



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO Y
ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED DE 0-18 AÑOS,
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO
ENTRE ENERO 2007-FEBRERO 2017**

PRESENTA: DRA. MARTHA CECILIA MARTÍNEZ SOTO HOLGUÍN

DR. JOSE REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEON
TUTOR DE TESIS





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.

ÍNDICE

Resumen estructurado	4
Pregunta de Investigación	7
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	17
Objetivos	18
Material y métodos	19
Variables	20
Método e instrumento de recolección de datos	20
Análisis estadístico	21
Consideraciones éticas	21
Resultados	22
Discusión de resultados	29
Conclusiones	31
Anexos	32
Cronograma de actividades	33
Bibliografía	34

Resumen

Introducción

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia curativa para diversas enfermedades, su uso ha incrementado en los últimos 20 años. La enfermedad injerto contra huésped es un síndrome clínico-patológico causada por una población de linfocitos T maduros del injerto, las cuales atacan a tejidos del receptor¹⁰, ocurre en el 10-50% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea¹¹ e involucra tres órganos; tracto gastrointestinal (25%), piel (25%) e hígado (12%).

En el Instituto Nacional de Pediatría el servicio de trasplante de células hematopoyéticas realiza el mayor número de TCPH de la República Mexicana y en un trabajo de tesis realizado por Cadena-León JF(2012) en esta institución, se reportó que en pacientes con EICH agudo existe la presencia de manifestaciones gastrointestinales en 91,6% piel 66.6% e hígado 58.3%, reportando además la presencia de STD en 50% de los pacientes con EICH y mayor mortalidad asociada hasta de un 80%¹¹. Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped están bien definidos, el más importante es la disparidad de HLA, además de la edad del donador mayor al receptor, donador de sexo femenino, multiparidad del donador en receptor masculino, compatibilidad grupo sanguíneo ABO¹¹.

Existen pocos datos acerca de la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en pediatría asociado a enfermedad de injerto contra huésped, en el estudio de Khalid y Kaan (2006), reportan presencia de sangrado de tubo digestivo alto hasta en 33% de los casos, manifestado por hematemesis, sangrado por sonda nasogástrica o melena y en 7% de los casos sangrado de tubo digestivo bajo, manifestado por hematoquezia o diarrea con sangre¹⁶.

Los factores de riesgo en pacientes con EICH asociados a sangrado de tubo digestivo descritos son: trasplante alogénico de donador no relacionado, profilaxis para EICH diferente al uso de inhibidores de calcineurina, uso de metotrexate, uso globulina anti timocito, trasplante de cordón umbilical, trombocitopenia severa (<20mil después del día +28 de trasplante), presencia de EICH grado III-IV, además de que todos los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped presentan disminución de factor XIII de coagulación, incrementando así el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal¹

Los sitios de sangrado reportados con mayor frecuencia en pacientes con EICH son el intestino delgado y colon, y los mecanismos de lesión asociados: son microangiopatía trombótica, síndrome de fuga capilar y extravasación de eritrocitos.

Debido a la alta frecuencia de síntomas gastrointestinales durante los primeros 100 días post trasplante, como náusea, vómito, diarrea con o sin sangre, dolor abdominal, distensión abdominal y sangrado de tubo digestivo más del 50% de los pacientes son sometidos a estudios endoscópicos, los cuales asociados a la toma de biopsias intestinales, son la base para el diagnóstico de EICH, dado

que la sintomatología para esta enfermedad es vaga y altamente inespecífica (vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia y náusea). El 34.2% de los pacientes con EICH tuvieron imágenes endoscópicas sugestivas de EICH, de estos, el 35.3% de los pacientes se descarta dicha enfermedad por histología, por lo que se describe que la sensibilidad de hallazgos endoscópicos de EICH es del 34%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 73% y valor predictivo negativo el 48%⁴, concluyendo así que el diagnóstico basado en hallazgos endoscópicos es pobre, con alto porcentaje de falsos negativos y de falsos positivos, los hallazgos endoscópicos no se correlacionan con la gravedad de la clínica en el caso específico de enfermedad de injerto contra huésped. La combinación de colonoscopia, mas ileoscopia o endoscopia alta más colonoscopia tenían la mayor tasa de biopsias positivas de acuerdo a hallazgos endoscópicos, siendo del 95% y 94% respectivamente.

Cuando los pacientes con EICH presentan sangrado de tubo digestivo, es importante establecer el sitio de sangrado, de acuerdo a las características del sangrado, se puede clasificar por sitio anatómico en alto, cuando el sitio de sangrado se encuentra proximal al ligamento de Treitz, bajo cuando el sitio de sangrado va desde válvula ileocecal al recto y oculto que generalmente se ubica el sangrado en la tercera porción del duodeno, yeyuno, ileon proximal y medio. De acuerdo a la severidad se clasifica en sangrado de tubo digestivo anemizante cuando hay pérdida de 15-20% del volumen sanguíneo cuando hay disminución >2gr y no anemizante es aquel que no causa hemodinámicas o hematológica. En un estudio realizado por Jiang Q y colaboradores, reportan a la hematoquezia como el síntoma más frecuente de sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH tanto agudo como crónico.¹⁷ Según Khalid Khan y colaboradores (2006), en uno de los estudios en pacientes pediátricos con EICH con mayor descripción de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos reporto la presencia de sangrado de tubo digestivo alto dado por hematemesis, melena y sangrado por sonda nasogástrica en el 33% de los pacientes y sangrado de tubo digestivo bajo manifestado por hematoquezia o diarrea sanguinolenta en el 7% de los casos¹⁶.

