



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA
ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO AGUDA Y CRÓNICA
EN PACIENTES POSTRASPLANTADOS DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLÓGIA PEDIÁTRICA.
P R E S E N T A:

DR. FREDENET OVIEL MENDOZA CAMARGO.

TUTOR ACADÉMICO
DR. IVÁN CASTORENA VILLA.

TUTOR METODOLÓGICO
DR. JOSÉ FÉLIX GAYTÁN MORALES.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018.



Ramírez



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS.

A mi esposa, que continúa apoyándome en la realización de mis sueños, a pesar de las adversidades, compartiéndolos y haciéndolos suyos, sin ella este logro no sería posible. Te amo.

A mis padres quienes me enseñaron a siempre fijarme objetivos y luchar hasta conseguirlos. Gracias por su amor incondicional.

A mis maestros que con sus consejos me enseñaron a dar mi máximo esfuerzo y jamás darme por vencido ante las adversidades.

Ciudad de México, Junio 2017

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO DIRECTORA DE
ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.



DR. IVAN CASTORENA VILLA.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA.

DR. FELIX GAYTAN MORALES.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. ANTECEDENTES.....	6
4. MARCO TEÓRICO.....	7
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
7. JUSTIFICACIÓN.....	18
8. OBJETIVOS.....	19
9. METODOLOGÍA.....	20
a. Descripción del estudio, diseño y procedimientos	
b. Descripción de variables (definición conceptual, operacionales)	
10. RESULTADOS FINALES.....	24
11. DISCUSIÓN.....	28
12. CONCLUSIÓN.....	30
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	31
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
17. ANEXOS (figuras, gráficas).....	33

RESUMEN.

La enfermedad aguda y crónica del injerto contra hospedero es un trastorno multisistémico que es una de las complicaciones comunes del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La enfermedad de injerto contra hospedero aguda se produce cuando las células inmunitarias trasplantadas de un donante no idéntico (el injerto) reconocen al receptor de trasplante (el hospedero) como extraño, iniciando así una reacción inmunitaria que causa la enfermedad en el receptor del trasplante.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda incluyen una erupción maculopapular clásica; náuseas persistentes y / o emesis; cólicos abdominales con diarrea; y una concentración de bilirrubina sérica en aumento. Por el contrario, los pacientes con enfermedad crónica comúnmente demuestran una afectación cutánea parecida al liquen plano o las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia; mucosa oral seca con ulceraciones y esclerosis del tracto gastrointestinal; y una concentración de bilirrubina sérica en aumento. **Objetivo**

General. Conocer cuáles son los factores de riesgo que condicionan el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de troncales, atendidos en el servicio trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo Enero del 2011 a Marzo del 2017. **Resultados** La patología que más se trasplantó dadas sus características fueron los padecimientos malignos, representando un 70%, con respecto a la patología benigna con un 40%. En cuanto al género del receptor predominó el femenino con un 60% con respecto al masculino con un 36%. La compatibilidad del HLA 32 de los 48 pacientes fueron 100% compatibles y 16 de los 48 50% compatibles. La fuente celular de las células progenitoras hematopoyéticas que predominó fue la de sangre periférica con un total de 44, seguido por cordón umbilical 3 pacientes y médula ósea 1 paciente. En este estudio el porcentaje de presentación general de EICHa fue de 40% lo cual está en el rango de lo referido en la literatura internacional. Sin embargo, es importante hacer mención que en nuestro medio el 88% de los alo-TCPH realizados son a través de fuente de sangre periférica lo cual condiciona la presencia de EICH. En cuanto a los sitios de presentación de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda la piel fue el sitio de presentación más frecuente con 34%, seguido por el hígado con 24% e intestino 18%. De acuerdo a la clasificación de Glucksberg que clasifica el grado de presentación de la enfermedad el que predominó en nuestros pacientes fue el grado II, lo cual de acuerdo a la literatura se considera de gravedad moderada, con supervivencias mayores del 55%, sin embargo, el grado III se presentó en 16% de los pacientes con una supervivencia de 25%. **Conclusiones.** El presente es un estudio global que pretende ofrecer un panorama general de la incidencia de la enfermedad de injerto contra hospedero y los factores de riesgo que la condicionan en los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. En cuanto a la incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero esta fue similar a lo reportado por el centro internacional de trasplante de médula ósea, el cual se encuentra entre un 6 a 50%, lo reportado en nuestro estudio es de 40%. De acuerdo al sitio afectado se correlaciona con lo reportado por el grupo internacional de trasplante, siendo el principal la piel. Sin embargo, llama la atención que en nuestros pacientes el segundo órgano afectado es hígado y en tercer lugar el tracto gastrointestinal, cuando lo reportado por el grupo internacional es gastrointestinal e hígado, por lo que es necesario realizar un análisis a profundidad sobre algún factor que este determinado esta relación invertida. Por último, el grado que se idéntico como predominante en nuestro estudio fue el II lo cual de acuerdo a la literatura internacional se considera de gravedad moderada con una supervivencia de hasta el 55 al 60%. Siendo esto un dato de buen pronóstico. Finalmente, este estudio pretende sentar un precedente con el fin de analizar los factores de riesgo ya conocidos condicionantes de la enfermedad de

INTRODUCCIÓN.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO.

La enfermedad aguda y crónica del injerto contra hospedero es un trastorno multisistémico que es una de las complicaciones comunes del trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La enfermedad de injerto contra hospedero aguda se produce cuando las células inmunitarias trasplantadas de un donante no idéntico (el injerto) reconocen al receptor de trasplante (el hospedero) como extraño, iniciando así una reacción inmunitaria que causa la enfermedad en el receptor del trasplante.

En ausencia del conocimiento del sistema HLA se denominó enfermedad secundaria, con base en la presencia de pérdida de peso, anorexia, diarrea y secundariamente muerte. Billiam estableció los criterios para la aparición de la enfermedad secundaria en los años 60 tomando en cuenta los siguientes criterios:

- La administración de un injerto que contiene células inmunocompetentes
- Disparidad inmunológica entre huésped y donante
- La administración del injerto a un huésped inmunosuprimido.

En el entorno humano, reconocemos tradicionalmente dos formas de enfermedad de injerto contra hospedero, aguda y crónica. La distinción original entre la aguda y crónica, se definía por la aparición antes o después del día 100 posterior a la infusión de células madre, de manifestaciones clínicas características, sin embargo esto se ha vuelto borroso recientemente debido al desarrollo de una enfermedad de injerto contra hospedero aguda más allá del día 100 después de los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o después de la infusión de linfocitos donantes, la cual se lleva a cabo después del día 100.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda incluyen una erupción maculopapular clásica; náuseas persistentes y / o emesis; cólicos abdominales con diarrea; y una concentración de bilirrubina sérica en aumento. Por el contrario, los pacientes con enfermedad crónica comúnmente demuestran una afectación cutánea parecida al liquen plano o las manifestaciones cutáneas de la esclerodermia; mucosa oral seca con ulceraciones y esclerosis del tracto gastrointestinal; y una concentración de bilirrubina sérica en aumento.

ANTECEDENTES.

DEFINICIÓN.

Enfermedad de injerto contra hospedero se ha clasificado clásicamente en variantes agudas y crónicas basadas en el tiempo de inicio usando un corte de 100 días. Sin embargo, esta división convencional ha sido desafiada por el reconocimiento de que los signos de la enfermedad aguda y crónica pueden ocurrir fuera de estos períodos designados. Esta observación ha llevado a un mayor uso de los hallazgos clínicos, en lugar de un período de tiempo establecido, para diferenciar entre enfermedad aguda y crónica. Los criterios de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), ampliamente aceptados, utilizados para diagnosticar la enfermedad de injerto contra hospedero, las manifestaciones de la enfermedad como "diagnósticas" o "distintivas" de la enfermedad crónica o como comunes a la enfermedad aguda y crónica.

La enfermedad de injerto contra hospedero aguda directa o indirectamente sigue siendo la causa principal de mortalidad a corto plazo después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La patología de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda, se ha atribuido a un proceso de tres fases que comprende el daño inicial del tejido del régimen de acondicionamiento que a su vez conduce a la activación de las células presentadoras del antígeno y la activación y proliferación de las células T donantes (fase aferente) y finalmente a la liberación de citocinas inflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa, que eventualmente producen necrosis tisular (fase eferente).

La enfermedad de injerto contra hospedero crónica es un trastorno inmunorregulatorio que ocurre después de trasplante de células progenitoras alogénico y comparte características de autoinmunidad e inmunodeficiencia. Las características se asemejan a otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, esclerodermia, cirrosis biliar primaria e inmunocitopenias. Es la principal causa de mortalidad tardía después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico. La mortalidad es causada principalmente por infecciones debidas a la inmunodeficiencia secundaria o su tratamiento.

Los pacientes con enfermedad de injerto contra hospedero se subclasifican al momento de presentación y las características presentes:

- Enfermedad de injerto contra hospedero aguda clásica: casos presentes dentro de los 100 días de trasplante de células hematopoyéticas, con características de presentación de enfermedad aguda. Las características diagnósticas y distintivas de la enfermedad crónica están ausentes.
- Enfermedad de injerto contra hospedero aguda persistente, recurrente y de inicio tardío: Los casos se presentan más de 100 días después del trasplante con características de enfermedad de injerto contra hospedero aguda. Las características diagnósticas y distintivas de la enfermedad de injerto contra hospedero crónica están ausentes.

- Enfermedad de injerto contra hospedero crónica clásica - Los casos pueden presentarse en cualquier momento después de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas. Las características diagnósticas y distintivas de la enfermedad crónica están presentes. No hay rasgos de enfermedad aguda.
- Síndrome de superposición. Los casos pueden presentarse en cualquier momento después del trasplante de células progenitoras, con características de enfermedad crónica y aguda. En ocasiones, esto se conoce coloquialmente como enfermedad de injerto contra hospedero "aguda en crónica".

EPIDEMIOLOGÍA.

Aunque se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad de injerto contra hospedero, no se dispone de estimaciones confiables de la incidencia de la enfermedad en varias cohortes debido a la variabilidad en la identificación, medición y documentación de la enfermedad de injerto contra hospedero.

La enfermedad de injerto contra hospedero aguda moderada a severa ocurre en aproximadamente el 40% de todos los receptores de trasplante de células progenitoras alogénico, pero la incidencia precisa varía considerablemente dependiendo predominantemente de la naturaleza del donante y del método de profilaxis contra la enfermedad de injerto contra hospedero. Sin una profilaxis efectiva, es una complicación casi inevitable de los donantes no emparentados y los injertos familiares no coincidentes.

En cuanto a la enfermedad de injerto contra hospedero crónica ocurre en el 40% de HLA idénticos, más del 50% de HLA-no idénticos y en el 70% de los no vinculados relacionados. Un estudio de Seattle demostró que cuanto mayor es el grado de disparidad de HLA, más temprano es el inicio de los síntomas, con una mediana de 201 días en hermanos idénticos a HLA y 133 días en donantes no vinculados pareados trasplantados con médula ósea y después de un régimen de acondicionamiento estándar.

MARCO TÓRICO.

FACTORES DE RIESGO.

Numerosos estudios han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad aguda de injerto contra hospedero:

• GRADO DE DISPARIDAD DE HLA.

Uno de los factores más cruciales en el potencial para el desarrollo de enfermedad de injerto contra hospedero es el grado de disparidad del HLA entre donante y receptor. Hay una fuerte correlación entre la incidencia y la gravedad de la enfermedad de injerto contra hospedero y el grado de desajuste de HLA.

La tipificación molecular es crucial para disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra hospedero en trasplantes de donantes no relacionados y en trasplantes relacionados donde se encuentra homocigosidad serológica. Aunque un desajuste de HLA en cualquier locus aumenta el riesgo general de desarrollar la enfermedad, existen informes contradictorios en cuanto a la importancia relativa de un desajuste en los loci de clase I o clase II.

Las observaciones iniciales subrayaron la importancia de hacer coincidencias en HLA-DRB. Se demostraron aumentos en el grado III /IV de la enfermedad de injerto contra hospedero y mortalidad cuando el donante y el receptor no coincidieron en el locus DRB.

Otros estudios han demostrado la equivalencia entre los desajustes de antígenos únicos de clase I y clase II, ya sean detectados por ADN o métodos serológicos. Además de los principales loci HLA considerados, varios "antígenos menores" se han descrito y parecen desempeñar un papel en la enfermedad de injerto contra hospedero. Los donantes relacionados apareados parecen tener menos dificultad que los donantes no relacionados similares. Esto sugiere la existencia de otros factores o antígenos menores que pueden desempeñar un papel significativo en el desarrollo.

• DISPARIDAD DE GÉNERO DE LOS DONANTES Y LOS RECEPTORES (DONANTE FEMENINO A BENEFICIARIO MASCULINO).

Aunque la importancia de optimizar la asignación de HLA de los donantes para el receptor sigue siendo uno de los aspectos más cruciales para la reducción de la enfermedad de injerto contra hospedero, existen otros factores, como la edad y el género, que pueden tener un impacto significativo en el desarrollo.

Es difícil demostrar un impacto de la edad en los trasplantes de células madre de donantes relacionados porque los hermanos son a menudo de edad similar. Incluso un examen del impacto de la edad del donante en el entorno no relacionado puede estar plagado de influencias confusas y se deben realizar análisis multivariados cuidadosos. Nademanee mostró un mayor riesgo de desarrollar un enfermedad de injerto contra hospedero que se correlaciona con el aumento de la edad del donante. Por lo tanto, la elección de un donante más joven es preferible cuando todos los demás factores son similares.

El aumento de la edad del receptor se asocia con un aumento en la incidencia y gravedad de la enfermedad. Las diferencias de género entre el donante y el receptor también pueden incrementar el riesgo de padecer enfermedad de injerto contra hospedero, específicamente el uso de una donante femenina para un receptor masculino. El mecanismo exacto para este aumento del riesgo no está claro. Se ha postulado que esto puede ser debido a las células T donantes femeninas que reconocen los antígenos H-Y en las células receptoras masculinas, como resultado de la sensibilización previa debido al embarazo, la actividad sexual o ambas.

