosamiento de la pared y reforzamiento mucoso anormal de todo el tubo digestivo, la infiltración grasa del mesenterio se aprecian como tres capas: dos hiperintensas (interior y exterior) y una hipointensa (media).

A pesar de que los pacientes con EIH agudo no toleran el material de contraste oral la falta de reforzamiento intraluminal o el uso de contraste negativo como el agua, permite identificar hiperemia de mucosa y el signo del halo.

HALLAZGOS EXTRAINTESTINALES

Dentro de los hallazgos radiológicos encontramos: congestión de vasos rectos (91%) adyacente a segmento engrosado, infiltración de grasa mesentérica (73-88%), ascitis 45-50%, esplenomegalia 36%, edema periportal 36%, liquido pericolecístico 18%, lodo biliar 18%, reforzamiento de la pared de la vesícula 23%, hepatomegalia 9%.^{25,26}

MANIFESTACIONES ENDOCÓPICAS E HISTOPATOLÓGICAS.

Los procedimientos de videopanendoscopia, colonoscopia/ileoscopia, rectosigmoidoscopia y actualmente el uso de la cápsula endoscópica son los estudios de elección en pacientes con sospecha de EIH aguda ya que nos permiten valorar la extensión de daño a la mucosa en diferentes sitios: esófago, estómago, intestino, colon, íleon distal y rectosigmoides, la toma de biopsias y el estudio histopatológico con la ventaja de establecer diagnósticos diferenciales con infecciones (virales, bacterianas, parasitarias) efectos de medicamentos y además modificar o mejorar el tratamiento de manera oportuna.

La presencia de síntomas como náuseas, vómito, diarrea (con o sin sangre), dolor abdominal, distensión abdominal, sangrado de tubo digestivo son las principales indicaciones para realizar los estudios endoscópicos después de la 3 semana de trasplante y son suficientes para garantizar el abordaje en más del 40% de los pacientes postrasplante.³¹

Se ha descrito la presencia de una “tríada” caracterizada por náusea, vómito y diarrea en pacientes adultos hasta en 63% de los casos con EIH agudo, diarrea como única manifestación en 20% de los casos, náusea y vómito en 10% de los casos, la presencia de EIH aguda en ausencia de manifestaciones cutáneas recientemente ha cobrado mayor significado sugiriendo

que los síntomas digestivos son la forma de presentación más frecuente. Asimismo en 41 pacientes con síntomas cutáneos de los cuales 31 (63%) se diagnosticaron por biopsia, se reportó una asociación de 93% de EIH agudo gastrointestinal y en pacientes con biopsias de piel negativas 72% tuvieron EIH agudo gastrointestinal.²⁹

Los hallazgos endoscópicos descritos por Kreisel se dividen en: 1. normal, 2. edema, 3. eritema, 4. granulación de la mucosa, 5. lesiones aftosas, erosiones, friabilidad, 6. úlceras y sangrado. Los cuales se han usado como criterios para el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped aguda con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo que varía según el sitio, número de tomas de biopsia y el estadio clínico del paciente.²⁹

Debido a la experiencia de cada centro, el tipo de trasplante realizado, la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, las manifestaciones clínicas, el uso de medicamentos, el método de diagnóstico indicado ya sea panendoscopia, colonoscopia/ileoscopia, rectosigmoidoscopia con tomas de biopsia, la cápsula endoscópica (que no permite la toma de biopsias) así como la naturaleza de la distribución en “parche” de la lesión mucosa a nivel intestinal, no se ha logrado una clara correlación clínica, endoscópica e histológica de la EIH aguda. En un estudio reciente Thompson B y cols., (2006) reportaron una correlación endoscópica/histológica de 38.9% y 16.7% de correlación entre las 3 valoraciones.³¹

Khalid Khan y cols (2006) realizaron un estudio retrospectivo en población pediátrica con 191 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (191/67 donador relacionado), cordón umbilical (22), sangre periférica (1), autólogo (5), con una edad media de 7.6 años al momento del trasplante. Realizaron un total de 198 endoscopias con 124 (63%) realizadas entre los primeros 100 días postrasplante y 220 rectosigmoidoscopias/colonoscopias con 136 (62%) realizadas en los primeros 100 días postrasplante. Se tomaron de 2 a 4 biopsias de duodeno,

antro gástrico y tercio distal de esófago y 4 a 6 biopsias de colon y rectosigmoides. El diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped se basó en el hallazgo de apoptosis de células epiteliales asociado con cariorrexis, dilatación de criptas, abscesos de criptas o destrucción de las mismas. Los hallazgos endoscópicos se presentaron en 63 de 198 procedimientos de panendoscopia (32%), en 40 de 63 (64%) antes del día 100 postrasplante, con una correlación histológica de EIH aguda en 14% (9/63) y sin datos de EIH agudo en 15/63 (24%). Con los estudios combinados de colonoscopia y rectosigmoidoscopia se encontraron lesiones visibles de EIH agudo en 36 de 220 casos (16%), con 21/36 (58%) procedimientos realizados antes del día 100 postrasplante. Los hallazgos endoscópicos en la colonoscopia se demostraron en 7 de 36 procedimientos (39%) y en los procedimientos de rectosigmoidoscopia se encontraron hallazgos endoscópicos en 35 de 36 (97%) con una correlación histopatológica de 42% (15/36) y sin datos de EIH en 4/36 (11%). Reportando finalmente el mayor número de casos positivos en biopsias de rectosigmoides. Las complicaciones asociadas a los procedimientos de panendoscopia tales como sangrado de tubo digestivo se reportaron en 4.2% (8/198) casos, hematoma duodenal en 2.1% (4/8); en los estudios de colonoscopia se describió sangrado en 2% casos y perforación en 5.5% (1/18).