En cuanto al manejo de sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH, existen diversas opciones, entre las que se incluye el manejo farmacológico: inhibidores de producción de ácido, medicamentos vasoactivos y antifibrinolíticos, La terapéutica endoscópica es utilizado cuando hay disponibilidad y experiencia en personal entrenado, dentro de las terapias empleadas se encuentra la inyección con vasoconstrictores, cauterización y terapia mecánica, para asegurar la eficacia del tratamiento endoscópico de hemostasia, de manera general es necesario utilizar 2 terapias, entre las que se incluyen: inyección, térmica o mecánica.^{15,18} Hoy en día existen, nuevas terapias emergentes, entre las mas importantes, se incluye el uso de Hemospray, el cual es un polvo que se aplica a través de un catéter por medio de un sistema presurizado de CO₂, el polvo absorbe la humedad en el sitio de sangrado y concentra los tiempos de coagulación en el sitio de lesión, se debe de colocar en área de sangrado activo, no existen estudios estandarizados en adultos, pero cada día existen mas estudios sobre su eficacia y seguridad en sangrado de tubo digestivo no variceal tanto alto como bajo¹⁸.

El manejo quirúrgico de estos pacientes aun no está estandarizado, en muchas ocasiones involucra resección del intestino delgado, sin embargo, en ocasiones dada la alta morbi y mortalidad del padecimiento, se considera como la única opción terapéutica.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el tratamiento que recibieron los pacientes con sangrado de tubo digestivo y EICH en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2007 a febrero 2017?

¿Cuál es la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH?

¿Cuál es la frecuencia de sangrado de tubo digestivo anemizante y no anemizante en pacientes que presentan sangrado de tubo digestivo asociado a EICH?

¿Cuál es la frecuencia en la que se presenta sangrado de tubo digestivo alto, bajo y oculto en el sangrado de tubo digestivo asociado a EICH?

¿Cuáles serían los factores asociados para que un paciente con EICH presente sangrado de tubo digestivo?

¿Con qué frecuencia el sangrado de tubo digestivo lleva a la muerte a un paciente con EICH?

¿Cuántos días permanecen en promedio en terapia intensiva los pacientes con sangrado de tubo digestivo?

¿Cuál es la eficacia del tratamiento (médico y endoscópico) para evitar la muerte?

Marco Teórico

Definición:

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCPH) es hoy en día una terapia curativa para enfermedades hemato-oncológicas, metabólicas e inmunodeficiencias primarias y su uso se ha incrementado en los últimos 20 años. La enfermedad de injerto contra huésped (EICH), infecciones y neoplasias recurrentes son de las complicaciones más frecuentes que se presentan en los pacientes postrasplantados¹.

La EICH es un síndrome clínico-patológico descrito por primera vez por Barnes y Loutit en 1955 y se define como una patología causada por una población de células linfoides sensibilizadas (linfocitos T maduros) del injerto, las cuales atacan a tejidos del receptor.¹⁰ Por lo que la enfermedad de injerto contra huésped consiste en la capacidad de generar una reacción por parte del injerto en un huésped inmunológicamente comprometido incapaz de generar una reacción inmunoprotectora, contra sus células inmunodeficientes, convirtiéndose lo que inicialmente era una medida salvadora para prolongar su vida en una marcada limitación para su adecuado desarrollo y estabilidad emocional.¹⁰ De manera general existe involucro de tres órganos principales: tracto gastrointestinal, piel, e hígado; cualquiera puede estar afectado o la combinación de estos, la severidad depende del involucro de cada órgano de acuerdo a la clasificación descrita por Glucksberg, la cual fue modificada en 1995.

La enfermedad de injerto contra huésped de manera histórica ha sido dividida clínicamente como aguda y crónica, de acuerdo al tiempo de aparición, siendo aguda la que aparece antes de los 100 días después del trasplante de médula ósea y crónica, aquella que se manifiesta después de los 100 días post trasplante, sin embargo, con las nuevas terapias para condicionamiento esto se ha ido modificando y clínicamente no es tan clara esta separación, por lo que los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos elaboraron una nueva clasificación en la que se incluyen dos nuevas entidades: EICH agudo de aparición tardía y síndrome de solapamiento. La EICH aguda de aparición tardía, es aquella que aparece después del día 100 post trasplantado con manifestaciones clínicas de EICH agudo y sin datos clínicos de EICH crónico⁷.

En los pacientes con EICH, el síndrome de tubo digestivo (STD), es una de las complicaciones más representativas, se presenta hasta en un tercio de los pacientes post trasplantados, con una mortalidad elevada.