● INTENSIDAD DEL RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Los regímenes de acondicionamiento más intensivos y las enfermedades más avanzadas también se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra hospedero. Las dosis más altas de radiación corporal total fueron especialmente asociada con el aumento de la incidencia y la gravedad de la enfermedad de injerto contra hospedero. La razón de esto no está definida, aunque se ha postulado que el acondicionamiento más intensivo causa daño de tejido aumentado que, a su vez, resulta en antígenos de huésped expuestos y un aumento en la liberación de citoquinas.

● ESQUEMA PROFILÁCTICO CONTRA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO UTILIZADO.

A lo largo de los años se han desarrollado varias estrategias tanto para la prevención como para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedero. Después de optimizar la elección del donante, el régimen de profilaxis es el siguiente paso importante para minimizar la incidencia y el desarrollo de la enfermedad de injerto contra hospedero. A lo largo de los años se han utilizado diversos agentes, como agentes únicos o en combinación. Estos agentes están dirigidos principalmente a reducir el número o la función de las células T y las citoquinas moduladoras.

PROFILAXIS DE UN SOLO AGENTE.

Los estudios iniciales se basaron principalmente en un solo fármaco para la profilaxis, utilizando fármacos adicionales para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedero clínica. El uso de agentes citotóxicos, como metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida, fueron los pilares de la terapia a finales de los años 60 y principios de los 70. La introducción de ciclosporina en la década de 1970 proporcionó una alternativa al metotrexato y se convirtió en una base sobre la cual combinar agentes adicionales. Se observó una disminución significativa de la enfermedad cuando se comparó la profilaxis con ciclosporina y metotrexato en comparación con ciclosporina sola (33-54% frente a 56-70%). Más recientemente, tacrolimus se ha utilizado como un solo agente, especialmente después del trasplante de un donador hermano relacionado.

La profilaxis primaria con un único agente utiliza generalmente ciclosporina (1,5 mg / kg de dosis inicial de 12 horas) o tacrolimus (0,015 mg / kg de dosis inicial de 12 horas), con un ajuste de la dosis basado en los niveles mínimos y el intervalo terapéutico normal indicado para el individuo.

PROFILAXIS CON COMBINACIÓN DE AGENTES.

La mayoría de los posibles receptores de trasplante hematopoyético no tendrán un donante relacionado pareado. Por lo tanto, se ha intentado el uso de donantes no relacionados y menos idóneos. En esta situación, la profilaxis con un solo agente es inadecuada y se han utilizado esquemas profilácticos combinados. Éstos se han construido típicamente sobre una base de inmunosupresión que utiliza un agente inhibidor de células T, tal como tacrolimus o ciclosporina, con la adición de diversos agentes, tales como metotrexato, esteroides, mofetil micofenolato, sirolimus, y otros.

La mayoría de las combinaciones han mostrado una relativa equivalencia en la eficacia y la supervivencia global en pacientes pediátricos. El tacrolimus se ha utilizado durante más de una década para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedero en el trasplante de médula ósea. Aunque inicialmente se utilizó como terapia de rescate para la enfermedad de injerto contra hospedero resistente a esteroides y ciclosporina, se han realizado varios estudios multiinstitucionales en adultos comparándolo con ciclosporina en combinación con metotrexato de corta duración para la profilaxis, demostrando que con tacrolimus era tan buena o superior que la ciclosporina para reducir el riesgo de desarrollarla en los trasplantes alogénicos de donantes relacionados y no relacionados.

No se ha demostrado claramente ninguna diferencia en la supervivencia cuando se comparan los regímenes que contienen ciclosporina o tacrolimus. A pesar de la disminución de la EICH, no hubo aumento en la infección, enfermedad linfoproliferativa o recaída. La dosificación recomendada para el inicio de la profilaxis con tacrolimus es de 0,03 mg / kg / día (masa corporal magra) como una infusión continua por vena comenzando uno o dos días antes del trasplante. Los niveles séricos entre 5 y 15 ng / ml están dirigidos a optimizar el control y minimizar la toxicidad. La toxicidad del tacrolimus es similar a la de la ciclosporina, aunque la hipertensión es menos frecuente en los pacientes tratados con tacrolimus que con la ciclosporina. El uso de tacrolimus en lugar de ciclosporina para la profilaxis es común en los programas de trasplante de adultos.

A pesar del uso creciente de tacrolimus en la población adulta, la ciclosporina sigue siendo predominantemente usada como profilaxis de primera línea en niños, aunque la experiencia con tacrolimus en esta población está aumentando.

• FUENTE DE INJERTO (SANGRE PERIFÉRICA O MÉDULA ÓSEA MAYOR QUE LA SANGRE DEL CORDÓN UMBILICAL).

Médula ósea.

La mayor experiencia en el trasplante de células madre es la médula ósea. La médula ósea se puede administrar fresca o descongelada (después de la crioconservación previa).

Células madre de sangre periférica.

En los últimos cinco a diez años, el uso de células madre de sangre periférica ha ido ganando popularidad debido a la facilidad de cosecha y al injerto hematopoyético más rápido. Las células madre contienen diez veces más linfocitos T en la muestra en comparación con la médula ósea. Sin embargo, la mayoría de los estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado poco o ningún aumento estadísticamente significativo en el desarrollo de enfermedad de injerto contra hospedero, aunque se ha informado de un aumento en la frecuencia y gravedad de la enfermedad de injerto contra hospedero crónica.

Sangre de cordón.

La sangre del cordón umbilical se ha utilizado con creciente frecuencia como una fuente de células madre para el trasplante. Varios grupos, incluyendo el ensayo de trasplante de sangre del cordón umbilical, han reportado una incidencia reducida de enfermedad de injerto contra hospedero aguda en pacientes que recibieron sangre de cordón umbilical con una coincidencia de los locus del HLA 2-0, en comparación con controles históricos de trasplante de celular progenitoras hematopoyéticas de médula ósea. Incluso en estos pares donorreceptores significativamente no coincidentes, la incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero grado III-IV en el día 100 fue solamente del 25%.

Los factores de riesgo menos conocidos incluyen el estado del citomegalovirus (CMV) del donante y del hospedero, la seropositividad del virus Epstein-Barr del donante (EBV), la célula madre periférica frente al trasplante de médula ósea, la presencia de un ambiente estéril (incluyendo descontaminación intestinal), y haplotipo HLA particular.

Más recientemente, hemos comenzado a apreciar la importancia de los factores genéticos no HLA en el desarrollo de enfermedad de injerto contra hospedero. Los ejemplos incluyen polimorfismos en los genes que codifican citoquinas tales como los factores de necrosis tumoral, las interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-10), interferón (IFN) γ y TGF- β y la expresión de los receptores similares a inmunoglobulinas de las células asesinas (KIR).

Curiosamente, una de las características comunes de los órganos involucrados en la enfermedad de injerto contra hospedero es que todos están expuestos a patógenos microbianos a través de la mucosa intestinal, la epidermis y la circulación portal y los estudios murinos tempranos confirmaron una reducción en la gravedad y la incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero en animales que recibieron antibiótico profilaxis para "descontaminar" el tracto gastrointestinal. Esto ha llevado a la especulación de que las posibles diferencias dentro de los individuos en las interacciones de antígenos derivados de organismos infecciosos y receptores de reconocimiento de patógenos, podría proteger o predisponer a la aparición de enfermedad de injerto contra hospedero. Hasta la fecha el más ampliamente estudiado de estos receptores es NOD2 (CARD15) que detecta muramil dipéptido (MDP), un subproducto de peptidoglucano, que es en sí mismo un componente de la pared celular de la mayoría de las bacterias.

Polimorfismos de nucleótido único (SNP) en NOD2 están presentes en aproximadamente el 15% de la población y varios investigadores han estudiado su posible asociación con la aparición de enfermedad de injerto contra hospedero. Los resultados son hasta ahora controvertidos y se requiere más trabajo para determinar su importancia real.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los signos y síntomas iniciales de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda ocurren con mayor frecuencia en el momento del injerto de glóbulos blancos. Aunque las definiciones iniciales de la EICH aguda requirieron un inicio de los síntomas antes de los 100 días después del trasplante, los actuales criterios de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) usan los hallazgos clínicos, en lugar de un período de tiempo establecido, para diferenciar entre EICH aguda y crónica. Por lo tanto, se considera que los pacientes que presentan hallazgos típicos de EICH aguda antes del día 100 tienen "EICH agudo clásico", mientras que los pacientes los que lo presentan después del día 100, típicamente al reducir la inmunosupresión, se clasifican como " EICH ". Algunos clínicos también usan los términos "GVHD agudo de inicio temprano" o "GVHD hiperagudo" para describir los síntomas de GVHD aguda que ocurren dentro de los 14 días del trasplante.

La piel, el tracto gastrointestinal y el hígado son los principales órganos diana en pacientes con EICH agudo. Esto se ilustró en un estudio prospectivo aleatorizado de la profilaxis EICH aguda en 329 pacientes sometidos a TCPH alogénico, de los cuales 110 desarrollaron enfermedad aguda de grado II - IV diagnosticada mediante criterios de consenso desarrollados antes de los criterios NIH. La participación de la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado se observaron en 70, 74 y 44 por ciento, respectivamente. La división adicional de la participación del órgano se informó como:

- Trato gastrointestinal 17%
- Trato gastrointestinal y piel 24%
- Trato gastrointestinal, piel e hígado 24%
- Trato gastrointestinal e hígado 9%
- Sólo piel 15%
- Piel e hígado 7%
- Sólo hígado 4%

PIEL.

En la mayoría de los pacientes, la primera (y más común) manifestación clínica de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda es una erupción maculo papular, que suele ocurrir en o cerca del momento del injerto de glóbulos blancos. La erupción implica inicialmente la nuca, las orejas, los hombros, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se puede describir como una quemadura solar y puede ser pruriginosa o dolorosa. A partir de estas áreas iniciales de presentación, la erupción puede extenderse para involucrar el

En la EICH severa, la erupción maculopapular forma lesiones ampollosas con necrólisis epidérmica tóxica imitando el síndrome de Stevens-Johnson. El examen histológico de la piel revela cambios en las capas dérmica y epidérmica. Los hallazgos característicos incluyen linfocitos, queratinocitos epidérmicos disqueratóticos, afectación folicular, linfocitos satélites adyacentes o circundantes a queratinocitos epidérmicos disqueratóticos, e infiltración linfocítica perivascular dérmica.

La característica histológica más consistente es la muerte celular individual (apoptosis) en la base de las criptas. Sin embargo, los cambios similares pueden resultar de la terapia citotóxica usada en el régimen preparativo para HCT, e infecciones o reactivaciones bacterianas o virales. El grado de compromiso de la piel se clasifica dependiendo del grado y la gravedad de las lesiones de la siguiente manera:

- Etapa 1: Erupción maculopapular menor del 25 por ciento del área corporal
- Etapa 2: Erupción maculopapular de más del 25 al 50 por ciento del área corporal
- Etapa 3: Eritroderma generalizado
- Etapa 4: Eritroderma generalizado con formación bulosa, a menudo con descamación.

La etapa de la participación de la piel se combina con información sobre la etapa del tracto gastrointestinal y la afectación hepática para determinar el grado de gravedad general de la EICH aguda.

TRACTO GASTROINTESTINAL.

La enfermedad de injerto contra hospedero aguda con frecuencia involucra tanto el tracto gastrointestinal superior como el inferior. La afección gastrointestinal suele presentarse con diarrea y dolor abdominal, pero también puede manifestarse como náuseas, vómitos y anorexia. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la evaluación patológica del tejido obtenido por endoscopia superior, biopsia rectal o colonoscopia.

En un estudio prospectivo, 27 pacientes con sospecha de EICH aguda del tracto gastrointestinal se sometió a la evaluación endoscópica de ambos tractos gastrointestinal superior e inferior con biopsias. Este y otros estudios sugieren que la mayoría de los casos de EICH aguda del tracto gastrointestinal pueden ser identificados por biopsia rectal. Sin embargo, una biopsia rectal negativa no descarta EICH gastrointestinal.

Se debe realizar una evaluación posterior con endoscopia superior o colonoscopia para pacientes con síntomas clínicos que sugieran una afectación gastrointestinal en el establecimiento de una biopsia rectal negativa. El diagnóstico de afectación gastrointestinal requiere una evaluación patológica del tejido. Una vez diagnosticado, el grado de afectación gastrointestinal se clasifica en función de la gravedad de la diarrea de la siguiente manera:

- Etapa 1 - Diarrea 500 a 1000 ml/día
- Etapa 2 - Diarrea 1000 a 1500 ml/día
- Etapa 3 - Diarrea 1500 a 2000 ml/día
- Etapa 4 - Diarrea > 2000 ml / día o dolor o íleo

TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR.

La afectación del tracto gastrointestinal inferior con GVHD aguda es a menudo grave y se caracteriza por diarrea, con o sin hematoquezia y cólicos abdominales. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la evaluación patológica del tejido obtenido por biopsia rectal o colonoscopia.

Los pacientes con GVHD aguda pueden desarrollar diarrea severa, excediendo ocasionalmente 10 litros al día. Las heces pueden ser inicialmente acuosas, pero con frecuencia se vuelven sangrientas. El mantenimiento de un equilibrio de fluidos adecuado puede ser extremadamente difícil en estos pacientes. La pérdida de sangre puede dar lugar a importantes necesidades de transfusión. La diarrea es secretora y característicamente continúa a pesar del ayuno y ocurre día y noche. Se puede acompañar de dolor abdominal cólico que también puede ser difícil de manejar.

El íleo grave puede desarrollarse en asociación con EICH agudo o resultar del mayor uso de opiáceos requerido para controlar la incomodidad física. Desde el punto de vista del diagnóstico, la diarrea, independientemente de la presencia de EICH aguda, es una ocurrencia frecuente después de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Durante las primeras semanas, la diarrea puede deberse al régimen preparatorio por la administración de antibióticos no absorbibles o sistémicos. Posteriormente, la superinfección y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* se deben considerar como posibles causas.

Los hallazgos radiológicos no son diagnósticos de EICH, pero si se realizan por otras razones pueden mostrar dilatación luminal con engrosamiento de la pared del intestino delgado (denominado "signo de cinta") y niveles de aire o líquido sugestivos de íleo. En la endoscopia, la EICH aguda se manifiesta como eritema manchado, lesiones aftosas, y denudación de la mucosa. Si bien la EICH aguda del intestino puede ser sugerida por los cambios en la endoscopia, la evaluación patológica de los tejidos es necesaria para el diagnóstico y la mucosa visualmente normal no elimina la posibilidad de la participación. Una biopsia rectal suele ser útil para hacer el diagnóstico de la EICH aguda que afecta el tracto gastrointestinal.