En un estudio prospectivo de Thompson y cols. (2006), evaluaron la utilidad de la panendoscopia y colonoscopia con toma de biopsias en colon derecho, izquierdo e íleon en 40/135 pacientes con una edad media de 10.5 años sometidos a trasplante, los cuales presentaron diarrea del día 20-100 postrasplante de 1999-2003. Se tomaron 4 biopsias por región en colon izquierdo, derecho e íleon, así como duodeno, antro y dos biopsias de cuerpo y fondo. Se utilizaron los criterios de Kreisel para hallazgos endoscópicos y una evaluación histológica modificada de McDonald y Sale. La presencia de una biopsia positiva en cualquier sitio se usó como el estándar de oro para diagnóstico de EIH agudo. Un total de 21/24 (88%) se diagnosticaron con EIH por

histopatología de al menos un sitio, y los restantes no desarrollaron EIH. Siendo el colon distal el sitio con mayor sensibilidad diagnóstica. El porcentaje de biopsias positivas por sitio resultó en 71% estómago, 82% en colon distal y 77% en colon proximal, en pacientes con síntomas de náuseas y vómito con diarrea se describió un porcentaje de biopsias positivas de 93% utilizando estrategias combinadas como Videopanendoscopia con rectosigmoidoscopia y colonoscopia con ileoscopia. La correlación endoscópica/histológica fue de 38.9%. En 44.7% (17/38) sitios de biopsia endoscópicamente normales se diagnosticó EIH agudo con histología positiva. Hubo sólo 4 casos (16.7%) con datos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de EIH agudo.³¹

En un estudio retrospectivo de Ross y cols., 2008 en 112 pacientes del 2002 al 2006 del día 20 al 100 postrasplante compararon la presencia de lesiones endoscópicas con la histología en estómago, duodeno y rectosigmoides para el diagnóstico de EIH agudo y correlación con las manifestaciones digestivas. Tomando 4 a 6 biopsias de cada sitio y estableciendo el diagnóstico de EIH agudo con la presencia de apoptosis glandular en ausencia de otra causa infecciosa o inflamatoria. Se usaron los criterios endoscópicos ya descritos (Kreisel). La presencia de un sitio de biopsia positivo fue suficiente para considerar la EIH aguda. Náusea, vómito y diarrea estuvieron presentes en 63% casos, diarrea sin otro síntoma 20%, náusea y vómito en 11% y dolor abdominal en 6% pacientes. El tiempo de la evaluación endoscópica fue en promedio en el día 33 postrasplante (13-98). El hallazgo endoscópico más frecuente fue mucosa normal 55% en estómago, 65% en duodeno y rectosigmoides, la presencia de nódulos, erosiones o úlceras se presentaron sólo en 5% de los casos en estómago, 13% duodeno y rectosigmoides. La EIH aguda se diagnosticó en al menos 1 sitio en 91 pacientes (81%) con 60/112 (66%) en los 3 sitios de biopsia. La sensibilidad para el diagnóstico de EIH aguda fue mayor en las biopsias de rectosigmoides 95.6%, mientras que en duodeno y estómago 79.2% y 72.5% La especificidad y el valor predictivo positivo fue de 100% por definición, el valor predictivo negativo para las

biopsias de estómago, duodeno y rectosigmoides fue de 45.6%, 52.5% y 84% respectivamente. La correlación endoscópica de rectosigmoides con la histología fue estadísticamente significativa $p=0.076$. En 18 pacientes con diarrea sin náusea o vómito las biopsias de rectosigmoides fueron positivas en 94% casos y entre los 61 pacientes con náusea y vómito la biopsia rectal fue positiva en 95% casos.²⁹ Comprobando la utilidad de la biopsia de rectosigmoides para el diagnóstico de la EIH aguda.

En otro estudio reciente de Chun-Fang-Xu y cols., 2008, de 8 pacientes adultos se valoró la correlación endoscópica/histológica en pacientes con EIH grado III y IV encontrando datos endoscópicos de edema, eritema, hemorragia y úlceras en intestino delgado y colon y recto en 79% casos con 21% pacientes con apariencia normal de mucosa.³²

En otro estudio realizado por Dae Young Cheung y cols 2008 con 101/691 pacientes adultos enrolados se valoró la correlación endoscópica/histológica y el grado de severidad clínica de los pacientes con EIH agudo, realizaron videopanendoscopia si presentaban síntomas digestivos altos y rectosigmoidoscopia si tenían diarrea, rectorragia o dolor abdominal; en 4 casos realizaron una combinación de estudios. Reportaron hallazgos endoscópicos positivos en 74 pacientes con diagnóstico histopatológico en 44 (59.45%). Se reportó una correlación endoscópica/histopatológica de 33.6%, sensibilidad y valor predictivo negativo de 98% y 95% respectivamente, un valor predictivo positivo y especificidad de 57% y 44%. De 42 procedimientos de panendoscopia realizados 27 pacientes mostraron datos sugestivos de EIH agudo y sólo 14 (51%) tuvieron diagnóstico confirmado con histología, con una sensibilidad diagnóstica de 33.3%, con una especificidad de 54%, un valor predictivo positivo de 52% y valor predictivo negativo de 10%. Para los pacientes con EIH agudo grado 2 la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron de 100%, 89%, 69%, para pacientes con EIH

grado 3 o más severos la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron de 100%, 91% y 75% respectivamente. Con una sensibilidad diagnóstica de la endoscopia de 69%. De 63 procedimientos de sigmoidoscopia y biopsia realizados 51 (80%) pacientes mostraron datos endoscópicos sugestivos con 34 comprobados histológicamente (66.6%) con un sensibilidad diagnóstica de 54%. La coexistencia de afección cutánea, hepática se observó en 64% pacientes con evidencia en los tres órganos de afección en 23% casos, manifestaciones digestivas de EIH agudo se vieron en 36% pacientes.³³

Se ha postulado el papel de la cápsula endoscópica como una tecnología no invasiva que permite la visualización completa del intestino delgado y se ha utilizado para el diagnóstico de sangrado de tubo digestivo oculto y en enfermedad inflamatoria intestinal. Recientemente la indicación en pacientes con EIH aguda es en casos de sangrado de tubo digestivo para identificar el sitio de sangrado y la presencia de erosiones o úlceras. En niños de 5 años de edad y con un peso superior a 17kg se ha realizado exitosamente el estudio con cápsula endoscópica, a su vez en pacientes que no es posible que deglutan la cápsula se ha introducido directamente en el duodeno.³⁴

Varadajaran y col 2009, valoraron la utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes adultos con sospecha de EIH aguda donde se realizaron los estudios de panendoscopia y colonoscopia convencionales, reportando la presencia de alteraciones en la motilidad de dichos pacientes como retraso en el vaciamiento gástrico en 18% de los casos. La retención gástrica se describió de acuerdo a los criterios de la permanencia de la cápsula en el estómago por 8 horas, el tiempo de tránsito gástrico es definido como el tiempo en minutos entre la primer imagen gástrica y la primer imagen duodenal, el retraso se considera si tarda 120 minutos en alcanzar dicha imagen. El promedio de tránsito gástrico en pacientes sanos es de 10-60 minutos, el tiempo de tránsito

intestinal es definido como el tiempo en minutos entre la primer imagen duodenal y la primera de la región cecal.³⁵ Eagle y cols. realizaron estudios de gamagrafía de vaciamento gástrico encontrando en 18 pacientes postrasplantados autólogos y alogénicos con síntomas gastroparéticos y con estudios positivos en 78% casos.