Epidemiología

La enfermedad de injerto contra huésped se presenta entre el 10-50% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea¹¹, involucra tres órganos principales: tracto gastrointestinal (25%), piel (25%) e hígado (12%), esto reportado en literatura mundial¹¹. Sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría el servicio de trasplante de células hematopoyéticas realiza el mayor número de TCPH de la República Mexicana y en un trabajo de tesis realizado por Cadena-León JF(2012) en esta institución, se reportó que en pacientes con EICH agudo existe la presencia de manifestaciones gastrointestinales en 91,6% piel 66.6% e hígado 58.3%, reportando además la presencia de STD en 50% de los pacientes con EICH y mayor mortalidad asociada hasta de un 80%¹¹. Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped están bien definidos, el más importante es la disparidad de HLA, además de la edad del donador mayor al receptor, donador de sexo femenino, multiparidad del donador en receptor masculino, compatibilidad grupo sanguíneo ABO¹¹.

En cuanto al STD en un estudio prospectivo realizado por Labrador et al en el 2015, se reporta que en pacientes adultos con EICH hay presencia de STD en 25.7% de los casos; de estos al menos se presentaba un evento de sangrado en los primeros 33 meses post trasplantados, de los cuales el 36.4% tuvieron una presentación grave, es decir que ponían en riesgo su vida. Existen pocos datos acerca de la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en pediatría asociado a enfermedad de injerto contra huésped, en el estudio de Khalid y Kaan (2006), reportan presencia de sangrado de tubo digestivo alto hasta en 33% de los casos, manifestado por hematemesis, sangrado por sonda nasogástrica o melena y en 7% de los casos sangrado de tubo digestivo bajo, manifestado por hematoquezia o diarrea con sangre¹⁶.

Los factores de riesgo en pacientes con EICH asociados a sangrado de tubo digestivo descritos son: trasplante alogénico de donador no relacionado, profilaxis para EICH diferente al uso de inhibidores de calcineurina, uso de metotrexate, uso globulina anti timocito, trasplante de cordón umbilical, trombocitopenia severa (<20mil después del día +28 de trasplante), presencia de EICH grado III-IV, además de que todos los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped presentan disminución de factor XIII de coagulación, incrementando así el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal¹.

Fisiopatología

Clínicamente el desarrollo y evolución de la enfermedad de injerto contra huésped se puede dividir en 3 fases: la primera fase produce un daño severo secundario a la enfermedad de base, infecciones asociadas que se exacerban

por el régimen de tratamiento, ya sea quimio o radioterapia; esto provoca activación de células inflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 e interleucina 6.

El daño al tracto gastrointestinal provocado por el régimen de tratamiento, este período es muy importante ya que esto provoca el paso a la circulación sistémica de productos bacterianos inmunoestimuladores como lipopolisacáridos, que aumentan la expresión de las células presentadoras de antígeno y la interacción de éstas en el tejido linfóide del tubo digestivo con las células T del donador. En la última fase, mejor conocida como fase efectora, se presenta una compleja cascada de respuestas celulares inflamatorias que conducen a la presentación del EICH con daños a órgano blanco¹¹.

Histológicamente la EICH también se puede dividir en 3 fases: una fase inicial proliferativa que resulta del incremento en la actividad mitótica de las células, crecimiento de las criptas y la presencia de linfocitos intraepiteliales, esta fase está asociada a un incremento en la producción de interferón gama, que genera incremento en la permeabilidad intestinal al alterar la integridad de las uniones estrechas. La segunda y tercera fase se caracteriza por la presencia de pérdida de vellosidades intestinales, inflamación de la lámina propia, destrucción de criptas y atrofia de la mucosa⁶.

Los sitios de sangrado reportados con mayor frecuencia en pacientes con EICH son el intestino delgado y colon, y los mecanismos de lesión asociados: son microangiopatía trombótica, síndrome de fuga capilar y extravasación de eritrocitos.

Diagnóstico

Debido a la alta frecuencia de síntomas gastrointestinales durante los primeros 100 días post trasplante, como náusea, vómito, diarrea con o sin sangre, dolor abdominal, distensión abdominal y sangrado de tubo digestivo más del 50% de los pacientes son sometidos a estudios endoscópicos, los cuales asociados a la toma de biopsias intestinales, son la base para el diagnóstico de EICH, dado que la sintomatología para esta enfermedad es vaga y altamente inespecífica (vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia y náusea)

Los hallazgos endoscópicos presentes en la EICH se describen de acuerdo a la clasificación propuesta por Correa-Cruz, que consiste en 4 estadios: estadio 0: normal, estadio I: pérdida del patrón vascular y/o eritema focal moderado, estadio II: edema y/o eritema difuso moderado, estadio III: edema, eritema, erosiones y/o sangrado; estadio IV: ulceraciones, exudados y/o sangrado, estos mismos autores refieren que el 34.2% de los pacientes con EICH tuvieron imágenes endoscópicas sugestivas de EICH y que de estos, el 35.3% de los pacientes se descarta dicha enfermedad por histología, por lo que refieren la sensibilidad de hallazgos endoscópicos de EICH es del 34%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 73% y valor predictivo

negativo el 48%⁴, concluyendo así que el diagnóstico basado en hallazgos endoscópicos es pobre, con alto porcentaje de falsos negativos y de falsos positivos, los hallazgos endoscópicos no se correlacionan con la gravedad de la clínica en el caso específico de enfermedad de injerto contra huésped.