En el examen histológico, la necrosis de las células de la cripta se observa con la acumulación de material degenerativo en las criptas muertas. Con enfermedad grave, áreas enteras pueden ser desnudadas con pérdida total del epitelio, un hallazgo similar al observado en la piel. Por lo general también se realiza colonoscopia o endoscopia superior. La infección del tracto gastrointestinal, principalmente con citomegalovirus, puede imitar las características clínicas e histológicas de la EICH aguda. Como resultado, la tinción selectiva de tales patógenos debe realizarse en la muestra de biopsia.

HIGADO.

La afectación hepática generalmente se presenta en pacientes con signos de EICH cutánea y / o gastrointestinal aguda. En raras ocasiones, los pacientes presentan compromiso de la función hepática de moderada a grave sin evidencia de otra afección de órganos. Aunque la afectación hepática puede ser sugerida por anomalías en las pruebas de función hepática en la configuración de la EICH cutánea o gastrointestinal, biopsia hepática se requiere para documentar la presencia de compromiso hepático por EICH.

La afectación hepática se manifiesta por pruebas anormales de la función hepática, siendo el hallazgo más temprano y más común un aumento de los niveles séricos de bilirrubina conjugada y fosfatasa alcalina. El colesterol sérico suele ser elevado, mientras que la coagulopatía y la hiperamonemia son muy raras, pero pueden desarrollarse en casos graves. Los pacientes también pueden demostrar hepatomegalia dolorosa, orina oscura, heces pálidas, retención de líquidos y prurito. La fiebre, la anorexia y la náusea son síntomas comunes no específicos. Las anomalías en las pruebas de la función hepática reflejan la patología asociada: daño a los conductos biliares, que conduce a la colestasis. La dilatación temporal de la vía biliar común se ha descrito en este contexto. Sin embargo, un aumento en la concentración sérica de bilirrubina o fosfatasa alcalina es inespecífico.

En este contexto, los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen:

- El síndrome obstructivo sinusoidal hepático (también conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática) es una toxicidad relativamente común asociada con el uso regímenes de acondicionamiento con dosis altas que incluyen busulfan y ciclofosfamida.
- Infecciones hepáticas (principalmente hepatitis viral)
- Efectos del régimen de acondicionamiento.
- Toxicidad farmacológica, incluidos los fármacos utilizados para la profilaxis de la EICH (ciclosporina y / o metotrexato).

Aunque la presencia concurrente de la erupción característica proporciona pruebas clínicas sugestivas, la biopsia es el método más definitivo para diagnosticar la EICH del hígado. Sin embargo, esto puede no ser factible debido a la posibilidad de sangrado agudo debido a trombocitopenia severa poco después de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se puede preferir una biopsia hepática transyugular si se puede obtener una cantidad adecuada de tejido. El hallazgo histológico primario es el daño extenso del conducto biliar (p. Ej., Atipia y degeneración del conducto biliar, pérdida de células epiteliales, infiltración linfocítica de pequeños conductos biliares), lo que lleva a colestasis ocasionalmente grave.

El grado de afectación hepática se clasifica en función del nivel sérico de bilirrubina total de la siguiente manera:

- Etapa 1 - Bilirrubina 2 a 3 mg/dl.
- Etapa 2 - Bilirrubina 3 a 6 mg/dl.
- Etapa 3 - Bilirrubina 6 a 15 mg/dl.
- Etapa 4 - Bilirrubina > 15 mg/dl.

La etapa de la afectación hepática se combina con información sobre la etapa de la afectación del tracto cutáneo y del tracto gastrointestinal para determinar el grado de gravedad general del EICH agudo.

OTROS ÓRGANOS.

Como se ha descrito anteriormente, la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal son los principales órganos diana en pacientes con EICH aguda. Menos comúnmente, se ha descrito la afectación del sistema hematopoyético, los ojos y los riñones. Los cambios en estos otros sistemas de órganos no pueden utilizarse para establecer el diagnóstico de EICH aguda.

- La afectación hematopoyética puede resultar en atrofia tímica, citopenias (especialmente trombocitopenia) e hipogammaglobulinemia (especialmente deficiencia de IgA).
- La afectación ocular puede resultar en fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lago oftalmos (incapacidad para cerrar completamente los ojos).
- La afectación renal puede manifestarse como nefritis o síndrome nefrótico.

Los primeros estudios informaron que el foco principal de la reacción de injerto contra huésped ocurrió en los órganos linfoides del huésped. Por lo tanto, la competencia inmunitaria fue afectada, lo que condujo a complicaciones infecciosas frecuentes y posiblemente mortales. En los modelos murinos, EICH aguda puede afectar a la hematopoyesis, lo que conduce a una reducción de las células precursoras hematopoyéticas, pero no una clara disminución de los recuentos de sangre periférica. En humanos, el efecto de la EICH sobre el sistema hematopoyético no suele ser dramático.

La trombocitopenia persistente es una manifestación frecuente y puede observarse una profunda disminución de la concentración sérica de inmunoglobulinas (como IgA). Con EICH aguda, la inducción de enfermedad autoinmune que ocurre en asociación con la producción de autoanticuerpos puede requerir la expresión de haplotipos particulares de clase II. Existen casos aislados de pacientes con EICH aguda y / o crónica que desarrollan síndrome nefrótico debido a la nefropatía membranosa. Modelos murinos de EICH apoyan una asociación patogénica directa. La mayoría de los pacientes han tenido estabilización en la función renal y reducciones significativas en la excreción de proteínas después de la terapia con esteroides y / o ciclosporina.

En cuanto a la enfermedad de injerto contra huésped crónica pueden ocurrir en cualquier órgano, pero los sitios más frecuentemente afectados son la piel, uñas, boca, ojos, genitales femeninos, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, músculos, fascia y articulaciones. La enfermedad puede ser mono sintomática, pero también puede ser generalizada y conducir a consecuencias graves como la enfermedad pulmonar terminal o las contracturas articulares. Desde el instituto nacional de salud en su proyecto de desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped en 2005 definió nuevos criterios de diagnóstico y de estadificación.

El grupo de consenso definió los signos diagnósticos (cualquiera de estos signos por sí mismo establece el diagnóstico de enfermedad crónica sin más investigación), signos distintivos (debe ser confirmado por la biopsia pertinente u otra prueba pertinente, por ejemplo, Schirmer), otras características de EICH crónico, que no son específicos, y los signos comunes que ocurren tanto en la enfermedad aguda como crónica. No hay límite de tiempo para establecer el diagnóstico de la enfermedad de injerto contra hospedero crónica, en contraste con la definición anterior cuando podría ser diagnosticado exclusivamente sólo después de 100 días después del trasplante.

El sistema de puntuación global de los NIH incluye dos componentes. En primer lugar, cada sistema de órganos (piel, ojos de la boca, tracto GI, hígado, pulmones, articulaciones y fascia y tracto genital femenino) recibe una puntuación de 0 a 3 descrita con precisión según la gravedad del órgano afectado. En segundo lugar, se calcula el número de sitios u órganos afectados y estos juntos establecen tres categorías (leve, moderada y grave) de acuerdo con la puntuación generada.

- El EICH crónico leve refleja la participación de no más de 1 ó 2 órganos / sitios (excepto el pulmón) con una puntuación máxima de 1.
- El EICH crónico moderado implica al menos 1 órgano / sitio con una puntuación de 2 o tres o más órganos / sitios con una puntuación de 1 (o puntuación de pulmón 1).

Se diagnostica un EICH crónico severo cuando se le asigna una puntuación de 3 a cualquier órgano (o puntuación de 2 a los pulmones).

Además del NIH Global Scoring Akpek et al. Estableció una clasificación muy sencilla y útil en el 2001 para evaluar el pronóstico. Con la ayuda de los siguientes tres factores de riesgo (inicio progresivo de EICH crónico, recuento plaquetario inferior a 100.000 y más del 50% de la afectación superficial corporal de la piel) los pacientes se dividen en riesgo intermedio y de bajo riesgo (sin factor de riesgo) (1 ó 2 Factores de riesgo) y de alto riesgo (3 factores de riesgo) con probabilidades significativamente diferentes de supervivencia a largo plazo (más del 80%, aproximadamente el 50% y menos del 20%) respectivamente.

Recientemente, una puntuación de riesgo mucho más detallada ha sido propuesta por el CIBMTR después de una revisión de 5343 pacientes con EICH crónica. Se identificaron diez variables (edad, enfermedad aguda previa, tiempo transcurrido desde el trasplante al desarrollo de la enfermedad, tipo de donante, estado de enfermedad en el trasplante, profilaxis para EICH desigualdad de género, bilirrubina sérica, puntuación de Karnofsky y recuento de plaquetas) Mortalidad por recaída y supervivencia global. Esto puede ser una herramienta útil para identificar con precisión a diferentes pacientes de la categoría de riesgo en el diagnóstico de EICH crónica y tomar decisiones apropiadas con respecto a la terapia adicional y posible inscripción en ensayos clínicos.

MANIFESTACIONES DE LA EICHc.

La piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y los pulmones son los principales órganos diana involucrados en pacientes con enfermedad de injerto-vero-huésped crónica. Esto fue ilustrado en un estudio prospectivo de 458 pacientes con EICH crónica que informó de la participación en las siguientes áreas :

- Piel: 67 por ciento
- Boca: 60 por ciento
- Hígado: 52 por ciento
- Pulmón: 50 por ciento
- Ojo: 48 por ciento
- Articulaciones y fascia: 48 por ciento
- Tracto gastrointestinal: 30 por ciento
- Genitales: 12 por ciento

Los síntomas de presentación son de alguna manera similares a los encontrados en otros síndromes autoinmunes bien establecidos. Sin embargo, en la EICH crónica, no hay una presentación uniforme, sino más bien una participación variable de estos y otros órganos. Esta variación dificulta los estudios clínicos terapéuticos, ya que las comparaciones de las respuestas pueden ser diferentes dependiendo de la gravedad de la afectación, así como del órgano diana involucrado.

Los criterios de consenso NIH utilizados para diagnosticar EICH crónica clasificar las manifestaciones como "diagnóstico" o "distintivo". Las características diagnósticas son las que establecen el diagnóstico de EICH crónica sin necesidad de más investigación. Por el contrario, las características distintivas se observan en pacientes con EICH crónica y están ausentes en pacientes con EICH aguda, pero requieren más investigación para confirmar el diagnóstico. Las descripciones diagnósticas, distintivas y otras manifestaciones clínicas de la EICH crónica se describen en las siguientes secciones. (Véase "Criterio de consenso del NIH" más abajo.)

Manifestaciones mucocutáneas.

Las manifestaciones mucocutáneas de la EICH crónica incluyen cambios en la piel, las uñas, el cuero cabelludo y el vello corporal, la boca, los ojos y los genitales.

Piel.

La participación de la piel es la característica clínica más común de EICH crónica y se observa en aproximadamente el 67 por ciento de los pacientes. Tradicionalmente, la EICH cutánea crónica ha sido clasificada como líquen plano o esclerótica (semejante a la esclerodermia); Sin embargo, se reconocen muchas presentaciones clínicas diferentes de EICH crónica, lo que refleja un espectro de cambios epidérmicos y dérmicos (escleróticos).

Los detalles relativos a las manifestaciones cutáneas de la EICH crónica se presentan por separado. El inicio de la afectación cutánea puede ser anunciado por eritema generalizado, placas y ondas de descamación con eritema subyacente continuo. Los pacientes afectados a menudo dan una historia de fotoactivación. Se observan frecuentemente áreas alternadas de hiperpigmentación e hipopigmentación. Sin tratamiento efectivo, la piel afectada puede endurecerse progresivamente y fijarse a la fascia subyacente. La epidermis se vuelve significativamente atrófica con poiquilodermia prominente, con algunos pacientes que poseen lesiones localizadas que se asemejan a morfemas. La piel puede estar hiperpigmentada, hipopigmentada y / o similar a piel, con el desarrollo de contracturas articulares similares a las observadas con esclerodermia.

Los siguientes hallazgos cutáneos pueden establecer la presencia de EICH crónica sin la necesidad de nuevas pruebas o evidencia de la participación de otros órganos (es decir, características de diagnóstico):

- Poiquilodermia: Una combinación de atrofia, hipopigmentación e hiperpigmentación en la piel, generalmente apareciendo como parches con pigmentación moteada y telangiectasias.
- Características del liquen plano: Pápulas o placas eritematosas a violáceas con una predilección por las manos y los pies dorsales, los antebrazos y el tronco. La escala fina puede estar presente.
- Rasgos de esclerosis: Apariencia ondulatoria similar a la celulitis de la piel debido al engrosamiento de los septos fibrosos dentro de la grasa, particularmente en los brazos medianos y los muslos. La afectación fascial tiende a ocurrir más tarde en el período crónico, y puede dar lugar a la aparición de demarcaciones lineales prominentes, a menudo denominado "signo groove", y contracturas que limitan la amplitud de movimiento .
- Características parecidas a la morfea: Placas firmes, hiperpigmentadas, hipopigmentadas o de color de piel . La piel afectada a menudo tiene un aspecto brillante y demuestra pérdida de cabello secundaria a la eliminación de las estructuras anexiales.
- Características similares a la esclerosis del liquen: Dermatitis caracterizada por atrofia epidérmica y fibrosis dérmica superficial.

La despigmentación se observa en pacientes con EICH crónica, pero no se considera suficiente para establecer un diagnóstico inequívoco. Otras características de la EICH crónica incluyen alteraciones en la secreción del sudor, ictiosis, queratosis pilar, hipopigmentación e hiperpigmentación. Los cambios en la piel observados en pacientes con EICH crónica y aguda incluyen eritema, erupción maculopapular y prurito. La presencia de estas características comunes sugiere el subtipo de superposición de GVHD crónica.

Ojos.