Kreisel y cols, (1994) en un estudio retrospectivo realizado en 42 pacientes con EIH agudo con 42 estudios de rectosigmoidoscopia, comparó la presencia de hallazgos macroscópicos de eritema, granulación de la mucosa, lesiones aftosas, úlceras confluentes y sangrado como criterios endoscópicos de afección intestinal con la histología y el cuadro clínico. Encontró en pacientes con EIH grado II una sensibilidad de los hallazgos macroscópicos de 47-90% (72%) con una especificidad 73-99% (92%) en pacientes con EIH agudo II grado, la sensibilidad de los hallazgos endoscópicos comparados con el estudio histopatológico de la mucosa colónica en pacientes con EIH agudo grado II fue de 100%, la especificidad fue de 96% y el valor predictivo positivo 93% y el valor predictivo negativo 100%.³⁷

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

El hallazgo característico histopatológico de la enfermedad injerto contra huésped agudo, es la presencia en el tracto gastrointestinal de apoptosis de células epiteliales originalmente descrita como degeneración de células de las criptas. La apoptosis es más prominente en la porción regenerativa de la cripta o glándula, bien desarrolladas estas células apoptóticas contienen vacuolas intracitoplasmáticas llenas de un polvo nuclear y restos cariorrécticos los cuales se han descrito como una “explosión de células de las criptas”. La lámina propia muestra un infiltrado inflamatorio consistente en células mononucleares, algunos eosinófilos y neutrófilos.^{31,36} En casos leves la presencia de estos cuerpos apoptóticos podrían ser la única pista para el diagnóstico de la EIH aguda. En casos severos se aprecia distorsión y dilatación glandular

acompañados de un epitelio regenerativo, abscesos en las criptas con franca destrucción epitelial a nivel de colon. La presencia de cuerpos apoptóticos aislados en el epitelio superficial los cuales pueden presentarse en pacientes sometidos a regímenes de preparación colónica previo a la colonoscopia. En el estómago, los cuerpos apoptóticos son más pequeños y en menor cantidad que en el colon, la distribución en el cuerpo gástrico se encuentran principalmente en el cuello de las glándulas y en la región antral en las glándulas más profundas. La dilatación glandular se puede ver en casos de EIH agudo sin embargo es inespecífica, sobre todo en la mucosa del antro gástrico, donde se pueden presentar con el tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP), dichos cambios no se aprecian en la mucosa oxíntica y por tanto con una muestra de cuerpo gástrico se puede realizar la diferenciación.^{36,38} La presencia de ectasia vascular antral gástrica se observa siguiendo un TCPH caracterizado por telangiectasia vascular superficial de la mucosa con un trombo de fibrina y aumento de músculo liso en lámina propia.

A nivel de duodeno y otros segmentos del intestino los cambios apoptóticos son más visibles en el cuello y glándulas profundas que en la superficie de las vellosidades. La mayoría de los patólogos requieren al menos un cuerpo apoptótico por biopsia de un fragmento de tejido para sugerir el diagnóstico, los criterios diagnósticos discutidos en el consenso del Grupo de Trabajo de Patología del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos señalan que se puede utilizar un cuerpo apoptótico por biopsia, el número total de cuerpos apoptóticos por el número igual de biopsias y el número de cuerpos apoptóticos dispersos en más de una cripta. La cantidad de muestras de biopsia puede ser relevante debido a la distribución en “parche” de la EIH agudo con afección intestinal, al menos 8 muestras por región del tubo digestivo se recomiendan para evitar falsos negativos, el uso de tinciones inmunohistoquímicas con caspasa-3 activada no se recomiendan. La presencia de falsos positivos en la interpretación de la biopsia intestinal podría ser secundaria a:

1.- El régimen de condicionamiento si la muestra se toma en los primeros 20 días del trasplante, puede mostrar apoptosis difusa, aumento de la actividad mitótica y cambios regenerativos glandulares.

2.- La infección por citomegalovirus (CMV) y *criptosporidium* son causa de apoptosis epitelial en el intestino, por lo tanto los estudios de inmunohistoquímica para la detección de CMV son necesarios, las inclusiones intranucleares de CMV pueden ser difíciles de identificar en algunos casos, se deben tomar muestras de sitios con úlceras o tejido de granulación y sanos.

3.- El mofetil micofenolato (MMF) es causa de colitis activa con úlceras focales, apoptosis de criptas y un infiltrado inflamatorio mixto. Biopsias normales de sitios lejanos a estas lesiones pueden dar más peso al diagnóstico de colitis secundario a MMF que una EIH agudo intestinal.

La presencia de eosinófilos se ha reportado en lámina propia de pacientes con EIH agudo y su densidad correlacionada con la severidad del cuadro, con una cuenta de 0-5 eosinofilos/campo de alto poder, donde más de 5 eosinófilos por campo de alto poder es considerada como eosinofilia, la presencia de neutrófilos >20/campo de alto poder en lámina propia se ha asociado con aumento de la mortalidad relacionada al trasplante.

Los cambios histológicos en pacientes sometidos a un trasplante autólogo a nivel del tubo digestivo se ha reportado en un 4% a 13% y el reconocimiento se basa en la sospecha clínica del síndrome por cada centro de trasplante.

Los cambios histológicos se clasifican de la siguiente manera (McDonald y Sale)²⁹

Grado I: Apoptosis de célula sin pérdida de las criptas.

Grado II: Evidencia de daño epitelial por cripta, abscesos glandulares, aplanamiento epitelio o dilatación glandular sin pérdida de criptas contiguas.

Grado III: Desprendimiento de una o más glándulas contiguas.

Grado IV: Denudación total epitelial con pérdida extensa de criptas.

Se ha propuesto recientemente por el Grupo de trabajo de patología del Instituto Nacional de Salud de EUA recomendaciones para el reporte del estudio histopatológico:

- 1.- Negativo para EIH agudo intestinal: Sin evidencia histológica.
- 2.- Posible para EIH agudo: Con evidencia de EIH agudo pero se debe descartar por otros medios la posibilidad de una infección de CMV o MMF
- 3.- Consistente con EIH agudo: Clara evidencia histológica pero con limitantes (tamaño de la muestra, la presencia de escasos cuerpos apoptóticos sin otra explicación: infecciones o quimioterapia, o una biopsias con CMV con abundante apoptosis no asociada a infección por CMV descartado por inmunohistoquímica).
- 4.- EIH agudo. Evidencia inequívoca.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad injerto contra huésped agudo es la principal causa de morbi/mortalidad en pacientes postransplantados de células totipotenciales hematopoyéticas, el diagnóstico depende del reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas: gastrointestinales en estadios iniciales (tracto superior e inferior) y hepáticos.