Hoy en día existen técnicas innovadoras endoscópicas que permiten hacer el diagnóstico de EICH, como la endomicroscopía de láser, el cual tiene como objetivo disminuir la cantidad de biopsias que se toman en una mucosa ya lastimada, de pacientes trombocitopénicos y con alto riesgo de sangrado; es un método en el que se puede realizar microscopía en tiempo real *in vivo*, por medio de la administración de contraste intravenoso, se aprecia la arquitectura celular y vascular, además de que ciertos contrastes como la acriflavina permite teñir el núcleo celular, un núcleo 100% teñido con acriflavina puede ser el comparativo a la presencia de cuerpos apoptóticos en histología, para hacer el diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped, se reporta 74% de sensibilidad y especificidad del 100%, sin embargo, se requieren de más estudios que confirmen este nuevo método diagnóstico prometedor⁷.

Sin embargo, a nivel mundial, hoy en día el diagnóstico es en su totalidad por histología, por lo que es importante siempre considerar el sitio de toma de la muestra, Thomson y colaboradores (2006), realizaron un estudio prospectivo con 24 pacientes en donde compararon el sitio de toma de muestras con el porcentaje diagnóstico; encontrando que el 82% de diagnóstico en las biopsias tomadas en colon izquierdo, comparadas con el 77% tomadas en colon derecho, 68% en íleon, 65% en duodeno y 71% en antro⁴, la combinación de colonoscopia, mas ileoscopia o endoscopia alta más colonoscopia tenían la mayor tasa de biopsias positivas de acuerdo a hallazgos endoscópicos, siendo del 95% y 94% respectivamente.

Cuando los pacientes con EICH presentan sangrado de tubo digestivo, es importante establecer el sitio de sangrado, por lo que, de acuerdo a las características del sangrado, podemos sospechar el sitio anatómico de origen.

Clasificación:	Anatomía	Manifestación
Alto	Proximal al ligamento de Treitz	Hematemesis Melena
Bajo	Desde válvula ileocecal al recto	Hematoquezia Rectorragia
Oculto	Tercera porción del duodeno, yeyuno, íleon proximal y medio	Melena Hematoquezia

Y de acuerdo a la severidad:

Severidad:	Definición:
Anemizante	<ul style="list-style-type: none">- Pérdida del 15- 20% del volumen sanguíneo- Disminución >2gr de hemoglobina
No anemizante	<ul style="list-style-type: none">- No causa alteraciones hemodinámicas o hematológicas

En un estudio realizado por Jiang Q y colaboradores, reportan a la hematoquezia como el síntoma más frecuente de sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH tanto agudo como crónico.¹⁷ Según Khalid Khan y colaboradores (2006), en uno de los estudios en pacientes pediátricos con EICH con mayor descripción de hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos reportó la presencia de sangrado de tubo digestivo alto dado por hematemesis, melena y sangrado por sonda nasogástrica en el 33% de los pacientes y sangrado de tubo digestivo bajo manifestado por hematoquezia o diarrea sanguinolenta en el 7% de los casos¹⁶.

Para confirmar el sitio de sangrado, se requiere de visualización directa por medio de estudio endoscópico, donde podemos observar datos directos de sangrado como lesiones arteriales o en capa en caso de las lesiones venosas, visualización de signos de hemostasia reciente, como la presencia de coágulo sobre la lesión indicando hemorragia reciente.²⁵ De igual forma, aunque no visualicemos la lesión, podemos encontrar datos que sugieran la localización del sangrado como: reflujos de sangre por el píloro o gran coágulo que ocupa el bulbo apuntando a que la lesión se encuentra en el duodeno.²⁵ Puede existir ausencia de lesión sangrante luego de explorar esófago, estómago, primera y segunda porción del duodeno indicando que la lesión se encuentra más allá del tracto digestivo estudiado, lo cual establece un diagnóstico por exclusión, para ello se utilizan instrumental con mayor especialización como el enteroscopia o la cápsula endoscópica.¹³

En los pacientes que desarrollan EICH, las causas que con mayor frecuencia se asocian a sangrado observadas por endoscopia son eritema, erosiones, úlceras, aplanamiento de vellosidades, pérdida de patrón vascular, denudación de la mucosa y hemorragias².

La cápsula endoscópica constituye una alternativa para el sangrado de tubo digestivo oculto, con una eficacia diagnóstica del 55 al 76%,³ permitiendo la visualización del sitio del sangrado pero sin la posibilidad de realizar medidas terapéuticas. Según las guías de ESGE/ESPGHAN no debe realizarse de rutina en pacientes con STD agudo.

Clínicamente siempre es importante considerar hacer diagnóstico diferencial entre EICH y otras situaciones clínicas como toxicidad por quimio o

radioterapia, efectos adversos de fármacos, infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias⁴

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de sangrado de tubo digestivo en pacientes con enfermedad injerto contra huésped, existen diversas opciones de acuerdo a la literatura, las cuales han reportado buena respuesta, entre las que se incluye la infusión de esteroide intra arterial por medio de catéteres.