Aproximadamente 40 a 60 por ciento de los pacientes con EICH crónica tendrá la participación de sus ojos. En un estudio prospectivo de 387 pacientes con EICH crónica, el 69 por ciento de los pacientes informó de síntomas oculares, mientras que los médicos documentaron la participación ocular en el 52 por ciento. Los síntomas pueden variar desde ojos secos leves hasta dolor ocular y pérdida de la visión. Los hallazgos oculares en el examen incluyen:

- Deficiencia acuosa de lágrimas (puntuación de Schirmer ≤ 5 mm) (53,4%)
- Cataratas 39.4%
- Coloración epitelial corneal: 33,6%
- Hiperemia conjuntival: 10.5%.
- Quemosis:3%.
- Desprendimiento epitelial de la córnea, fibrosis subepitelial conjuntival y formación de simblefaron <1 por ciento cada uno

De estos factores, sólo la presencia de cataratas fue un factor de riesgo para desarrollar deterioro de la agudeza visual (20/50 o peor). Esto sugiere que, aunque la GVHD crónica involucra a los ojos en la mayoría de los pacientes, la afectación ocular grave es poco frecuente.

No hay signos diagnósticos de compromiso ocular. Los signos distintivos incluyen ojos secos, arenosos y dolorosos; conjuntivitis cicatricial; queratoconjuntivitis sicca; o áreas confluentes de queratopatía puntiforme. Otras características incluyen fotofobia, hiperpigmentación periorbital y blefaritis (eritema de los párpados con edema). Mientras que la xerostomia ocular documentada por un puntaje bajo de Schirmer (≤ 5 mm) o un nuevo inicio de queratoconjuntivitis por examen con lámpara de hendidura no es diagnóstica por sí misma, estas características confirman la participación ocular en pacientes con manifestaciones diagnósticas de EICH crónica en otro órgano.

Cabello y uñas.

Mientras que los pacientes con EICH crónica comúnmente tienen cambios en sus cabellos y uñas, ninguno es diagnóstico. Los signos distintivos de las uñas incluyen distrofia, arrugas longitudinales, división o rasgos quebradizos; Onicólisis; Y la pérdida de las uñas (por lo general simétrica y afecta a la mayoría de las uñas). Los hallazgos distintivos en el cuero cabelludo incluyen un nuevo inicio de cicatrices o alopecia del cuero cabelludo (después de la recuperación de la quimioterapia y / o radioterapia); escalada; Y las lesiones papuloescamosas. Otros hallazgos incluyen cabello gris prematuro y adelgazamiento del cabello, que suele ser irregular, grueso.

Genitales.

Manifestaciones ginecológicas, como la inflamación vaginal y la estenosis, se han observado en pacientes con EICH crónica. La incidencia exacta es desconocida y las tasas informadas oscilan entre el 11 y el 48 por ciento.

Los síntomas incluyen sequedad vaginal, dispareunia, picazón, ardor, dolor al tacto, pérdida de libido y amenorrea. Los hallazgos en el examen ginecológico que pueden establecer la presencia de EICH crónica sin necesidad de pruebas adicionales o evidencia de otra afección de órganos (es decir, características diagnósticas) son características similares al liquen plano, cicatrices vaginales o estenosis. Otros signos distintivos, pero no diagnósticos, son erosiones, fisuras y úlceras.

Hígado.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EICH crónica tienen alguna participación del hígado. A menudo, la afectación hepática se manifiesta como anomalías en la función hepática sin otras complicaciones importantes. Las pruebas de función hepática se presentan con elevaciones en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, ALT o AST y concentraciones de bilirrubina. No hay signos que son diagnósticos o distintivos y los mismos hallazgos hepáticos se producen en pacientes con EICH aguda y crónica.

Se realizan biopsias hepáticas para confirmar la afectación cuando se sospecha EICH hepática aislada. Biopsias variables mostrando hepatitis lobular, hepatitis crónica persistente, hepatitis activa crónica, y una reducción o ausencia de pequeños conductos biliares con colestasis. En la mayoría de los pacientes, la fisiopatología es sugestiva de la observada con cirrosis biliar primaria, incluyendo necrosis de células biliares y engrosamiento de la membrana basal. En todos los casos, debe excluirse la infección, los efectos de drogas, la malignidad u otras causas.

Trato gastrointestinal.

El tracto gastrointestinal está implicado en la mayoría de los pacientes con GVHD crónica. En un estudio prospectivo, las lesiones orales se observaron en aproximadamente el 60 por ciento de los pacientes y la participación de otras áreas del tracto gastrointestinal estaba presente en el 30 por ciento.

La mucosa oral es comúnmente seca, a menudo resultando en dolor secundario a la ulceración. Los hallazgos en el examen de la cavidad oral que pueden establecer la presencia de EICH crónica sin necesidad de pruebas adicionales o evidencia de otra afección de órganos (es decir, características diagnósticas) son características de tipo liquen, placas hiperqueratósicas o restricción de la apertura bucal por esclerosis. Otros signos incluyen xerostomía, mucocele, atrofia de la mucosa, pseudomembranas, úlceras, gingivitis, mucositis, eritema y dolor. Es importante destacar que la gingivitis, la mucositis, el eritema y el dolor pueden ser observados en la EICH aguda y crónica y, cuando están presentes con otras características de la EICH crónica, se usan para designar el subtipo de superposición de la EICH crónica.

Los pacientes con EICH crónica pueden también tener la participación del esófago, dando por resultado disfagia, úlceras dolorosas, y la pérdida gradual del peso. Los hallazgos en la radiografía pueden incluir redes, estrechamiento

La presencia de una red esofágica y estenosis o estenosis en el tercio superior y medio del esófago es diagnóstico de EICH crónica. Entre los pacientes con afectación del intestino delgado y del colon, los síntomas y signos comunes incluyen anorexia, náuseas, vómitos, diarrea crónica, malabsorción, pérdida de peso y falta de crecimiento (generalmente en lactantes y niños). Estos síntomas se pueden ver en la GVHD aguda y el subtipo de superposición de GVHD crónica. La GVHD crónica también puede resultar en insuficiencia pancreática exocrina.

La endoscopia se realiza comúnmente para investigar la afectación del tracto gastrointestinal. Los hallazgos en la endoscopia son variables y van desde la pérdida de marcas vasculares y / o eritema focal leve hasta eritema severo, edema, exudados, erosiones y ulceración. Las muestras de biopsia pueden demostrar un aumento de la apoptosis de la cripta (grado 1), la apoptosis con los abscesos de la cripta (grado 2), la necrosis de la cripta individual (grado 3) y la denudación total de las áreas de la mucosa (grado 4).

Pulmón.

La afectación pulmonar está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con EICH crónica y puede manifestarse como obstructiva y / o restrictiva. Si bien un diagnóstico clínico de bronquiolitis obliterante es sugestiva de EICH crónica, la evidencia patológica de la bronquiolitis obliterante es diagnóstico. En contraste, la neumonía de organización (también llamada neumonía tipo bronquiolitis obliterante organizando, BOOP) se observa en EICH aguda y crónica.

Con la bronquiolitis obliterante, suele haber una evolución temporal de los síntomas y signos. Inicialmente, los pacientes son asintomáticos con alteraciones observadas sólo en las pruebas de función pulmonar. Los primeros síntomas son generalmente disnea leve en el esfuerzo o tos seca y no productiva. Los síntomas pueden progresar a disnea significativa con el esfuerzo, disminución de la tolerancia al ejercicio y tos no productiva. La afectación pulmonar puede avanzar hacia la dependencia del oxígeno, la inmovilidad y la muerte relacionadas con las infecciones pulmonares. Un diagnóstico clínico de bronquiolitis obliterante se realiza en un receptor TCPH cuando se cumplen todos los siguientes:

- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) / relación de la capacidad vital forzada (CVF) menor 0,7 y FEV1 menor 75 por ciento del predicho.
- Evidencia de atrapamiento de aire o engrosamiento o bronquiectasias de las vías respiratorias en la tomografía computarizada torácica de alta resolución, volumen residual > 120 por ciento, o confirmación patológica de la bronquiolitis restrictiva.
- Ausencia de infección en el tracto respiratorio, documentada con investigaciones dirigidas por síntomas clínicos.
- En histología, las vías aéreas pequeñas son destruidas y se puede observar la obliteración fibrosa de la luz y los bronquiolos con tejido de granulación que se extiende frecuentemente en los conductos alveolares. Este patrón histológico también se ve como una manifestación del rechazo crónico de trasplante de pulmón.

Enfermedad musculoesquelética.

Las complicaciones musculares se observan en hasta el 50 por ciento de los pacientes con EICH crónica, a menudo presentando varios meses a muchos años después de TCPH. Los signos que son comunes, pero no específicos, incluyen edema, calambres musculares, artralgia y artritis. Los dos hallazgos musculoesqueléticos más notables son la fascitis y la miositis que se asemejan a la fasciitis eosinofílica autoinmune y a la polimiositis idiopática, respectivamente. Los análisis retrospectivos han informado de estas complicaciones en menos del 5 por ciento de los pacientes sometidos a HCT alogénico.

Los hallazgos clínicos e histológicos dependen del tipo de trastorno:

- **Fascitis:** Se manifiesta clínicamente como limitaciones en la movilidad de la articulación y cambios en la piel. Generalmente hay una evolución temporal de los hallazgos cutáneos. Inicialmente, puede haber un edema marcado y no palpitable de las extremidades.

Con la progresión de la enfermedad, la hinchazón se resuelve y se sustituye por induración simétrica que da a la piel la textura de piel de naranja (peau d'orange). También se observan contracturas y rigidez de las articulaciones, lo que resulta en un rango limitado de movimiento articular, que con mayor frecuencia involucra las muñecas o los dedos. La resonancia magnética muestra una alta intensidad en el músculo en las imágenes de grasa suprimida T2.

La biopsia a menudo se aplaza debido a preocupaciones con respecto al riesgo de una cicatrización de la herida deteriorada. Cuando se realiza una biopsia, la histología demuestra infiltración linfocítica, edema y fibrosis en la fascia y los septos subcutáneos. La infiltración es difusa y se extiende a menudo dentro de la grasa subcutánea y el espacio pericapilar, pero por lo general ahorra el propio músculo.

- **Miositis:** Se manifiesta clínicamente como debilidad con o sin mialgias. La debilidad muscular se describe como moderada a severa debilidad simétrica de los músculos proximales, los flexores del cuello y / o la cintura de la extremidad. La participación de los músculos del esófago superior, la faringe, el sistema respiratorio y el corazón son raros. La creatina quinasa sérica suele ser de 5 a 50 veces el límite superior de la normalidad, pero puede estar dentro de los límites normales al comienzo del proceso de la enfermedad. También son comunes las elevaciones de otras enzimas, como la lactato deshidrogenasa, la aldolasa y las aminotransferasas. Pueden estar presentes los autoanticuerpos dirigidos contra el núcleo, las células del músculo liso o las mitocondrias.

La electromiografía es generalmente anormal y demuestra hallazgos consistentes con una miopatía inflamatoria (p. Ej., Potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas, potenciales de acción de la unidad motora de corta duración y pequeña amplitud y patrones de interferencia completos en los músculos débiles). La biopsia es necesaria para confirmar la participación.

La histopatología demuestra la degeneración, necrosis y regeneración de fibras musculares e infiltrados de células inflamatorias de origen donante.

Hematológicos e inmunes.

Aunque no son diagnósticos, los pacientes con EICH crónica comúnmente tienen anormalidades de laboratorio que reflejan cambios en los sistemas hematopoyético e inmunológico. Estos hallazgos incluyen trombocitopenia, eosinofilia, linfopenia, hipo e hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos. En un estudio de 138 pacientes con EICH crónica, la eosinofilia (rango de 0,5 a 4,4 x 10⁹ / L) y la trombocitopenia estaban presentes en 44 y 11 por ciento, respectivamente.

En otro estudio, la trombocitopenia se observó en el 15 por ciento de los pacientes con EICH crónica y predijo peor supervivencia. Aunque la etiología de estos hallazgos no está del todo clara, la mielosupresión en pacientes con EICH parece estar al menos parcialmente relacionada con el daño del nicho de la médula ósea por las células T infiltrantes del injerto.

Auto anticuerpos.

Los auto anticuerpos encontrados en pacientes con EICH crónica son similares a los observados en el lupus eritematoso sistémico y otros trastornos reumatológicos. Un estudio, por ejemplo, examinó el suero de 32 receptores de trasplante de autoanticuerpos, 20 de los cuales tenían EICH crónica. Anticuerpos antinucleares se observaron en 12 pacientes con EICH crónica y ninguno en aquellos sin EICH. La aparición de la formación de autoanticuerpos fue simultánea con el inicio de los síntomas clínicos de EICH. Una alta frecuencia de anticuerpos antimitocondriales (80 por ciento) se encontró en otra pequeña serie de pacientes con GVHD.

Células T.

EICH crónica conduce a inmunodeficiencia marcada debido a los efectos inmunosupresores directos y las consecuencias de los agentes administrados para tratar la enfermedad. Dado que EICH crónica también causa un retraso en la recuperación de la función inmune, los pacientes siguen siendo inmunodeficientes, siempre y cuando la enfermedad está activa. Se puede observar la desregulación del control de los linfocitos T y B. Debido a la profunda inmunosupresión observada con este trastorno, las infecciones recurrentes ocurren en casi todos los pacientes afectados. Estas complicaciones representan la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociadas con la EICH crónica.

IgA deficiencia.

Deficiencia de IgA se produce en muchos pacientes después de TCP alogénico, y puede estar relacionado con el desarrollo de aguda y crónica EICH.

En un estudio de 134 receptores de TCP, por ejemplo, aquellos con EICH crónica tenían niveles significativamente más bajos de IgA que los pacientes sin la enfermedad en uno y dos años después del trasplante. Sin embargo, la deficiencia de IgA sola puede no tener un papel independiente en el desarrollo de EICH crónica, ya que los niveles de IgA normales se encontraron en todos los pacientes con EICH crónica que no tenían antecedentes de EICH aguda.

Otras manifestaciones clínicas poco frecuentes que pueden ocurrir en pacientes con EICH crónica incluyen poliserositis, polimiositis, miastenia grave, vasculitis de vaso medio a medio, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, encefalitis inmunomediada, neuropatía periférica, anomalías de la conducción cardíaca, cardiomiopatía, y el síndrome nefrótico por nefropatía membranosa, o menos comúnmente, cambios mínimo de enfermedad.