La falta de sospecha, las manifestaciones clínicas inespecíficas, y/o tardías son causa de retraso en el abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado.

En el INP el trasplante de médula ósea inició en el 1998, a lo largo del tiempo se han ido mejorando las técnicas y a partir del 2008 ha incrementado considerablemente el número de pacientes transplantados. Sin embargo no se tiene estudiado el tipo de manifestaciones gastrointestinales y hepáticas, que de acuerdo a la literatura en muchos de los casos, son las manifestaciones más tempranas de la enfermedad injerto contra huésped agudo. Por lo que se hace necesario realizar un estudio retrospectivo sobre las manifestaciones de tubo digestivo e hígado en pacientes con enfermedad injerto contra huésped ya diagnosticadas, para describir el comportamiento de éstas en nuestra población y poder en un futuro realizar un protocolo de atención temprana en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las manifestaciones de tracto digestivo alto y bajo, así como hepáticas, de la enfermedad injerto contra huésped agudo en pacientes del INP menores de 18 años en el período comprendido de 01 de enero 1998 a 31 de diciembre 2010?

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha convertido hoy en día en uno de los principales tratamientos, tanto para patologías malignas como leucemias, como para patologías benignas como las inmunodeficiencias primarias. Lo anterior ha permitido que el pronóstico de los pacientes con dichas patologías mejore considerablemente, sin embargo, el trasplante a su vez a traído nuevos retos médicos, como el caso de la enfermedad injerto contra huésped provocada por dicho procedimiento. Es poco lo que se conoce en la actualidad sobre esta patología, se ha descrito que dependiendo de la fuente de células totipotenciales hematopoyéticas utilizadas, el tipo de condicionamiento previo al trasplante y el tipo de HLA puede condicionar la presencia de esta reacción.

También se ha descrito que el diagnóstico temprano de la EIH agudo permite el tratamiento oportuno y en teoría una mejor respuesta al mismo. Actualmente se sabe que las primeras manifestaciones pueden ser tan vagas como náusea o vómito, e incluso existen autores que han descrito que las manifestaciones más tempranas de EIH agudo son las gastrointestinales. Por lo anterior consideramos que es muy importante que en nuestro hospital podamos describir de manera retrospectiva la sintomatología gastrointestinal asociada a EIH ya diagnosticada. Por lo anterior consideramos necesaria la realización de este protocolo, en donde buscaremos de los pacientes sometidos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas aquellos que presentaron EIH agudo, y estudiaremos las manifestaciones previas al diagnóstico definitivo que en el INP se realiza con biopsia de piel, lo que nos permitirá conocer el comportamiento de nuestra población y de esta manera la realización de valoraciones tempranas y completas en coordinación con el servicio de Oncología pediátrica para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Describir las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas que se presentan en pacientes menores de 18 años con enfermedad injerto contra huésped agudo diagnosticado con histología (piel, hígado, tubo digestivo) posterior al día 21 en el INP en un periodo comprendido de enero de 1998 a diciembre 2010

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Describir los síntomas digestivos altos: anorexia, náusea, vómito, distensión abdominal, dolor abdominal; de cada uno se describirá tiempo de presentación, asociación con manifestaciones cutáneas y hepáticas.

Describir los síntomas digestivos bajos: diarrea con/sin sangre, íleo, sangrado de tubo digestivo, enterocolitis, tiempo de presentación, asociación con manifestaciones cutáneas y hepáticas.

Describir las pruebas de función hepática (AST, ALT,GGT, BT, BD, BI) asociación con síntomas cutáneos y/o digestivos.

Describir el estadio clínico de EIH agudo en los pacientes al momento de la presentación de los síntomas gastrointestinales.

Describir los pacientes a los que se les haya realizado endoscopias y colonoscopias/rectosigmoidoscopia con biopsias, así como biopsias hepáticas y piel realizadas en pacientes con EIH agudo en el INP.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal, descriptivo.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped agudo confirmado con estudio histopatológico (intestino, piel o hígado) posterior al día 21 del trasplante de células hematopoyéticas y antes del día 100 (EIH agudo), en menores de 18 años en el período de 01 de enero 1998 al 31 de diciembre del 2010.

Criterio de exclusión

Expedientes de pacientes con EIH aguda confirmada, que no tengan seguimiento, posterior al diagnóstico.

Metodología

Se revisaron los expedientes de los pacientes del INP trasplantados de células hematopoyéticas totipotenciales con diagnóstico histopatológico de EIH agudo en el período comprendido de 01 enero 1998 al 31 de diciembre 2010, se revisó cada uno y los datos se vaciaron en una hoja de Excel.

Cálculo de muestra

Se tomaron en cuenta todos los expedientes de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, que hayan presentado Enfermedad injerto contra huésped, en el período antes mencionado.

VI Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

Los resultados se presentaron en gráficas y tablas.

Ética

Se trató de un estudio retrospectivo, descriptivo no se pone en riesgo la integridad de los pacientes.

RESULTADOS.

Se estudiaron 125 expedientes de pacientes postrasplantados, de los cuales 53 pacientes fallecieron posterior al trasplante y 72 continúan vivos. Se revisaron los expedientes y se eliminaron los 53 pacientes fallecidos por no cumplir con los criterios de inclusión de diagnóstico de Enfermedad injerto contra huésped confirmado con histología. De los 72 pacientes aún vivos, sólo 12 cumplieron con los criterios clínicos e histopatológicos de EIH agudo (16,6%)

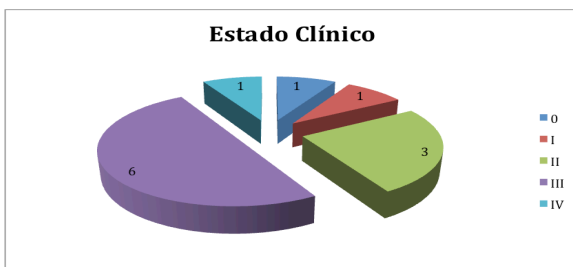
De los expedientes de los pacientes incluidos las características de la población son:

Tabla 3. Características demográficas de pacientes con EIH agudo en el INP

Edad	Minima 10 meses	Máxima 180 meses	Media 96 meses
Sexo	Masculino 8 (66%)	Femenino 4 (33,3%)	
Diagnóstico de base	Leucemia 7(58%)	Inmunodeficiencias 3(25%)	Síndrome Mielodisplásico 2(16%)
Tipo de trasplante	Alogénico 100%		