El manejo farmacológico incluye 3 tipos de medicamentos: Inhibidores de la producción de ácido, medicamentos vasoactivos y antifibrinolíticos; los inhibidores de la bomba de protones (IBP) muestran un beneficio en el tratamiento de úlceras hemorrágicas o en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, ya que la activación de la pepsina por el ácido clorhídrico inhibe la agregación plaquetaria y facilita la lisis del coagulo, por lo tanto el aumento del pH sobre 6 favorece los mecanismos procoagulantes.² Los IBP muestran superioridad al tratamiento contra los antagonistas H₂ y no existe ninguna diferencia entre los 5 inhibidores de bomba de protones disponibles: Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol y Rabeprazol.; la vía de administración recomendada es intravenosa y puede utilizarse en bolos o en infusión. La terapia concomitante con somatostatina u octreotide puede ser usada en sangrado digestivo alto activo de difícil control, se ha reportado disminución del sangrado en el 75%-80% de los casos.¹⁴ Estos medicamentos vasoactivos actúan reduciendo el flujo esplácnico, hepático y de la ácidos e indirectamente inhibiendo los efectos vasodilatadores del glucagón. Deben administrarse por vía endovenosa a una dosis inicial en bolo de 2 mcg/kg, seguida de una infusión de 1 mcg/ kg/hora incrementando la dosis cada 8 horas en caso de que no haya reducción del sangrado y hasta un máximo de 4-5 mcg/kg/hora.¹⁴ La Terlipresina tiene un efecto vasoconstrictor sistémico importante, siendo más significativa en las arterias esplácnicas, provocando incremento en las resistencias vasculares sistémicas y en la presión arterial, así como un decremento en la presión y flujo en la vena portal, aun no existe literatura en la que se haya demostrado superioridad terapéutica de la terlipresina sobre los demás agentes vasoactivos y algunos estudios han demostrado que la terlipresina tiene un perfil de seguridad aceptable comparado con vasopresina, sin embargo efectos adversos tales como hiponatremia y convulsiones han sido descritos en pacientes pediátricos. El uso de ácido aminocaproico y el ácido tranexámico como análogos de la lisina interrumpen la interacción entre plasmina y fibrina lo que finalmente produce un coágulo con mayor estabilidad y detienen la hemorragia, se han considerado como opciones terapéuticas. La aprotinina es otra proteasa sérica con actividad contra tripsina y plasmina que es usada frecuentemente por sus propiedades antifibrinolíticas⁸. De manera general, son medicamentos con buena tolerancia y pocos efectos secundarios; el uso de este grupo de medicamentos en pacientes con sangrado de tubo digestivo por EICH es debido a que existe mayor concentración de enzimas fibrinolíticas en el tracto gastrointestinal de paciente post transplantados⁸.

La terapéutica endoscópica del sangrado por EICH gastrointestinal es utilizado cuando se existe disponibilidad y experiencia en personal entrenado, en casos de lesión de alto riesgo y en caso de no lograr hemostasia con tratamiento médico; dentro de estas terapias empleadas encontramos la inyección de vasoconstrictores, cauterización y terapia mecánica, para asegurar la eficacia del tratamiento endoscópico de hemostasia, de manera general es necesario utilizar 2 terapias, entre las que se incluyen: inyección, térmica o mecánica.^{15,18} El objetivo de la inyección es lograr el taponamiento por efecto de volumen, con hemostasia secundaria. La solución salina normal y la epinefrina diluida son los agentes más comúnmente utilizados, sin embargo también se ha descrito el uso de etanol, adhesivos y esclerosante; su uso es mejor conocido para taponamiento de várices esofágicas y úlceras, pero existen reportes de su eficacia en sangrado de tubo digestivo, secundario a otras etiologías.

Las técnicas de cauterización o térmicas incluyen sondas de electrocauterio monopolar o bipolar y coagulación con argón plasma, el mecanismo de acción consiste en la producción de edema del tejido, coagulación y vasoconstricción. Y por último la terapia mecánica incluye la colocación de clips, su factor limitante es el tamaño de los paciente ya que no pueden ser usados cuando se emplean endoscopios neonatales. Hoy en día existen, nuevas terapias emergentes, entre las mas importantes, se incluye el uso de Hemospray, el cual es un polvo que se aplica a través de un catéter por medio de un sistema presurizado de CO₂, el polvo absorbe la humedad en el sitio de sangrado y concentra los tiempos de coagulación en el sitio de lesión, se debe de colocar en área de sangrado activo, no existen estudios estandarizados en adultos, pero cada día existen mas estudios sobre su eficacia y seguridad en sangrado de tubo digestivo no variceal tanto alto como bajo¹⁸.

El manejo quirúrgico de estos pacientes aun no está estandarizado, en muchas ocasiones involucra resección del intestino delgado, sin embargo, en ocasiones dada la alta morbi y mortalidad del padecimiento, se considera como la única opción terapéutica. Existen terapias en fase de investigación como la infusión de plaquetas, que por su pequeño tamaño de hasta 2mm, aseguran llegar al lecho capilar y se consideran una buena opción terapéutica ya que disminuirán la tasa de sangrado sin afectar el patrón anatómico de la vasculatura y sin incrementar los riesgos que se consideran parte de este tratamiento como la trombosis mesentérica. En estudio realizado por Kably y colaboradores en el donde realizaron infusión de plaquetas por medio de catéter en 2 niños con EICH gastrointestinal y sangrado de tubo digestivo intratable, encontraron mejoría angiográfica después del procedimiento, disminución de cantidad de transfusiones, por lo que se considera una opción segura y efectiva.