La poliserositis puede manifestarse con derrames pericárdicos o pleurales, ascitis y edema facial, escrotal o de los miembros. El síndrome de sicca en pacientes con GVHD crónica es similar al encontrado en aquellos con el trastorno debido a otras enfermedades autoinmunes

DIAGNOSTICO.

Evaluación clínica.

Se debe considerar el diagnóstico de enfermedad aguda de injerto contra hospedero (EICH) en cualquier paciente que haya sido sometido a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCPH). EICH aguda puede ocurrir en cualquier momento en el post-TCPH, pero más comúnmente se produce dentro de los primeros meses después del trasplante o después de una reducción de la inmunosupresión.

El diagnóstico puede hacerse fácilmente por razones clínicas en el paciente que presenta una erupción clásica, cólicos abdominales con diarrea y una concentración de bilirrubina sérica en aumento dentro de los primeros 100 días posteriores al trasplante. En muchos casos, sin embargo, el diagnóstico es menos directo y deben considerarse y excluirse causas competitivas de anomalías aisladas. Una erupción por sí sola puede ser causada por antibióticos o de otros fármacos con los que estos pacientes son tratados a menudo, la diarrea puede ser de naturaleza infecciosa, y la hiperbilirrubinemia puede estar relacionado con los biliares o un efecto secundario de múltiples fármacos.

Confirmación histológica.

La confirmación histológica puede ser útil para corroborar una impresión clínica de posible. La piel y el tracto gastrointestinal son relativamente fáciles de biopsiar. Como se mencionó anteriormente, la biopsia hepática percutánea plantea un riesgo significativo de hemorragia mayor ya que la mayoría de los pacientes son trombocitopénicos en el momento de la presentación con GVHD. La biopsia transyugular del hígado es una alternativa más segura si se puede realizar adecuadamente.

Criterios de consenso del NIH.

Los criterios de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) utilizados para diagnosticar la EICH clasifican las manifestaciones de como "diagnósticos" o "distintivos" de la EICH crónica o como común a la EICH aguda y crónica. Los pacientes con EICH se subclasifican sobre la base del momento de presentación y las características presentes:

- EICH agudo clásico: los casos se presentan dentro de los 100 días de HCT y presentan características de EICH aguda. Las características diagnósticas y distintivas de la EICH crónica están ausentes.
- Enfermedad EICH aguda persistente, recurrente y de inicio tardío - Los casos presentan más de 100 días después de la TCPH con características de EICH aguda. Las características diagnósticas y distintivas de la EICH crónica están ausentes.
- GVHD crónica clásica - Los casos pueden presentarse en cualquier momento después de la HCT. Las características diagnósticas y distintivas de la EICH crónica están presentes. No hay rasgos de EICH aguda.
- Síndrome de superposición - Los casos pueden presentarse en cualquier momento después de la TCPH con características de EICH crónica y EICH aguda. En ocasiones, esto se conoce coloquialmente como "aguda en crónica".

Biomarcadores.

El uso de biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico de EICH aguda es un área de investigación activa. Un biomarcador ideal predeciría la apariencia y severidad de la EICH clínica aguda y ayudaría a guiar a la administración. Ningún biomarcador individual o combinación de biomarcadores está todavía listo para la aplicación clínica, pero ejemplos de proteínas séricas que están bajo investigación incluyen:

- ST2 (supresión de tumorigenicidad 2) es un miembro de la familia de receptores de interleucina 1, y un estudio de 673 receptores de TCPH con régimen mieloablativa o no mieloablativa encontró que los niveles altos de ST2 plasmático (tan temprano como 14 días después del trasplante) incrementa el riesgo y la resistencia al tratamiento de EICH aguda.
- REG3alpha (3-alfa derivado de los islotes regeneradores) se expresa mediante la regeneración de células en el epitelio gastrointestinal (especialmente las células de Paneth), y su concentración aumenta en el torrente sanguíneo como resultado de la lesión de la mucosa epitelial asociada a EICH.
- TNFR1 (receptor del factor de necrosis tumoral 1) refleja la inflamación asociada con el TNF, y los niveles séricos de TNFR1 se correlacionan con los resultados clínicos, incluyendo EICH, mortalidad sin recaída y supervivencia global.

Los estudios que utilizaron combinaciones de biomarcadores en los primeros

- Un ensayo multicéntrico analizó un panel de biomarcadores plasmáticos que se recogieron en 48 horas (antes o después) del inicio de la terapia con glucocorticoides de 492 pacientes que desarrollaron síntomas agudos de EICH.

Los resultados fueron posteriormente validados en un conjunto de 300 pacientes adicionales, que fueron tratados en múltiples centros utilizando diferentes regímenes de acondicionamiento, los grados de HLA coinciden, y los enfoques de la profilaxis y la gestión GVHD. ST2, REG3alpha y TNFR1 se combinaron para crear un algoritmo que estableció tres grupos de gravedad. La probabilidad de mortalidad no recaída (NRM) a los seis meses y la tasa de respuesta (RR) a la terapia se correlacionaron con los grupos pronósticos, y el panel de biomarcadores fue más predictivo que las evaluaciones clínicas.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO CRÓNICA.

Criterio de consenso del NIH para la gravedad de EICH crónica. Se creó un sistema de puntuación para la gravedad de EICH crónica en una conferencia de consenso apoyada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en 2005 y revisada en 2014.

El sistema de puntuación del NIH incluye información sobre el número de órganos o sitios involucrados y la gravedad dentro de cada órgano afectado (por ejemplo, piel, boca, ojos, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, articulaciones, fascia y tracto genital). La gravedad específica del órgano se puntúa de 0 a 3 con puntuaciones más altas que reflejan una enfermedad más grave. Basándose en esta información, la gravedad general se califica como leve, moderada o severa:

- Leve: Involucra dos o menos órganos o sitios sin deterioro funcional clínicamente significativo.
- Moderado Involucra tres o más órganos o sitios sin deterioro funcional clínicamente significativo o al menos un órgano o sitio con deterioro funcional clínicamente significativo, pero sin discapacidad mayor
- Grave: Mayor discapacidad causada por EICH crónica

Los datos se están recopilando prospectivamente en un intento de validar estos criterios. Los resultados iniciales apoyan el uso de este sistema de clasificación:

En un informe de los 298 pacientes adultos iniciales incluidos en un estudio prospectivo, la gravedad crónica de la EICH fue leve, moderada y grave en 10, 59 y 31 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico, respectivamente [14]. Los pacientes con un puntaje de severidad más alto tuvieron una tasa significativamente mayor de mortalidad no recaída y menor supervivencia. La supervivencia global a los dos años fue de 97, 86 y 62 por ciento para los pacientes con EICH crónica leve, moderada y grave, respectivamente. Un informe adicional sugirió que la EICH crónica moderada a grave, definida por estos criterios, se asocia con una disminución significativa de la calidad de vida.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de los casos, la enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) es un diagnóstico de exclusión y deben considerarse otras posibles causas de síntomas clínicos. El diagnóstico diferencial depende de la presentación de signos y síntomas. La mayoría de los diagnósticos alternativos pueden ser excluidos en la biopsia del tejido implicado.

- **Afectación de la piel** - El diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan signos y síntomas de EICH en la piel incluye otras causas de erupción, incluyendo erupciones de fármacos, exantemas virales, síndrome de injerto y dermatitis por radiación.
- **Trato gastrointestinal** - El diagnóstico diferencial de EICH del tracto gastrointestinal incluye otras causas de náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso. Estos incluyen causas infecciosas (por ejemplo, infección por *C difficile*, reactivación por CMV), efectos de fármacos, toxicidad por quimiorradiación, diarrea inflamatoria, síndrome de intestino corto, úlcera péptica, neoplasias y enfermedad sistémica (por ejemplo, diabetes mellitus).
- **Afectación hepática**: el diagnóstico diferencial de la EICH hepática incluye otras causas de pruebas anormales de la función hepática (aumento de la bilirrubina conjugada y de la fosfatasa alcalina). Los trastornos de confusión comunes también incluyen síndrome obstructivo sinusoidal hepático, infecciones hepáticas (principalmente hepatitis viral), efectos del régimen preparatorio y toxicidad del fármaco. A veces un diagnóstico específico es difícil sin biopsia.

GRADO.

Se han desarrollado varios sistemas para clasificar la enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH). Los dos más populares son el grado Glucksberg (I-IV) y el Sistema Internacional de clasificación de trasplantes de médula ósea (IBMTR) (A-D). La severidad de la EICH aguda se determina mediante una evaluación del grado de implicación de la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Las etapas de la afectación de órganos individuales se combinan con (Glucksberg) o sin (IBMTR) el estado de desempeño del paciente para producir un grado general, que tiene importancia pronóstica. Grado I (A) GVHD se caracteriza como enfermedad leve, grado II (B) GVHD como moderado, grado III (C) como grave, y grado IV (D) con riesgo de vida [57, 58].

El sistema de clasificación IBMTR define la gravedad de la GVHD aguda de la siguiente manera:

- **Grado A** - Etapa 1: afectación cutánea sola (erupción maculopapular de más del 25 por ciento del cuerpo) sin afectación hepática o gastrointestinal.
- **Grado B** - Etapa 2: afectación cutánea; Etapa 1 a 2 intestino o afectación hepática.
- **Grado C** - Etapa 3: afectación de cualquier sistema orgánico (eritroderma generalizado, bilirrubina de 6,1 a 15,0 mg / dl, diarrea de 1500 a 2000 ml / día).

- Grado D - Etapa 4: afectación de cualquier sistema orgánico (eritroderma generalizado con formación bulosa, bilirrubina > 15 mg / dL, diarrea > 2000 ml / día O dolor O íleo).

La clasificación es importante en términos de evaluar la respuesta a la profilaxis o tratamiento, el impacto sobre la supervivencia y la asociación con el efecto injerto contra leucemia. Los pacientes con EICH de moderada a severa tienen una tasa de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos con enfermedad leve. Como ejemplo, las tasas de supervivencia estimadas a cinco años de los pacientes con EICH aguda de grado III (C) y grado IV (D) son 25 y 5 por ciento, respectivamente. Sin embargo, debe tenerse precaución al aplicar estas tasas de supervivencia estimadas a la población actual de pacientes, habida cuenta de los cambios en la atención post-HCT. Los regímenes preventivos actuales pueden alterar los resultados generales y las expresiones de la enfermedad.

Es importante destacar que los pacientes con el mismo grado, pero diferentes patrones de piel, intestino o afectación hepática a menudo tienen resultados significativamente diferentes. En ocasiones, los pacientes se presentan con la fase IV EICH de un solo órgano; Aunque la mayoría de los médicos considerarían una manifestación como una enfermedad grave, el órgano en cuestión tiene claras implicaciones pronósticas.

A modo de ejemplo, se espera que un paciente con EICH cutánea en estadio IV tenga un resultado mucho más favorable que un paciente con EICH gastrointestinal en estadio IV solo, aunque ambos tienen EICH de grado IV total. Como resultado, se han hecho intentos para crear un nuevo sistema de estadificación que proporcione mejor información pronóstica y permita la comparación de pacientes. Ningún nuevo sistema de clasificación ha encontrado aceptación universal.

Tratamiento.

La elección de la terapia inicial para los pacientes con enfermedad aguda de injerto contra huésped depende de los órganos implicados, la gravedad de los síntomas, el régimen profiláctico utilizado. La mayoría de las opciones de tratamiento se basan en la inmunosupresión de las células T donantes, que son responsables de las manifestaciones clínicas de la EICH. Sin embargo, las mismas células son probablemente responsables de un efecto inmunológico sobre el tumor. El tratamiento debe tener como objetivo equilibrar el beneficio de reducir la EICH con el daño potencial de disminuir un efecto del TCPH.

La severidad de la EICH aguda se determina mediante una evaluación del grado de implicación de la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. El grado I describe EICH cutánea menor del 50 por ciento del área de la superficie corporal sin compromiso del hígado o del tracto gastrointestinal. Todas las otras manifestaciones de EICH aguda y enfermedad cutánea más grave se consideran grado II o superior.

- EICH Grado I: Manejo de EICH cutánea leve consiste en el uso de tratamientos tópicos (por ejemplo, esteroides tópicos) y la optimización de medidas profilácticas (por ejemplo, niveles de ciclosporina).
- EICH de Grado II o superior: Además de los cuidados descritos para la EICH de grado I, los pacientes con enfermedad más grave son tratados con glucocorticoides sistémicos (por ejemplo, metilprednisolona).

Los esteroides orales no absorbibles se añaden como terapia local para la mayoría de los pacientes con afectación gastrointestinal. Los esteroides orales no absorbibles no deben usarse en pacientes con sospecha de infección gastrointestinal.

Aunque no existe un enfoque estándar convenido para el tratamiento del EICH, los corticoesteroides siguen siendo el pilar del tratamiento inicial y cada institución debe tener directrices para el manejo. Las directrices para el tratamiento del EICH aguda han sido propuestas por la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula; El Comité Británico de Normas en Hematología y la Sociedad Británica para el Trasplante de Médula Ósea; Y el Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y European Leukemia Net. Nuestro enfoque es generalmente consistente con estas pautas.

Grado I EICH - Incluye pacientes con una erupción maculopapular menor del 50 por ciento de su superficie corporal sin evidencia de afectación hepática o del tracto gastrointestinal. El manejo de la EICH de grado I se dirige hacia el control de los síntomas locales y la maximización de los agentes profilácticos.

TERAPIA DIRIGIDA A LA PIEL.

En la mayoría de los pacientes, la primera (y más común) manifestación clínica del EICH aguda es una erupción maculopapular, que suele ocurrir en o cerca del momento del injerto de glóbulos blancos. Los esteroides tópicos son la terapia cutánea más comúnmente usada para la EICH aguda. Los antihistamínicos pueden usarse como terapia adyuvante para pacientes con prurito.

Los esteroides tópicos difieren en su fuerza, vehículo (por ejemplo, ungüentos, cremas, lociones) y el método de aplicación. En general, para la EICH cutánea, los esteroides tópicos de potencia media a alta se aplican dos veces al día a la piel húmeda y se cubren con toallas húmedas calientes como medida oclusiva ("envoltura húmeda"). La elección del esteroide tópico y la duración de la terapia debe tener en cuenta la localización de la enfermedad. Las medidas generales para el manejo del prurito incluyen hidratantes, cremas no irritantes, corticosteroides tópicos y antihistamínicos.