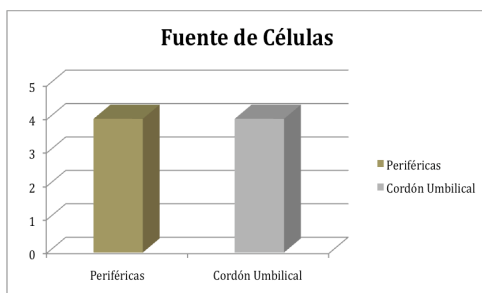
De los pacientes con diagnóstico de Enfermedad injerto contra huésped agudo (EIH), confirmado por estudio histopatológico en intestino, piel o hígado, se demostró una mayor presentación de EIH agudo G II-IV en 10/12 pacientes (83,3%) Ver gráfica

Gráfica 1. Estadios clínicos de pacientes con EIH agudo en el INP.



El resto de los pacientes no aportaron datos suficientes en los expedientes para confirmar el diagnóstico de EIH. Todos recibieron quimioterapia y profilaxis con ciclosporina 5-7mg/kgd más MTX 15mg/m² los días 1,3,5,11, a todos se le realizó estudio de serología viral para citomegalovirus, herpes, hepatitis B y C y se encontraron negativos. Todos los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas fueron alogénicos, de células periféricas 50% y 50% de cordón umbilical.

Gráfica 2. Fuente de células de pacientes con diagnóstico de EIH agudo.

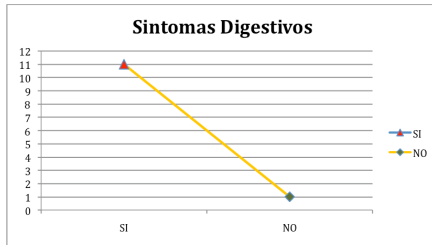


Las manifestaciones clínicas de los pacientes con EIH agudo confirmado en el INP, posterior a la revisión de los expedientes fueron los siguientes:

Se encontró la presencia de síntomas digestivos en 11/12 (91,6%), hepáticos en 7/12 (58,3%) y cutáneos 8/12 (66,6%).

Gráfica 3. Número de pacientes con síntomas digestivos con diagnóstico de EIH agudo en el

INP



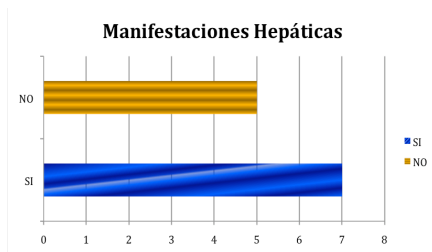
Gráfica 4. Número de pacientes con manifestaciones cutáneas con diagnóstico de EIH agudo

en el INP.



Gráfica 5. Número de pacientes con manifestaciones hepáticas con diagnóstico de EIH agudo

en el INP.

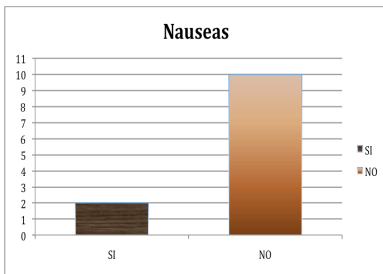


Manifestaciones Gastrointestinales.

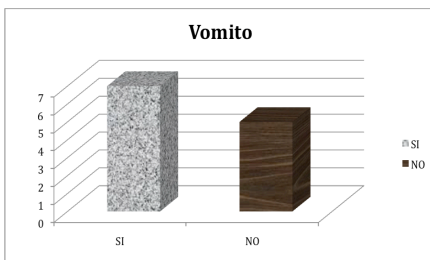
Se dividieron los síntomas digestivos en altos y bajos, siendo los primeros caracterizados por náusea, vómito, distensión abdominal y anorexia con una presentación de 16%, 58,3%, 58,3% y 25% de pacientes con EIH agudo diagnosticados en el INP respectivamente.

Con menor presentación de náusea y anorexia, las cuáles integran la manifestación más temprana en pacientes con EIH agudo “gastrointestinal” y obliga a realizar estudios de diagnóstico confirmatorios (Endoscopia y toma de biopsia) y diferenciales (infecciones, medicamentos) que pueden aumentar el porcentaje diagnóstico en estadios tempranos y el tratamiento y evolución de la enfermedad sobre todo en pacientes sin diarrea ni afección en piel.

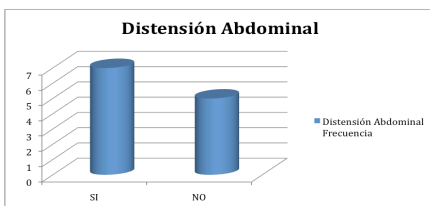
Gráfica 6. Número de pacientes con náusea en pacientes con EIH agudo.



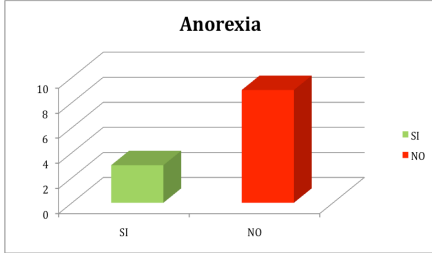
Gráfica 7. Número de pacientes con vómito en el INP



Gráfica 8. Número de pacientes con distensión abdominal con EIH agudo.

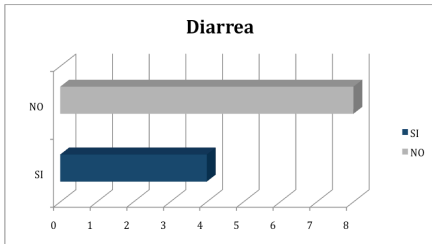


Gráfica 9. Número de pacientes con anorexia con diagnóstico de EIH agudo.

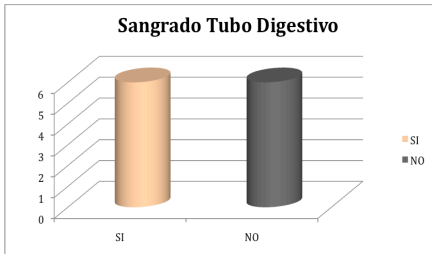


Los síntomas de tubo digestivo bajo tales como diarrea, dolor abdominal y sangrado de tubo digestivo se presentaron en 33,3%, 50% y 50% de los pacientes con EIH agudo respectivamente. Lo cual se relaciona adecuadamente con el alto porcentaje de EIH agudo en estadios II-IV y además se han correlacionado con un alto grado de mortalidad 83%.