Planteamiento del Problema

En años recientes hemos sido testigos del incremento de trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas como terapia curativa para enfermedades hemato-oncológicas, metabólicas e inmunodeficiencias primarias, asociado esto también ha incrementado la aparición de complicaciones como infecciones, neoplasias y la enfermedad de injerto contra huésped.

La enfermedad de injerto contra huésped en pacientes post trasplantados provoca

una marcada limitación para su adecuado desarrollo y estabilidad emocional, esta se presenta entre el 10-50% de los casos. En el Instituto Nacional de Pediatría, el servicio de trasplante de células hematopoyéticas realiza el mayor número de TCPH de la República Mexicana y existen reportes de presencia de manifestaciones gastrointestinales el 91.6% de los casos asociado a EICH, de los cuales, si se presentan con sangrado de tubo digestivo pueden asociarse a mortalidad hasta en un 80% de los casos.

Existen pocos datos acerca de la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en pediatría asociado a enfermedad de injerto contra huésped, existen reportes en la literatura mundial que refieren presencia de sangrado de tubo digestivo alto hasta en 33% de los casos y 7% de los casos sangrado de tubo digestivo bajo.

Los factores de riesgo en pacientes con EICH asociados a sangrado de tubo digestivo descritos son: trasplante alogénico de donador no relacionado, profilaxis para EICH diferente al uso de inhibidores de calcineurina, uso de metotrexate, uso globulina antitimocito, trasplante de cordón umbilical, trombocitopenia severa (<20mil después del día +28 de trasplante), presencia de EICH grado III-IV, además de que todos los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped presentan disminución de factor XIII de coagulación, incrementando así el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal. El daño directo a la mucosa, es la causa principal de sangrado de tubo digestivo asociado a EICH por medio de microangiopatía trombótica, síndrome de fuga capilar y extravasación de eritrocitos. El tratamiento en pacientes pediátricos en cuanto a la presencia de sangrado de tubo digestivo asociado a EICH no esta bien establecido, se han extrapolado pruebas terapéuticas que son exitosas en adultos, como el uso de fármacos, inhibidores de la producción de ácido, medicamentos vasoactivos y antifibrinolíticos, sin embargo, el futuro esta en el manejo endoscópico del sangrado digestivo secundario a EICH, describiendo altas tasas de éxito y reduciendo mortalidad con el uso de inyección de vasoconstrictores, cauterización y terapia mecánica.

Este estudio tiene como finalidad evaluar cuales son los métodos diagnósticos y terapéuticos realizados en el Instituto Nacional de Pediatría ante la presencia de sangrado de tubo digestivo en pacientes con enfermedad de injerto contra

huesped, en comparacion con protocolos actuales que se realizan en otras partes del mundo.

Justificación

Existe información limitada en la literatura médica acerca de los protocolos diagnósticos y terapéuticos sobre el sangrado de tubo digestivo asociado a enfermedad de injerto contra huésped, varios trabajos han mostrado la eficacia de la endoscopia como método ideal para hacer tanto diagnóstico como tratamiento para el sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH, sin embargo, estos en su mayoría están desarrollados en población adulta.

En niños, existe poca tolerancia a la presencia de sangrado, esto dado por un porcentaje mayor de agua corporal total respecto a la del adulto y que el volumen estará asociado de manera directa al peso del paciente, siendo esto de gran variabilidad, por lo que un enfoque diagnóstico rápido y certero deberá ser realizado y más aún ofrecer una terapéutica eficaz y de fácil acceso para evitar complicaciones, incluyendo la muerte en un paciente en vías de recuperación de una enfermedad crónica. Por otra parte, los pocos trabajos que abordan este tema han incluido pequeños números de muestra, lo que limita la generalización de sus resultados, esto ha condicionado que el abordaje diagnóstico y terapéutico del sangrado de tubo digestivo asociado a EICH continúe sin protocolos estrictos de manejo y como una interrogante aun no resuelta.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de referencia en México, el servicio de TCPH realiza el mayor número de TCPH de toda la República Mexicana, de manera consecuente con un alto índice de manifestaciones gastrointestinales asociadas a dicha terapéutica asociadas a enfermedad de injerto contra huésped, donde el sangrado de tubo digestivo se considera de las complicaciones más severas y frecuentes, con una elevada morbi-mortalidad, con reportes del 2012 de una mortalidad de hasta el 80%.

Es preciso levantar información respecto a los métodos diagnósticos y opciones terapéuticas del sangrado de tubo digestivo en pacientes pediátricos con EICH, ya que en la actualidad no hay información suficiente o guías de práctica clínica respecto a este tema; es por eso que resulta relevante analizar esta temática y sentar bases que abra el camino a otras modalidades y territorios de atención.

Esto sin duda podrá permitirnos valorar la infraestructura con la que contamos, cuáles son nuestros protocolos diagnósticos y terapéuticos y compararlos con los que se realizan mundialmente, con el fin de asegurar la calidad y seguridad de atención a nuestros pacientes frente a una problemática actual.