No hay acuerdo sobre la terapia de segunda línea para la enfermedad cutánea que es resistente a los esteroides tópicos, y la práctica clínica varía. Un enfoque es el uso de tópico tacrolimus. El tacrolimus tópico (0.1 por ciento para adultos) se aplica dos veces al día hasta la resolución de síntomas. Si la enfermedad se dispara al interrumpirse, el tacrolimus tópico puede reiniciarse a una dosis más baja (0,03 por ciento) y luego interrumpirse al resolver los síntomas.

OPTIMIZACIÓN DE LOS AGENTES PROFILÁCTICOS.

Todos los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénico con injertos de células T repletas deben recibir profilaxis para la EICH. Cuando se desarrolla EICH aguda de cualquier grado, el régimen profiláctico debe ser optimizado para asegurar un nivel terapéutico. Para aquellos que ya no reciben profilaxis, el agente profiláctico previo (por ejemplo, ciclosporina) debe reiniciarse para alcanzar niveles terapéuticos.

Aunque la práctica varía, el régimen de profilaxis más común es la combinación de ciclosporina y metotrexato. La ciclosporina se administra para alcanzar una concentración terapéutica objetivo, que varía según el tiempo transcurrido desde el trasplante. Se usa una concentración objetivo de 200 a 300 mcg / L durante las primeras tres a cuatro semanas después del trasplante; por lo que si no hay EICH, la concentración objetivo se reduce a 100 a 200 mcg / L hasta tres meses después del trasplante, y luego disminuye aún más. Los pacientes que desarrollan EICH de cualquier grado deben tener su dosis de ciclosporina ajustada para asegurar un nivel terapéutico (por ejemplo, 200 a 300 mcg / L).

Aunque el tacrolimus y la ciclosporina están estrechamente relacionados, varios informes anecdóticos sugieren que el tacrolimus puede usarse para tratar a pacientes que no han tenido profilaxis con ciclosporina. Actualmente, sin embargo, estos son sólo informes de casos y resúmenes; No hay estudios prospectivos que sugieran la tasa real de rescate con tacrolimus para aquellos que han fallado la profilaxis con ciclosporina.

Grado II a IV EICH.

Como se describió anteriormente, la EICH de grado I describe como EICH cutánea menor del 50 por ciento de área de superficie corporal sin afectación hepática o del tracto gastrointestinal. Todas las otras manifestaciones de EICH aguda y enfermedad cutánea más grave se consideran grado II o superior. Los pacientes con EICH aguda de grado II o superior son tratados con glucocorticoides (por ejemplo, metilprednisolona).

La beclometasona oral, un glucocorticoide no absorbible, se añade para la mayoría de los pacientes con afectación gastrointestinal. La beclometasona oral no debe administrarse si se sospecha una infección gastrointestinal, como la colitis por citomegalovirus (CMV). Los esteroides tópicos se pueden agregar para el control adicional de lesiones cutáneas. Además, el régimen profiláctico debe optimizarse para asegurar un nivel terapéutico.

Los estudios que evaluaron la adición de otros agentes a los glucocorticoides han tenido resultados mixtos. El mayor fue un ensayo de fase II aleatorizado que evaluó la eficacia relativa de los glucocorticoides más uno de los cuatro agentes (ie, etanercept, micofenolato, denileucina, pentostatina) para el tratamiento inicial de la EICH aguda.

GLUCOCORTICOIDES.

Los glucocorticoides son la terapia inicial estándar para los pacientes con EICH aguda de grado II o superior. El glucocorticoide más comúnmente utilizado es la metilprednisolona. Aunque se han utilizado diferentes dosis y programas, el más utilizado es la metilprednisolona 2 mg / kg por día en dosis divididas. Los esteroides se continúan durante varias semanas en los respondedores y luego disminuyen gradualmente durante un período de varios meses. El descenso progresivo es importante para prevenir un destello de EICH.

Se considera que los pacientes que demuestran progresión de la enfermedad en el día 5 o la no respuesta en el día 7 tienen resistencia a los corticosteroides. Tratamiento de EICH aguda con glucocorticoides resultados en las tasas de respuesta completa que van de 25 a 40 por ciento.

Se ha evaluado una variedad de diferentes regímenes de glucocorticoides para el manejo de la EICH aguda. Los estudios iniciales utilizaron dosis altas (por ejemplo, 10 a 20 mg / kg) de bolo intravenoso metilprednisolona. Estos estudios mostraron una alta tasa de respuesta, pero se complicaron por infecciones oportunistas, neumonitis intersticial, y recrudescimiento de EICH con reducción de dosis. Los estudios posteriores que evaluaron dosis más moderadas de metilprednisolona (1,5 a 2 mg / kg) informaron buenas tasas de respuesta en general, pero pobres resultados para las personas con grave EICH.

TRATAMIENTO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL DIRIGIDO.

EICH agudo con frecuencia implica el tracto gastrointestinal superior e inferior. La afección gastrointestinal suele presentarse con diarrea y dolor abdominal, pero también puede manifestarse como náuseas, vómitos y anorexia. La confirmación del diagnóstico se recomienda mediante la evaluación patológica del tejido obtenido por endoscopia superior, biopsia rectal o colonoscopia.

La diarrea y la inflamación intestinal después de TCPH alogénico puede ser causada por bacterias y virus patógenos o por EICH. Los cultivos bacterianos, los ensayos de reacción en cadena de polimerasa viral (PCR) y los análisis histológicos de muestras de biopsia intestinal son imperfectos para distinguir la infección de EICH, en parte porque la lista de posibles patógenos intestinales tras el trasplante es incompleta.

Además, es relativamente común que los pacientes tengan tanto EICH como infección vírica (por ejemplo, colitis por CMV). Por lo tanto, la causa de la diarrea asociada al trasplante y la enterocolitis pueden permanecer poco claras y las decisiones para aumentar la inmunosupresión para mejorar la EICH deben ser equilibradas frente a los riesgos potenciales de exacerbar una infección no diagnosticada.

Para los pacientes con EICH con afectación gastrointestinal sin infección gastrointestinal, sugerimos el uso de glucocorticoides sistémicos más los esteroides orales no absorbibles en lugar de la terapia sistémica sola. La mayoría de los pacientes necesitarán nutrición suplementaria. Octreotide puede reducir la cantidad de diarrea, pero debe ser interrumpido dentro de las 24 horas después de la resolución de la diarrea para evitar el desarrollo de íleo.

Los esteroides orales no absorbibles, tales como budesonida y beclometasona, pueden aumentar las tasas de respuesta y permitir dosis más bajas de esteroides sistémicos. En un estudio aleatorizado, 60 pacientes con anorexia y mala ingesta oral por EICH intestinal fueron tratados con prednisona (1 mg/kg al día) más placebo o beclometasona oral (8 mg / día). El tratamiento con beclometasona se asoció con una mayor probabilidad de una respuesta de tratamiento inicial al día 10 (71 frente al 55 por ciento) y una respuesta de tratamiento duradera al día 30 (71 frente al 41 por ciento).

En un segundo ensayo, 129 pacientes fueron tratados durante 10 días con prednisona (con disminución progresiva después de 10 días) y luego asignados aleatoriamente para recibir placebo o beclometasona oral (8 mg / día VO). En una intención de tratar, los pacientes asignados al tratamiento con beclometasona tuvieron un riesgo significativamente menor de fracaso del tratamiento con EICH y disminuyeron la mortalidad, especialmente entre los que recibieron trasplantes no relacionados y con HLA no coincidentes.

Los pacientes con afectación gastrointestinal deben ser evaluados por un especialista en nutrición. Estos pacientes suelen tener desnutrición, pérdida de proteína enteropatía, y anomalías en el magnesio, zinc, vitamina B12 y vitamina D. La mayoría de los pacientes necesitarán suplementación con soporte nutricional enteral o parenteral. Se prefiere la ruta enteral, si se tolera. Los pacientes con diarrea superior a 500 ml / día deben ser considerados para la nutrición parenteral, con una reintroducción gradual de una dieta oral una vez que la diarrea disminuye a <500 ml / día.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Los pacientes con EICH deben ser evaluados diariamente para detectar evidencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad (por ejemplo, infección) y síntomas (por ejemplo, prurito, diarrea). Debe realizarse una evaluación más formal los días 5 y 7 después del inicio del tratamiento. Se considera que los pacientes que demuestran la progresión de la enfermedad en el día 5 o la no respuesta en el día 7 tienen resistencia a los glucocorticoides.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESISTENTE

ELECCIÓN DEL AGENTE.

Para los pacientes con EICH aguda resistente a glucocorticoides, se requieren tratamientos de segunda línea, pero generalmente tienen menos éxito que los glucocorticoides. Estos incluyen micofenolato de mofetil (MMF), etanercept, fotoféresis, células estromales mesenquimales, sirolimus y pentostatina. Los datos para otras formas de tratamiento de la EICH son más anecdóticos por naturaleza. Los agentes que se pueden tratar incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra objetivos tales como CD25, TNF-alfa, el receptor de células T, y el receptor de IL-2. Hay datos limitados para guiar la elección de la terapia.

En nuestro centro y otros, los pacientes que no tienen dosis altas de esteroides por lo general son tratados con MMF. La eficacia de estos agentes ha sido limitada, lo que ilustra la necesidad de inscripción de estos pacientes en ensayos clínicos bien diseñados con el fin de desarrollar mejores regímenes de tratamiento.

AGENTES DE SEGUNDA LÍNEA.

Mofetil Micofenolato (MMF) tiene propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antitumorales e inmunosupresoras. MMF se ha evaluado para el tratamiento de EICH resistente a glucocorticoides en pequeños ensayos prospectivos.

Aunque el MMF ha parecido ser más eficaz que otros agentes disponibles en este contexto, su verdadera eficacia parece ser limitada y otros agentes son muy necesarios. En un ensayo que incluyó 235 pacientes con EICH recientemente diagnosticado que requirieron terapia sistémica fueron asignados aleatoriamente para recibir corticosteroides más MMF o corticosteroides más placebo. La adición de MMF no mejoró significativamente la supervivencia libre de EICH aguda (60 versus 50 por ciento) o la incidencia acumulada de EICH crónica a los 12 meses (42 versus 43 por ciento). El análisis exploratorio de subconjuntos tampoco demostró un beneficio en cohortes de mayor riesgo (grado II / IV o EICH visceral). El MMF se asoció con una mayor incidencia de leucopenia.

Etanercept: Es una proteína de fusión del receptor TNF-alfa humano recombinante, se ha utilizado solo o en combinación para tratar EICH crónica y aguda. En un conjunto de estudios se utilizó la combinación de etanercept (0,4 mg / kg por dosis administrada dos veces por semana) y metilprednisolona (dosis inicial de 2 mg / kg / día) en 61 pacientes con EICH de nueva aparición. La profilaxis de infección incluyó norfloxacin0 o levofloxacino más fluconazol o voriconazol. Los resultados, que se compararon con un grupo contemporáneo de 99 pacientes tratados con metilprednisolona sola, incluyeron los siguientes:

- Los pacientes tratados con etanercept más esteroides fueron significativamente más propensos a alcanzar la remisión completa (RC) después de 28 días que los tratados con esteroides solo (69 frente a 33 por ciento). Esta diferencia se observó en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (HCT) de donantes relacionados (79 frente a 39 por ciento), así como donantes no relacionados (53 versus 26 por ciento).
- Los niveles plasmáticos de TNFR1, un biomarcador para la actividad EICH, se elevaron al inicio y disminuyeron significativamente sólo en pacientes que alcanzaron RC.
- La mayor tasa de RC observada en los que recibieron etanercept se tradujo en una supervivencia significativamente superior a los 100 días después del inicio del tratamiento (82 frente al 66 por ciento).
- Las tasas de infección durante los primeros 100 días de tratamiento por infección bacteriana, viral o invasiva fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Pentostatina: Es un análogo de la purina, inhibe la proliferación y la función de las células T, y se ha utilizado para prevenir la EICH. Los estudios se limitan a los ensayos de brazo único y el ensayo de fase II aleatorizado descrito anteriormente. Un ensayo de fase I ha explorado la eficacia de pentostatina en el tratamiento de EICH aguda. Se observaron respuestas completas en 14 de 22 pacientes con EICH aguda refractaria a los esteroides a una dosis máxima tolerada de 1,5 mg / m² IV por día durante tres días. La linfopenia era universal; El fármaco fue de otro modo bien tolerado. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Una reducción del 50 por ciento de la dosis se ha sugerido para los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado de 30 a 50 ml / min / 1,73 m².

Sirolimus: Se ha utilizado para el tratamiento de la EICH aguda refractaria. Un estudio de fase I / II de 21 pacientes con EICH aguda de grado III / IV demostró que 12 pacientes respondieron al uso de sirolimus con cinco respuestas completas y siete respuestas parciales. El sirolimus se administró como una dosis de carga de 15 mg / m² seguido de una dosis diaria de 5 mg / m² diarios durante 13 días o en una dosis de 4 a 5 mg / m² sin una dosis de carga durante 14 días. La mielosupresión era frecuente; Dos pacientes también desarrollaron convulsiones. Cinco pacientes desarrollaron síndrome urémico hemolítico. El uso de sirolimus también se ha asociado con el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) después de los regímenes de acondicionamiento mieloablatoivo, especialmente cuando se emplearon dosis mieloablativas de busulfán.

Otros fármacos que se han estudiado en pequeños estudios de fase I / II o encuestas retrospectivas para el tratamiento de la EICH aguda incluyen ruxolitinib, fotoquimioterapia, globulina antitimocítica, diversos anticuerpos monoclonales y administración de células estromales mesenquimales.

Ruxolitinib: Es un inhibidor selectivo de Janus kinasa (JAK) que se utiliza en el tratamiento de la mielofibrosis primaria y policitemia vera, tiene actividad contra la EICH aguda. La señalización de JAK contribuye a la inflamación y al daño de tejido en EICH. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de ruxolitinib para las citopenias y para el deterioro renal o hepático. La toxicidad incluye citopenias, disfunción hepática, molestias neurológicas, reactivación de infecciones virales e infecciones bacterianas o fúngicas.

Un "síndrome de abstinencia" que se asemeja a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se puede ver cuando ruxolitinib se interrumpe en la mielofibrosis. La reducción de la dosis debe ser gradual en lugar de abrupta, se recomienda precaución para controlar un síndrome de tipo de retirada, y la reanudación del ruxolitinib (y otros tratamientos médicos) puede ser necesaria en el establecimiento de síntomas severos.