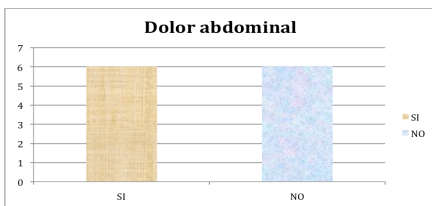
Gráfica 10. Número de pacientes con diarrea con EIH agudo en el INP



Gráfica 11. Número de pacientes con sangrado de tubo digestivo con EIH agudo



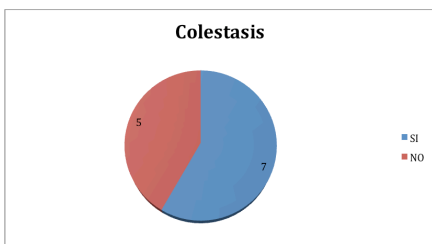
Gráfica 12. Número de pacientes con dolor abdominal con EIH agudo en el INP.



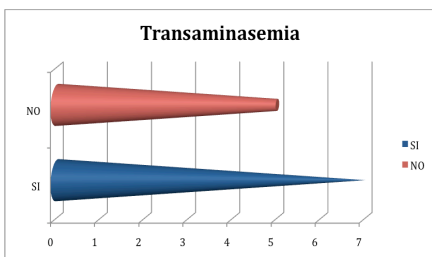
Manifestaciones hepáticas

Las manifestaciones hepáticas asociadas a EIH agudo fueron colestasis, hepatomegalia, ascitis y transaminasemia se presentaron en 58,3%, 33,3%, 0% y 58,3% que coincide con lo reportado en la literatura mundial y se presentaron en conjunto con las manifestaciones cutáneas.

Gráfica 13. Número de pacientes con colestasis con EIH agudo.



Gráfica 14. Número de pacientes con transaminasemia con EIH agudo.

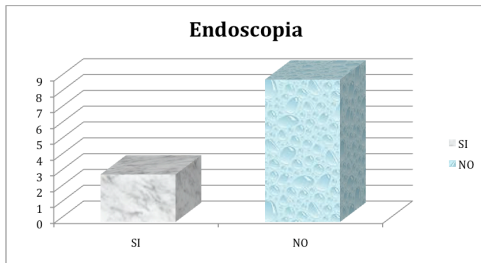


Los procedimientos diagnósticos de videopanendoscopia, colonoscopia y/o rectosigmoidoscopia con toma de biopsia se realizaron a partir del año 2008 en base a los datos clínicos aportados y previa interconsulta con el servicio de gastroenterología y nutrición del Instituto Nacional de Pediatría con los siguientes resultados:

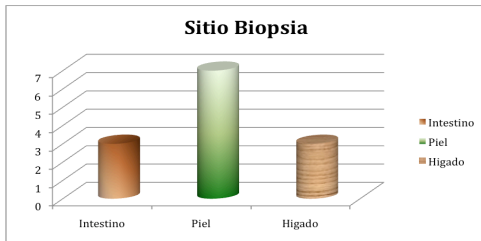
Se realizaron 3/12 (25%) procedimientos de videopanendoscopia y colonoscopia en pacientes con sospecha de EIH agudo, con diagnóstico confirmatorio por biopsia de EIH agudo en los 3 casos, con la combinación de ambas técnicas diagnósticas, lo cual se ha descrito en pacientes con EIH agudo con un porcentaje de 93% de biopsias positivas en cualquier sitio del tubo

digestivo. (Gráfica 13). Confirmando la utilidad de los estudios endoscópicos para el diagnóstico de la EIH agudo y la necesidad de un mayor uso e indicaciones en fases más tempranas de la enfermedad.

Gráfica 15. Número de endoscopias y colonoscopias realizadas en pacientes con sospecha de EIH agudo.



Gráfica 16. Sitios de biopsia para el diagnóstico de EIH agudo en el INP



DISCUSIÓN

Desde la creación del servicio de Trasplante de Médula Ósea en 2008, en el Instituto Nacional de Pediatría han aumentado considerablemente los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas como una herramienta de rescate y curativa en pacientes con enfermedades malignas y benignas.

La enfermedad injerto contra huésped agudo se presentó en nuestra población en 16,6% de los casos de pacientes que sobrevivieron al trasplante 72/125 (57,6%). Con una mayor presentación de EIH agudo grado II-IV (83,3%) con manifestaciones clínicas digestivas en 91,6% de los pacientes (diarrea, sangrado de tubo digestivo y dolor abdominal), cutáneas y hepáticas en 58,3% (colestasis y transaminasemia), lo cual se ha reportado con mayor grado de mortalidad asociada, y la presentación de EIH agudo grado 0 y I en 16,6%. La presencia de náusea y anorexia se describieron en 16% y 25% de los pacientes con EIH agudo, lo cual revela la importancia de realizar un interrogatorio dirigido a estos síntomas inespecíficos, posterior al día 21 de trasplante, con recuentos dietético-calóricos, presencia de síntomas de pirosis, odinofagia, disfagia, mucositis, para realizar un diagnóstico diferencial y confirmatorio de EIH agudo en estadio temprano "intestinal" o síndrome dispéptico, que presenta mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor. Se ha descrito un aumento en la incidencia de EIH agudo estadio II (grado I intestinal) de 20-30% hasta 50%-60% en pacientes con síndrome dispéptico con HLA idéntico de donadores relacionados si diarrea ni manifestaciones cutáneas y 86% de pacientes HLA donadores no relacionados con manifestaciones cutáneas.

La manifestaciones hepáticas de la EIH agudo generalmente se asocian con síntomas digestivos o cutáneos, caracterizados por un patrón colestásico y transaminasemia como en estos pacientes se presentó. Se realizaron 3 estudios de biopsia hepática con diagnóstico confirmatorio de EIH agudo. El estudio de biopsia hepática está indicada en casos donde se

decidan descartar otras patologías asociadas tales como el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) o enfermedad veno-oclusiva, hepatitis viral B,C, hepatotoxicidad por fármacos, es innecesaria cuando existe evidencia clara de afección en otros órganos tales como intestino, piel y pulmón.

Las manifestaciones cutáneas se presentaron en 66,6% de los pacientes con EIH agudo, lo cual se ha relacionado con mayor progresión hacia una EIH crónica.