Podremos definir cuáles son los protocolos más correctos y eficaces para hacer diagnóstico de sangrado de tubo digestivo en pacientes pediátricos con EICH, pero sobre todo definir cuál será el tratamiento más acertado o con mayores tasas de éxito, ya que esto se puede generalizar en todos los pacientes pediátricos con esta asociación, disminuyendo así una causa importante de mortalidad en este grupo de pacientes y permitir el éxito del TCPH

Objetivos

Objetivo General

Establecer las opciones de tratamiento ofrecidas a los pacientes con sangrado de tubo digestivo secundario a enfermedad de injerto contra el huésped en el Instituto Nacional de Pediatría los años 2007 al 2017.

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia con la que los pacientes con EICH presentan sangrado de tubo digestivo.
- Determinar la frecuencia de sangrado tubo digestivo anemizante y no anemizante en pacientes con sangrado de tubo digestivo asociado a EICH.
- Determinar la frecuencia con la que se presenta sangrado de tubo digestivo alto, bajo y oculto en el sangrado de tubo digestivo asociado a EICH.
- Determinar cuales son los factores asociados para que un paciente con EICH presente sangrado de tubo digestivo
- Establecer cuántos pacientes mueren por la presencia de sangrado de tubo digestivo asociado a EICH.
- Reportar cuántos días permanecen en unidad de terapia intensiva a causa del sangrado de tubo digestivo
- Reportar la efectividad del tratamiento endoscópico en pacientes con sangrado de tubo digestivo asociado a EICH.

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal.

Población de estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped.

Población elegible:

Pacientes de 0-18 años de edad con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped quienes fueron valorados por el servicio de Gastroenterología por la presencia de sangrado de tubo digestivo de enero 2007 a febrero del 2017.

Ubicación del estudio:

Archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0-18 años de edad
- Cualquier sexo
- Pacientes a los que se les haya realizado trasplante de médula ósea en el periodo comprendido de enero de 2007 a febrero del 2017
- Pacientes post trasplantados que tengan diagnóstico histológico de EICH en tracto gastrointestinal, piel o hígado.
- Pacientes con diagnóstico de EICH que hayan consultado por sangrado de tubo digestivo.
- Expediente que se encuentren con información completa.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente
- Pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea en quienes exista sospecha clínica de EICH pero no haya sido confirmada por histología.
- Pacientes con presencia de sangrado de tubo digestivo secundario a causa infecciosa comprobada por cultivos, serología o PCR.

Tamaño de muestra

Será a conveniencia ya que es un estudio retrospectivo y descriptivo. Ya que por ser una patología poco frecuente se incluirán a todos los pacientes de 0-18 años a quienes se les haya realizado trasplante de médula ósea en el Instituto Nacional de Pediatría, quienes tengan diagnóstico histológico de enfermedad de injerto contra huésped y consulten por sangrado de tubo digestivo.

Variables

Anexo I

Método e instrumento de recolección de datos

Descripción del estudio y recolección de datos

Se solicitarán la base de datos para recabar los expedientes de los pacientes sometidos a TPCCH entre los periodos de enero 2007 a febrero 2017, que además haya presentado enfermedad de injerto contra huésped y consulten el Instituto Nacional de Pediatría por sangrado de tubo digestivo. Se realizará una lista de los expedientes que hayan consultado al servicio de Gastroenterología por sangrado de tubo digestivo, con el antecedente de enfermedad de injerto contra huésped. Se realizará búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

La recolección de datos se realizará a través de una búsqueda dirigida a encontrar características personales, tipo de sangrado de acuerdo a severidad, método de diagnóstico del sangrado, localización anatómica del sangrado y manejo terapéutico del sangrado de tubo digestivo. Una vez se recopilen todos los datos, se creará una base de datos donde se transcribirá toda la información recolectada, para su posterior análisis con el programa estadístico SPSS versión 21 (IBMR).

Definiciones operacionales:

- **Trasplante de médula ósea:** procedimiento por el que un paciente recibe células madre sanas para reemplazar sus células madre destruidas por enfermedad, radiación o medicamentos.
- **Enfermedad de injerto contra huésped:** complicación que presentan pacientes post trasplantados en las que las células inmunes trasplantadas una vez activadas atacan a las células del receptor causando enfermedad.

- **Sangrado de tubo digestivo:** cualquier sangrado que se origine en el tubo digestivo, desde boca hasta ano.

Análisis estadístico

El análisis de las variables se realizará a través del programa SPSS versión 21 (IBMR), en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Por ser un estudio descriptivo, se analizará mediante estadística descriptiva. Se describirán los datos con tablas de frecuencia y porcentajes para variables cualitativas dicotómicas y categóricas. Para las variables cuantitativas se utilizará la media y la desviación estándar para variables numéricas con distribución normal; la mediana y valor mínimo y máximo para variables numéricas con distribución no normal.

Consideraciones éticas:

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo, por lo que este estudio está clasificado como un proyecto de investigación “sin riesgo”. Dentro de las consideraciones éticas se tomarán las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación. La base de datos no incluirá los nombres de los pacientes, solo su número de expediente guardando la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales solo serán empleados para fines de esta investigación. Aprobado por el Grupo Académico con el número GA/073/18

Resultados:

Se revisaron 77 expedientes con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped confirmado por biopsia, de los cuales 38 presentó sangrado de tubo digestivo (Fig.1).