A modo de ejemplo, entre cuatro pacientes tratados con ruxolitinib para EICH aguda y / o crónica después TCPH uno de los dos pacientes que recibieron una dosis más alta (10 mg / día) de ruxolitinib desarrolló citopenias graves y murió con recurrencia de EICH en breve después de suspender la medicación; Ruxolitinib no se ha comparado directamente con otros agentes inmunosupresores en ensayos prospectivos.

Fotoféresis extracorpórea: La fotoféresis extracorpórea (FEC) consiste en la infusión de los linfocitos periféricos autólogos irradiados con ultravioleta-A que se han recogido por aféresis y se han incubado con 8-metoxipsoraleno. Este enfoque se utiliza para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y varias enfermedades autoinmunes y se ha utilizado para tratar el rechazo después del trasplante de órganos. El mecanismo de su acción no está claro, aunque parece disminuir la regulación de los clones de células T activado y, posiblemente, aumentar las células T reguladoras en el modelo murino.

Varios estudios han sugerido que FEC puede tener un papel en el tratamiento de EICH aguda y crónica.

- Un análisis retrospectivo multicéntrico de 98 pacientes con EICH refractaria a los esteroides tratados con FEC (57 pacientes) o terapia anticitoquina (etanercept o inolimumab, 41 pacientes) informó que FEC resultó en tasas superiores de respuesta completa (54 frente a 20 por ciento) y supervivencia (Razón de riesgo 2.12; IC del 95%: 1.13-3.96).

Globulina antitimocítica: La globulina antitimocítica (ATG) se ha utilizado para la prevención de la EICH aguda en pacientes con un donante no relacionado o un donante haploidéntico sometido a acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida. Para aquellos que no recibieron ATG como parte de su régimen profiláctico, el ATG puede ser considerado para el manejo de pacientes con EICH aguda refractaria a glucocorticoides. El papel primario de las células T en la patogénesis de la EICH proporciona la justificación para el uso de ATG y otros anticuerpos anti-células T. Un informe inicial de Seattle evaluó la eficacia de ATG entre 60 pacientes con EICH de grado II: 36 mejoraron, 12 no mejoraron y 12 tuvieron enfermedad progresiva.

Estas observaciones proporcionaron la razón para un ensayo aleatorio posterior que comparó ATG (administrado en días alternos para seis dosis) y prednisolona (2 mg / kg por día durante 10 días). Se observaron más respuestas en el grupo de esteroides, aunque la diferencia no fue significativa. Todos los sistemas de órganos parecían responder a la terapia con esteroides, mientras que ATG produjo sólo unas pocas respuestas incompletas en el tracto gastrointestinal y en el hígado.

Anticuerpos monoclonales: Se han evaluado anticuerpos monoclonales dirigidos contra células T, células T activadas, el receptor de interleucina-2 (antígeno CD25), moléculas de adhesión y factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de EICH. La utilidad de estos anticuerpos puede ser difícil de evaluar debido a una serie de factores. En casi todos los ensayos, los anticuerpos se utilizaron como terapia de segunda línea en pacientes que no respondieron a los glucocorticoides. Además, los anticuerpos monoclonales son selectivos, actuando en sitios específicos en la cascada inmunológica, y puede ser que la terapia de combinación en una etapa anterior proporcione resultados superiores.

Anticuerpos terapéuticos contra el receptor de interleucina-2 (CD25): incluyen anticuerpos monoclonales humanizados, daclizumab y basiliximab, y el anticuerpo monoclonal de ratón, inolimomab. El bloqueo del receptor de IL-2 previene la proliferación de células T y puede reducir la EICH; Sin embargo, las células T reguladoras son importantes en la modulación de la EICH y su eliminación puede contribuir a los peores resultados.

Los anticuerpos terapéuticos dirigidos contra el receptor de interleucina-2 no han mostrado mayor eficacia o seguridad en comparación con otros tratamientos para EICH aguda resistente a glucocorticoides.

Alemtuzumab: El tratamiento con el anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 alemtuzumab se evaluó en 20 pacientes con EICH intestinal aguda grave (grado III / IV) resistente a esteroides. Las tasas de respuesta completa y global fueron de 35 y 70 por ciento, respectivamente. La reactivación del citomegalovirus, la infección bacteriana y la aspergilosis invasiva fueron complicaciones frecuentes, requiriendo un seguimiento cuidadoso y un tratamiento de apoyo anti infeccioso.

Es importante destacar que el fabricante de alemtuzumab retiró este producto del mercado estadounidense en septiembre de 2012. Estas acciones no estaban relacionadas con problemas de seguridad, sino que se preparaban para la comercialización prevista de este medicamento bajo un nombre diferente para la esclerosis múltiple.

Tocilizumab: Es un anticuerpo anti receptor de la interleucina-6 que se ha utilizado en el tratamiento de la EICH refractaria a los esteroides. En un estudio de tocilizumab, las respuestas se observaron en cuatro de seis pacientes con EICH aguda refractaria y en uno de los dos pacientes con EICH crónica. El segundo paciente con EICH crónica tenía una estabilización de la enfermedad que permitió una reducción moderada de la inmunosupresión.

La terapia fue bien tolerada. Las infecciones fueron el evento adverso más frecuente. Varios pacientes tuvieron elevaciones transitorias en los niveles séricos de transaminasas y un paciente interrumpió el tratamiento debido al empeoramiento de la hiperbilirrubinemia preexistente. Es necesario un estudio adicional para determinar la eficacia y la toxicidad a largo plazo de este agente en el tratamiento de la EICH.

Células del estroma mesenquimal: La médula ósea contiene un pequeño número de células estromales mesenquimales (MSC), que son capaces de diferenciarse in vitro e in vivo en células de origen mesenquimal (por ejemplo, fibroblastos, adipocitos, osteoblastos, condrocitos) y son fundamentales para el suministro de los factores de crecimiento que apoyan la hematopoyesis. El potencial inmunosupresor de estas células, incluyendo su capacidad para inducir células T reguladoras CD4 + / CD25 + / FOXP3 +, ha establecido el escenario para sus pruebas como inmunosupresores celulares, para promover la recuperación hematopoyética después de TCP autóloga y alogénica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa) y crónica (EICHc) representan la complicación más frecuente y grave que se presenta posterior de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, por lo que la clasificación correcta determinara el tratamiento y el pronóstico.

La frecuencia de presentación de la EICHa Grado I según los reportes en la literatura es hasta de un 30% y en grado II a IV se extiende desde un 30 - 80% de los pacientes; estos rangos tan amplios están determinados por diversos factores de riesgo como las diferencias en los protocolos de trasplante, la fuente de células progenitoras del donador, los esquemas de profilaxis etc. La EICH es responsable de un 15 a 40% de la mortalidad posterior al trasplante de los pacientes; y existen factores de riesgo bien establecidos que determina la aparición de la enfermedad.

La EICH representa una complicación grave con elevada morbimortalidad y de manera secundaria estancias intrahospitalaria prolongadas, que tienen como consecuencia costos elevados del tratamiento y deterioro en la calidad de vida del paciente, entorno familiar y social.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la incidencia de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda y crónica en pacientes post TCPH alogénico en el HIMFG durante el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017?

¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para el desarrollo de la enfermedad de injerto contra hospedero en pacientes post TCPH alogénico en el HIMFG durante el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017?.

JUSTIFICACIÓN.

Existen reportes en donde se señala que la frecuencia de presentación y el grado de severidad de la enfermedad injerto contra huésped depende de diversos factores de riesgo bien conocidos. Sin embargo, en nuestro instituto nacional de salud se desconoce cuál es la frecuencia de esta complicación y cuáles son los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de este padecimiento en los pacientes que son sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por lo tanto al realizar el análisis individual y en combinación de cada uno de estos factores de riesgo, permitirá conocer la frecuencia de presentación y los factores que más influyen en el desarrollo de EICH en nuestros pacientes.

OBJETIVOS.

GENERAL.

1. Conocer cuáles son los factores de riesgo que condicionan el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de troncales, atendidos en el servicio trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo Enero del 2011 a Marzo del 2017.

SECUNDARIO.

1. Conocer la frecuencia de presentación de la enfermedad injerto contra hospedero en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células troncales atendidos en el servicio trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo Enero del 2011 a Marzo del 2017.
2. Determinar la mortalidad generada por este padecimiento en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células troncales atendidos en el servicio trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo Enero del 2011 a Marzo del 2017.
3. Conocer los grados de severidad de enfermedad injerto contra huésped aguda en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células troncales atendidos en el servicio trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo Enero del 2011 a Marzo del 2017.

HIPOTESIS.

La incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero es los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas alogénico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017 es de un 40% similar a lo reportado en la literatura internacional.

Los factores de riesgo identificados que condicionaron la presencia de enfermedad de injerto contra hospedero es los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas alogénico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017 fueron régimen de acondicionamiento mielo ablativo, dosis celular mayor de 6×10^6 , compatibilidad del HLA menor del 100% y fuente celular sangre periférica, fueron los factores que más condicionaron el desarrollo de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS.

Tipo de Estudio.

Estudio epidemiológico de tipo cohorte, observacional, retrospectivo.

Población Objetivo

Pacientes menores de 18 años que recibieron un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (donador relacionado y no relacionado), que hayan desarrollado enfermedad injerto contra hospedero de enero del 2011 a marzo del 2017.

Población Elegible

Pacientes atendidos en el servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2017.

Criterios de inclusión

- a) Expedientes de pacientes menores de 18 años de cualquier sexo
- b) Que presenten el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped de acuerdo a los criterios establecidos por Glucksberg.
- c) Que hayan recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- d) Atendidos en el servicio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero del 2011 a marzo del 2017.
- e) Que contengan necesariamente los siguientes datos: edad del paciente al momento del trasplante, genero, enfermedad de base que motivo al procedimiento, fecha del trasplante, origen de las células madre y dosis celular, régimen de acondicionamiento y esquema de profilaxis contra EICHa, estado previo de infecciones al trasplante, infecciones durante los primeros 7 días del trasplante, días postrasplante al momento del diagnóstico de EICHa, órganos afectados y grado de severidad.

Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con enfermedades infecciosas, o toxicidad por fármacos que generen los signos o síntomas característicos de la EICHa en la piel y sistema digestivo.
- b) Pacientes con pérdida del injerto.
- c) Pacientes con trasplante autólogo.

Métodos.

- a. Se realizó una búsqueda de pacientes basados en los datos en las bitácoras de ingreso de la unidad de trasplante de células progenitoras.
- b. Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- c. Se realizó recolección de datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad al momento del trasplante, género, enfermedad de base que motivo el trasplante, fecha del trasplante, origen de las células troncales, dosis celular, régimen de acondicionamiento y esquema de profilaxis contra EICH, en caso de haber sido donador femenino especificar el número de gestas, estado previo de infecciones al trasplante, infecciones durante los primeros 7 días del trasplante, días postrasplante. al momento del diagnóstico de EICHa, órganos afectados y grado de severidad). Y se descargara la información a la hoja de recolección de datos anexa a este protocolo (Anexo 1)
- d. Se establecerá una base de datos en hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis.

Cálculo de tamaño de muestra

Este estudio es de tipo censal, por lo tanto se incluirá el total de la población del periodo. Al término del estudio calcularemos el poder estadístico alcanzado con la muestra reunida.

RECURSOS:

MATERIALES

- Expediente Clínico.
- Hoja de Recolección de Datos.
- Estudio Histopatológico.

HUMANOS

- Residente de Oncología Pediátrica realizó el protocolo de investigación y análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolecto la información de los expedientes, clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador Responsable: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor Metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de este, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