Durante este período se realizaron sólo 3 estudios de videopanendoscopia y colonoscopia con toma de biopsias y resultados histopatológicos confirmatorios de EIH agudo en los 3 casos, demostrando la utilidad y necesidad de realizar un protocolo de atención en pacientes postrasplantados, con síntomas inespecíficos, con sospecha de EIH agudo, en estadios tempranos de la enfermedad lo cual podría modificar el abordaje diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

La afección intestinal suele encontrarse asociada siempre con alteraciones cutáneas o hepáticas obligando a la confirmación histológica.

CONCLUSIONES

La enfermedad injerto contra huésped agudo es una patología que se presenta en el 16,6% de nuestros pacientes postrasplantados en el INP.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con EIH agudo fueron del tubo digestivo en 91,6% de los casos, cutáneas en 66,6% y hepáticas en 58,3%. Con una presentación en grado II-IV de la enfermedad injerto contra huésped de 83,3%, lo cual condiciona una elevada mortalidad, con una presentación más alta que la reportada en la literatura mundial. Se presentaron sólo 2 casos de EIH agudo G0 y I que representa el 16,6% principalmente asociado con náusea y anorexia. Actualmente se ha demostrado la importancia del diagnóstico temprano de la EIH agudo asociado con síntomas digestivos altos: náusea, anorexia, pirosis, que integran el síndrome dispéptico con mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor. Lo cual indica la necesidad de realizar interrogatorios clínicos dirigidos y examen físico, evaluar recuentos calórico-dietéticos, presencia de pirosis, disfagia, odinofagia y mucositis.

La colestasis y transaminasemia fueron las manifestaciones hepáticas más frecuentes de los pacientes con EIH agudo como se ha descrito en la literatura (40-60%), la biopsia hepática es de utilidad en casos donde necesita establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías y no cuando existen datos claros de afección de EIH agudo en otros órganos.

En el INP se realizaron 3 estudios de endoscopia y colonoscopia con toma de biopsia con resultados de histología confirmatorios de EIH agudo en el 100% de los casos. En pacientes con sospecha de EIH agudo en estadios tempranos y la presencia de síntomas inespecíficos se hace indispensable el uso de la endoscopia y toma de biopsia como un procedimiento que permite confirmar el diagnóstico y realizar un diagnóstico diferencial.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis J, Smith JA. Mucosal graft-vs-host disease. *Oral Diseases* 2007; 13:519-529
2. Sun Y, Tawara I, Toubai TO, Reddy Pavan. Pathophysiology of Acute Graft-vs-Host Disease: Recent Advances. *Transl Res* 2007;150(4):197-214
3. Morris ES, Hill GR. Advances in the understanding of acute graft-vs-host disease. *British Journal Haematology* 2007;137:3-19
4. Iqbal N, Salzman D, Lazenby A, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal Graft versus Host Disease. *Am Journal of Gastroenterology* 2000;95:3035-30308
5. Jacobson DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:215-221
6. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswabathan A, Antin JH. Acute and chronic graft versus host disease after allogenic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:3685-3691
7. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza Jr FR, Ringden O et al. Higher mortality after allogenic peripheral blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4872-4880.
8. Giebel S, Giorgiani G, Martinetti M, Zecca M, Maccario R, Salvaneschi L, et al. Low incidence of severe acute graft-versus-host disease in children given haematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors prospectively match for HLA class I and II alleles with high-resolution molecular typing. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:901-907

9. Ruiz-Arguelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de condicionamiento no mieloablativo. Experiencia de una sola institución. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;88-95.
10. Feria Saldaña KH, Enfermedad injerto contra huésped: Reporte de casos y revisión de la literatura. Trabajo de Tesis Curso Avanzado de Dermatología 2008.
11. Johansson JE, Ekman T. Gut toxicity during hemopoietic stem cell transplantation may predict acute graft-versus-host disease severity in patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:2340-2345
12. Goldberg J, Jacobson DA, Zaburak ML, Vogelsang GB. Gastrointestinal toxicity from the preparative regimen is associated with an increased risk of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:101-107
13. Irani JL, Cutler CS, Whang EE, Clancy TE, Russell S, Swanson R, Ashley SW, Zinner MJ, Raut CP. Severe acute gastrointestinal graft-vs-host disease. *Arch Surg* 2008;143(11):1041-1045.
14. Martin PF, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Nash RA, Petersdorf EW, Hansen JA, Storb R. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-vs-host disease after allogenic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:320-327.
15. Weisdorf SA, Salati LM, Longsdorf JA et al. Graft versus host disease of the intestine: A protein losing enteropathy characterized by fecal alpha-1 antitrypsin. *Gastroenterology* 1983;85:1076-1081.
16. Cornelius EA. Protein losing enteropathy in graft versus host reaction. *Transplantation*. 1970;9:247-252.

17. Appeleton AL, Sviland L, Pearson ADJ, et al. The need for endoscopic biopsy in the diagnosis of upper gastrointestinal graft-vs-host disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:183-185.
18. Wu D, Hockenberry DM, Brentnall TA, et al. Persistent nausea and anorexia after marrow transplantation. *Transplantation* 1998;66:1319-1324
19. Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, et al. A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* 1986;42:602-607.
20. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, McGlave PB, Blazar B, Ramsay NKC, Kersey JH, Filipovich A. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: Clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 1990;76(3):624-629.
21. Roy J, Snover D, Weisdorf S, et al. Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 1991;51:642-646.
22. Idilman R, Arat M. Hepatic complications of allogenic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Hematol* 2008;25:111-123.
23. Lee J, Lim GY, Im SA, Chung NG, Hahn ST. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Radiol* 2008;9(5):449-457
24. Mentzel HA, Kentouche K, Kosmehl H et al. US and MRI of gastrointestinal graft-vs-host disease. *Pediatr Radiol* 2002;32:195-198.
25. Kalantari BN, Mortelé KJ, Cantisani V et al. CT features with pathologic correlation of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation in adults. *AJR* 2003;181:1621-1625.
26. Donnelly LF, Morris CL. Acute graft-vs-host disease in children: abdominal CT findings. *Radiology* 1996;198:1-9