Financiamiento

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al HIMFG, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no genera gastos adicionales al HIMFG. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará análisis univariado para conocer la frecuencia de presentación por edad, sexo y riesgo, frecuencia de enfermedad de injerto contra huésped y mortalidad. Se realizará análisis bivariado para conocer las asociaciones entre las variables de riesgo así como cálculo de riesgo relativo para su estimación en las asociaciones estudiadas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ninguna	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Cuantitativa Discreta	Calendario	Meses
Dosis celular de CD 34+.	Se refiere a las células troncales con capacidad de autorenovación diferenciación y capaces de restablecer la hematopoyesis, obtenidas mediante aféresis previa movilización con filgrastim para sangre periférica.	Cuantitativa Numérica continua	Dosis de células CD 34+/μL de las fuentes de sangre periférica, médula ósea y cordón umbilical medido mediante estudio de Citometría de flujo con Aparato Forward Scatter de Miltenyi Biotec, por Químico especialista en Banco de Sangre.	1. >6 x10 ⁶ /kg de peso del receptor 2. <6 x10 ⁶ /kg de peso del receptor
Fuente de células progenitoras hematopoyéticas	Se refiere al sitio de donde son cosechadas las células troncales las cuales tienen capacidad de autorenovación diferenciación y son capaces de restablecer la hematopoyesis.	Cualitativa Nominal Politémica	Dosis de células CD 34+/μL de las fuentes de sangre periférica, médula ósea y cordón umbilical medido mediante estudio de Citometría de flujo con Aparato Forward Scatter de Miltenyi Biotec, por Químico especialista en Banco de Sangre.	1 = Cordón umbilical 2 = Médula ósea 3 = Sangre Periférica
Donador HLA compatible No relacionado	Se refiere a que existe una compatibilidad del 100% en los antígenos de HLA I y II entre el receptor y su donador sin que exista parentesco entre ambos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mediante secuenciación de ADN con aparato para tipificación de antígenos HLA tipo I (A,B,C) y HLA tipo II (DQ,DP,DR) mediante estudio molecular de alta resolución con primers de secuencia específica, Roche Molecular System, realizado por Químico especialista en Laboratorio de Biología Molecular.	0 = No 1 = Si
Donador HLA No compatible relacionado	Se refiere a que existe un porcentaje de disparidad entre los antígenos de HLA I y II del donador y su receptor, pero existe parentesco entre ambos, el cual generalmente es Padre e Hijo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mediante secuenciación de ADN con aparato para tipificación de antígenos HLA tipo I (A,B,C) y HLA tipo II (DQ,DP,DR) mediante estudio molecular de alta resolución con primers de secuencia específica, Roche Molecular System, realizado por Químico especialista en Laboratorio de Biología Molecular.	0 = No 1 = Si
Régimen mieloablativo	Es el régimen de quimioterapia que se aplica al receptor en donde el objetivo es la de crear espacio medular, provocar inmunosupresión y eliminar enfermedad mínima residual.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Agentes de quimioterapia empleados en altas dosis con el fin de producir mieloablación: Ciclofosfamida 120 mg/kg/dosis Busulfan 0.8 a 1.2 mg/kg/dosis Etopósido 60 mg/kg/dosis	0 = No 1 = Si
Radioterapia en el acondicionamiento	Se refiere a la aplicación de radioterapia corporal total a diferentes dosis, las cuales producen daño epitelial de las mucosas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Radioterapia Corporal Total aplicada por Radio-Terapeuta con máquina de Cobalto 60. Marca Theratron 780. Dosis: 600 cGy - 1200 cGy	0 = No 1 = Si
Genero del donador	Se refiere a las características biológicas del donador.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ninguna	1. Femenino 2. Masculino
Sangre periférica > médula ósea	Se refiere a que esta bien establecido que la sangre periférica tiene mayor riesgo de desarrollar EICHa en comparación con una infusión de células CD 34+ obtenidas directamente de la médula ósea.	Cualitativa Dicotómica	Células CD 34+	0 = No 1 = Si
EICH	Se refiere a la presencia de los signos y síntomas característicos de la enfermedad injerto contra huésped y corroborados por estudio histopatológico	Cuantitativa Nominal	EICHa cutánea EICHa hepática EICHa gastrointestinal Establecido por Especialista del Servicio Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	0 = No 1 = Si
Grado de severidad de EICH aguda	El grado de severidad se establece por la combinación de estadios clínicos de los tres órganos blanco afectados por la EICHa que son piel (P), hígado (H) y gastrointestinal: tubo digestivo alto (TDA) tubo digestivo bajo (TDB)	Cuantitativa Ordinal	Grado I (P:1, TDA:0, TDB:0, H:0) Grado II (P:3, TDA:1, TDB:1, H:0) Grado III (P: - TDA -, TDB: 2-4, H: 2-3) Grado IV (P: 4, TDA -, TDB -, H: 4) Establecido por Especialista del Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	1. I 2. II 3. III 4. IV
Grado de Severidad con riesgo	La severidad de las manifestaciones clínicas de la EICHa se clasifica en 4 grados, siendo el Grado I (leve), grado II (moderado) y los grados III y IV (severo), los 2 últimos tienen mayor importancia para el pronóstico de la enfermedad ya que su presencia aumenta morbilidad y riesgo de desarrollar hasta en 80% la EICH crónica.	Cuantitativa Ordinal	Grado I (P:1, TDA:0, TDB:0, H:0) Grado II (P:3, TDA:1, TDB:1, H:0) Grado III (P: - TDA -, TDB: 2-4, H: 2-3) Grado IV (P: 4, TDA -, TDB -, H: 4) Establecido por Especialista del Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	1. EICHa Grado I, II 2. EICHa Grado III y IV
Tiempo de aparición de EICH	Se refiere a los días posterior a la infusión de progenitores en los que se presenta la enfermedad, generalmente este periodo abarca los primeros 100 días postrasplante.	Cuantitativa Numérica Discreto	A partir del día de Trasplante de progenitores hematopoyéticos los días subsiguientes.	Número de Días

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017 se realizaron 48 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. Dado que el instituto es un hospital de tercer nivel de atención se han realizado trasplante de diversas entidades nosológicas que así lo ameritan. Las más frecuentemente identificadas en nuestro instituto nacional de salud se reportan en la Figura 1.

DIAGNOSTICO.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Anemia Aplásica	8	16.0
	Síndrome Mielodisplásico	2	4.0
	LMA	11	22.0
	LLA	22	44.0
	Otros	5	10.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 1: Pacientes por grupo diagnóstico que recibieron trasplante de células progenitoras en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017.

GENERO RECEPTOR.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Masculino	18	36.0
	Femenino	30	60.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 2: Representa el porcentaje de los pacientes de acuerdo al género que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017.

HLA.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	100	32	64.0
	50	16	32.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 3: Representa el porcentaje de compatibilidad del HLA que presentaban los pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017.

FUENTE CELULAR.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cordón Umbilical	3	6.0
	Medula Ósea	1	2.0
	Sangre Periférica	44	88.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 4. Fuente celular utilizada en pacientes trasplantados de celular progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero del 2011 a marzo del 2017.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO AGUDA.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	28	56.0
	Si	20	40.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 5. Representa el porcentaje de pacientes que desarrollaron EICH, posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

SITIOS DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO AGUDA.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Piel	17	34.0
	Intestino	9	18.0
	Hígado	12	24.0
	Total	38	76.0
Perdidos	Sistema	12	24.0
Total		50	100.0

Figura 6. Representa el porcentaje de los sitios más frecuentemente afectados por la EICHa, posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

GRADO DE PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	GI	7	14.0
	GII	9	18.0
	GIII	8	16.0
	GIV	5	10.0
	Total	29	58.0
Perdidos	Sistema	21	42.0
Total		50	100.0

Figura 7. Representa el grado de presentación de la EICHa posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO CRÓNICA.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	3	6.0
	No	45	90.0
	Total	48	96.0
Perdidos	Sistema	2	4.0
Total		50	100.0

Figura 8. Representa el porcentaje de presentación de EICHc posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

ORGANOS AFECTADOS EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDERO CRONICA.			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Ojos	1	2.0
	Hígado	3	6.0
	Pulmón	2	4.0
	Otros	1	2.0
	Total	7	14.0
Perdidos	Sistema	43	86.0
Total		50	100.0

Figura 9 Representa los órganos más frecuentemente afectados en la EICHc posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO/EICHa					
		Régimen de Acondicionamiento		Total	
		Mielo ablativo	No mielo ablativo		
EICHa	Si	Recuento	19	0	19
		% dentro de Régimen Acondicionamiento	55.9%	0.0%	39.6%
	No	Recuento	15	14	29
		% dentro de Régimen Acondicionamiento	44.1%	100.0%	60.4%
Total		Recuento	34	14	48
		% dentro de Régimen Acondicionamiento	100.0%	100.0%	100.0%

Figura 10. Representa la asociación entre el régimen de acondicionamiento y el desarrollo de EICH posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

DOSIS CELULAR/ EICHa					
			EICHa		Total
			Si	No	
Dosis Celular.	>6	Recuento	19	7	26
		% dentro de EICHa	100.0%	24.1%	54.2%
	<6	Recuento	0	22	22
		% dentro de EICHa	0.0%	75.9%	45.8%
Total		Recuento	19	29	48
		% dentro de EICHa	100.0%	100.0%	100.0%

Figura 11. Representa la asociación entre la dosis celular infundida y el desarrollo de EICH posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

HLA / EICHa.					
			EICHa		Total
			Si	No	
HLA	<100	Recuento	16	0	16
		% dentro de EICHa	84.2%	0.0%	33.3%
	>100	Recuento	3	29	32
		% dentro de EICHa	15.8%	100.0%	66.7%
Total		Recuento	19	29	48
		% dentro de EICHa	100.0%	100.0%	100.0%

Figura 12 Representa la asociación entre la compatibilidad del HLA y el desarrollo de EICH posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

FUENTE CELULAR/EICHa.					
			Fuete Celular		Total
			Sangre Periférica	Cordón Umbilical/Medula Ósea.	
EICHa	Si	Recuento	19	0	19
		% dentro de Fuente Celular	43.2%	0.0%	39.6%
	No	Recuento	25	4	29
		% dentro de Fuente Celular	56.8%	100.0%	60.4%
Total		Recuento	44	4	48
		% dentro de Fuente Celular.	100.0%	100.0%	100.0%

Figura 13 Representa la asociación entre la fuente celular y el desarrollo de EICH posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2011 a marzo del 2017.

DISCUSION.

La enfermedad injerto contra huésped es actualmente la complicación más frecuente después de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, si bien es una complicación tratable, en casos graves compromete la calidad de vida del paciente, hospitalización prolongada y mayor costo en la atención. La patología que más se trasplantó dadas sus características fueron los padecimientos malignos, representando un 70%, con respecto a la patología benigna con un 40%. En cuanto al género del receptor predominó el femenino con un 60% con respecto al masculino con un 36%. La compatibilidad del HLA 32 de los 48 pacientes fueron 100% compatibles y 16 de los 48 50% compatibles. La fuente celular de las células progenitoras hematopoyéticas que predominó fue la de sangre periférica con un total de 44, seguido por cordón umbilical 3 pacientes y médula ósea 1 paciente.

En este estudio el porcentaje de presentación general de EICHa fue de 40% lo cual está en el rango de lo referido en la literatura internacional. Sin embargo, es importante hacer mención que en nuestro medio el 88% de los alo-TCPH realizados son a través de fuente de sangre periférica lo cual condiciona la presencia de EICH. En cuanto a los sitios de presentación de la enfermedad de injerto contra hospederero aguda la piel fue el sitio de presentación más frecuente con 34%, seguido por el hígado con 24% e intestino 18%.

De acuerdo a la clasificación de Glucksberg que clasifica el grado de presentación de la enfermedad el que predominó en nuestros pacientes fue el grado II, lo cual de acuerdo a la literatura se considera de gravedad moderada, con supervivencias mayores del 55%, sin embargo, el grado III se presentó en 16% de los pacientes con una supervivencia de 25%.

En cuanto a la enfermedad de injerto contra hospederero crónica la frecuencia de presentación en nuestros pacientes fue de 6%, que de acuerdo a los reportes internacionales el rango puede variar de un 6 a 80%, por lo tanto, nos encontramos dentro de los rangos internacionales. Los órganos más frecuentemente afectados en nuestros pacientes fueron hígado 6% y pulmón 4% de acuerdo a la literatura internacional estos órganos se encuentran en el tercer y cuarto lugar de presentación por frecuencia, los sitios más comunes reportados en la literatura internacional son piel y cavidad oral. Por lo que será necesario investigar si existe algún factor condicionante para esta variación en cuanto a la presentación en nuestros pacientes.

En cuanto a la relación de los factores de riesgo con el desarrollo de la enfermedad de injerto contra hospederero, se identificó que en cuanto al régimen de acondicionamiento mieloablativo, la dosis celular mayor de 6×10^6 , HLA menor de 100% y la fuente celular de sangre periférica fueron los factores condicionantes para el desarrollo de EICH, siendo concordante con lo que se reporta a nivel internacional.

CONCLUSIÓN.

El presente es un estudio global que pretende ofrecer un panorama general de la incidencia de la enfermedad de injerto contra hospedero y los factores de riesgo que la condicionan en los pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En cuanto a la incidencia de enfermedad de injerto contra hospedero esta fue similar a lo reportado por el centro internacional de trasplante de médula ósea, el cual se encuentra entre un 6 a 50%, lo reportado en nuestro estudio es de 40%. De acuerdo al sitio afectado se correlaciona con lo reportado por el grupo internacional de trasplante, siendo el principal la piel. Sin embargo, llama la atención que en nuestros pacientes el segundo órgano afectado es hígado y en tercer lugar el tracto gastrointestinal, cuando lo reportado por el grupo internacional es gastrointestinal e hígado, por lo que es necesario realizar un análisis a profundidad sobre algún factor que este determinado esta relación invertida.

Por último, el grado que se idéntico como predominante en nuestro estudio fue el II lo cual de acuerdo a la literatura internacional se considera de gravedad moderada con una supervivencia de hasta el 55 al 60%. Siendo esto un dato de buen pronóstico. Finalmente, este estudio pretende sentar un precedente con el fin de analizar los factores de riesgo ya conocidos condicionantes de la enfermedad de injerto contra hospedero e identificarlos de manera temprana.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El presente estudio es de tipo descriptivo por lo que únicamente nos enfocamos en identificar los factores que predisponen al desarrollo de la enfermedad de injerto contra hospedero así como su incidencia comparándola con lo reportado a nivel internacional, sin embargo dentro de las limitaciones que identificamos es que hay ciertos factores que varían en nuestros pacientes como el sitio primario, por lo que es necesario una investigación más detallada.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fecha	Actividad.
Octubre a Diciembre del 2016	Establecer la metodología
Enero a Marzo del 2017	Consulta de Expedientes
Abril a Mayo 2017	Análisis de Resultados
Junio del 2017	Entrega de Tesis.

BIBLIOGRAFIA.

1. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:945.
2. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119:296.
3. Lee SE, Cho BS, Kim JH, et al. Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48:587.
4. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 1987; 67:397.
5. Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5728.
6. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117:3214.
7. Styczynski J, Tridello G, Gil L, et al. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2016; 34:2212.
8. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood* 2014; 124:287.
9. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342:1846.
10. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009; 114:702.
11. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 67:1172.
12. Kim DH, Sohn SK, Kim JG, et al. Clinical impact of hyperacute graft-versus-host disease on results of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:1025.
13. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007; 109:2751.
14. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis

- after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92:2303.
15. Sale GE, Lerner KG, Barker EA, et al. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1977; 89:621.
 16. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:988.
 17. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB, et al. Clinical, laboratory, and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 1992; 99:397.
 18. Kitamura K, Asada H, Iida H, et al. Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:802.
 19. Aslanian H, Chander B, Robert M, et al. Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:720.
 20. Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA, et al. Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:982.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Edad al momento del Trasplante _____

Diagnostico _____ Fecha del Trasplante _____

Dosis celular infundida exacta _____ Expediente _____ Genero _____

Datos		Señalar el dato positivo con una X y rellenar el espacio en blanco			
Dosis celular de CD 34+ Obtenidos de sangre periférica	>8.3 x10 ⁶ /kg de peso del receptor	< 8.3 x10 ⁶ /kg de peso del receptor			
Fuente de células progenitoras hematopoyéticas	Sangre periférica	Cordón umbilical	Médula ósea		
Donador HLA compatible No relacionado	Si		No		
Donador HLA No compatible relacionado	Si		No		
Sangre periférica > médula ósea	Si		No		
EICH aguda	Si		No		
Grado de severidad de EICH aguda	I	II	III	IV	
Grado de severidad con riesgo	I,II		III,IV		
Régimen mieloablativo	Si	No	Esquema de Quimioterapia:		