27. Coy DL, Ormazabal A, Godwin D, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *RadioGraphics* 2005;25:305-318.
28. Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert CA et al. CT features of hepatic venoocclusive disease and Hepatic graft versus host disease in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR* 2006;186:1497-1501.
29. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA et al. Endoscopic biopsy of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: Rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008;103:982-989.
30. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H et al. Diagnostic endoscopy in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Gastrointestinal endoscopy* 2006;64(3):379-385
31. Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby AJ, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease:determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:371-376.
32. Xu CF, Zhu LX, Xu XM, Chen WC, Wu DP . Endoscopic diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(14):2262-2267.
33. Cheung DY, Kim JI, Kim SS et al. Endoscopic evaluation in gastrointestinal graft-versus-host disease: comparisons with histological findings. *Dig Dis Sci* 2008;53:2947-2954.
34. Silbermintz A, Sahdev I, Vlachos A, Lipton J, Levine J. Capsule endoscopy as a diagnostic tool in the evaluation of graft-versus-host disease. *Pediatr Transplant* 2006;10:252-254.
35. Varadarajan P, Dunford LM, Thomas JA, et al. Seeing what's out of sight: Wireless capsule endoscopy's unique ability to visualize and accurately assess the severity of

- gastrointestinal graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:643-648.
36. Washington K, Jagasia M. Pathology of graft- versus-host disease in the gastrointestinal tract. Human Pathology 2008;40:909-917.
37. Kreisel et al. Diagnosis and grading of acute graft –versus-host disease following allogenic bone marrow transplantation by sigmoidoscopy, Eur J Gastroenterol Hepatol 1994 (6).
38. Welch DC, Wirth PS, Goldenring JR et al. Gastric graft-versus-host disease revisited: does proton pump inhibitor therapy affect endoscopy gastric biopsy interpretation. Am J Surg Pathol 2006;30:444-449.

TABLAS Y GRÁFICAS.

ANEXO 1
FICHA CLINICA

Característica de interés	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable
A. Identificación			
1. Edad	Momento en el cual se diagnosticó Enfermedad injerto contra huésped (EIH)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neonato de 0-30 días 2. Lactante: 30 días a 12 meses 3. Infante: 12 a 24 meses 4. Preescolar: 2 a 5 años 5. Escolar: 6 a 12 años 6. Adolescente: 12 a 17 años 	

2. Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino 	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómica</p>
B. Antecedentes			
Enfermedad de base	Diagnóstico por el cual va a ser sometido al injerto	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia 2. Linfoma 3. Enfermedades metabólicas 4. Inmunodeficiencias primarias 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>
Tipo de trasplante	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alogénico 2. Autólogo 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómico</p>
Fuente de células progenitoras hematopoyéticas	Origen o compartimento de donde se obtienen las células progenitoras	<ol style="list-style-type: none"> 1. Células periféricas 2. Cordón umbilical 3. Médula Ósea 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómico</p>

	hematopoyéticas		
Profilaxias	Régimen de medicamentos para evitar la EIH	Todos reciben ciclosporina 5-7mg/kgdo más MTX 15mgm2d los días 1,3,5,11.	Cualitativo
Síntomas digestivos altos	Manifestaciones clínicas asociadas a inflamación o lesión de segmentos de tubo digestivo alto (proximal a ligamento de tretiz)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas. 2. Vómito 3. Distensión abdominal (Aumento de 3 cms de perímetro abdominal) 4. Dolor abdominal 	<p>Cuantitativa</p> <p>Discreta</p> <p>Policotómica</p>
Síntomas digestivos bajos	Manifestaciones clínicas asociadas a inflamación o lesión de segmentos de tubo digestivo bajo (distal a ligamento de tretiz)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diarrea (>10ml/kgd) 2. Sangrado de tubo digestivo 3. Íleo 4. Enterocolitis 	
Manifestaciones clínicas hepáticas	Manifestaciones asociadas a	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colestasis. Bilirrubina Total 	Cuantitativa

	<p>inflamación o lesión de tejido hepático</p>	<p>>2mg/dl) (Bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, gamaglutamil transpeptidasa GGT (20-110)</p> <p>2. Transaminasemia: ALT >1.5 valores normales (5-30UI/ml) AST (5-40UI/ml)</p> <p>3. Hepatomegalia: Crecimiento de glándula hepática por percusión total: Neonatos: 4±1.5cms Lactantes:5±2cms Escolares 6±2cms Adolescentes 6±2cms.</p> <p>4. Ascitis: Presencia de líquido en cavidad</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>
--	--	---	--

		peritoneal.	
Serología virus asociados	Determinación de la presencia de virus por estudios de anticuerpos o carga viral	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citomegalovirus (CMV) 2. Hepatitis B 3. Hepatitis C 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>
Biopsia	<p>Toma de un fragmento de tejido.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	<ol style="list-style-type: none"> a. Intestinal b. Hígado c. Piel 	<p>Cuantitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>
Estadio clínico (Seattle)	Valoración clínica de severidad.	<ol style="list-style-type: none"> 1. I 2. II 3. III 4. IV 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>
Endoscopia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	<ol style="list-style-type: none"> a. Panendoscopia b. Colonoscopia c. Rectosigmoidoscopia 	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>

Tabla 1. Clasificación de Enfermedad injerto contra huésped

Clasificación	Tiempo de inicio	Características
Enfermedad injerto contra huésped (EIH) agudo "Clásico"	Dentro de 100 días postrasplante (21-100 días)	Anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea profusa, rash maculopapular, hepatitis colestásica.
EIH Persistente, recurrente o tardía EIH agudo	>100 días postrasplante	Igual que la clásica, sin diagnóstico o síntomas de EIH crónico y de aparición después de retirar el tratamiento. inmunosupresor.
EIH crónico "clásico"	No hay tiempo límite	Al menos una manifestación específica de cronicidad sin datos de EIH agudo.
Síndrome de sobreposición agudo/crónico EIH	No hay tiempo límite	Característica sobrepuestas de manifestaciones agudas y crónicas en el mismo tiempo.

Tabla 2. Extensión de órganos involucrados en Enfermedad injerto contra huésped.

Estadio	Piel	Hígado (bilirrubina)	Intestino (evacuaciones/día) (Adulto/niños)
0	No rash	<2mg/dl	<500ml/d (<10mlkgd), náusea persistente
1	Rash maculopapular <25% superficie corporal (sc)	2-3mg/dl	500-999ml/d (10- 19.9mlkgd) Náusea persistente, vómito, anorexia. Con biopsia de tubo digestivo alta positiva
2	Rash maculopapular 25-50% sc	3.1-6mg/dl	1000-1500ml/d (20- 30mlkgd)
3	Rash maculopapular 50% sc	6.1-15mg/dl	>1500ml/d (>30mlkgd)
4	Eritrodermia generalizada con	>15mg/dl	Dolor abdominal severo con o sin íleo

	formación de bullas		
Grado			
I	Estadio 1-2	Ninguno	Ninguno
II	Estadio 3	Estadio I	Estadio I
III	----	Estadio 2-3	Estadio 2-4
IV	Estadio 4	Estadio 4	----