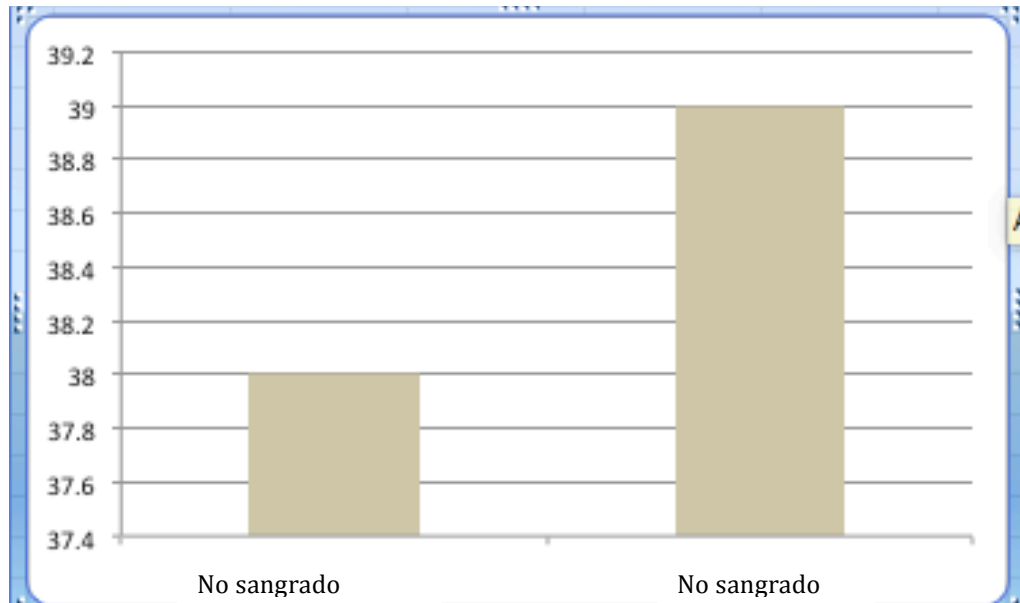


Fig. 1 77 pacientes con EICH, de los cuales 49% presenta sangrado y 51% no.

De los 38 pacientes que se estudiaron, 14 son de sexo femenino (36.8%) y 24 pacientes de sexo masculino (62.2%) (Fig 2). La mediana de la edad de edad al momento del diagnóstico fue de 126.2 meses, con una mínima de 9 meses y máxima de 216 meses.

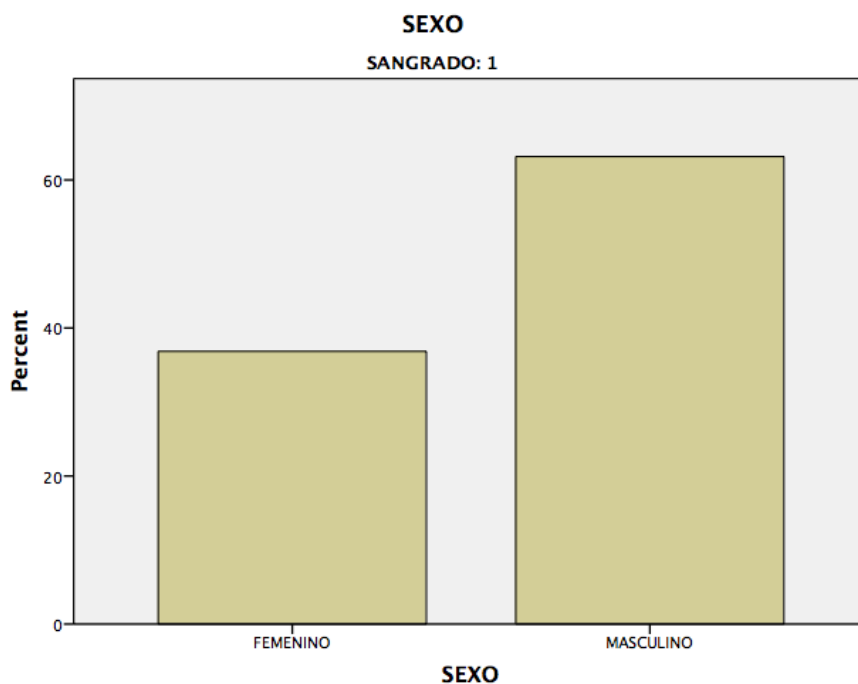


Fig. 2 36.8% fueron paciente femeninosy 62.2% fueron pacientes masculinos

En la tabla 1, se observan las características demográficas y clínicas de los pacientes con EICH al momento de consultar por sangrado de tubo digestivo.

Edad	< 124:meses: 21% > 125 meses:79%
Sexo	Femenino: 36.8% Masculino: 62.2%
Tipo de Trasplante:	Alogénico sangre periférica: 76.2% Alogénico de cordón umbilical: 23.7%
Sitio de sangrado de tubo digestivo:	Alto: 52.6% Bajo: 44.7% Oculto: 2.6%
Severidad de sangrado de tubo digestivo:	Anemizante: 44.7% No anemizante: 52.6%

En el caso de nuestra institución, en la mayoría de los trasplantados el tipo de trasplante que se realiza con mayor frecuencia en el Instituto Nacional de Pediatría fue el de tipo alogénico de sangre periférica. (Fig 3)

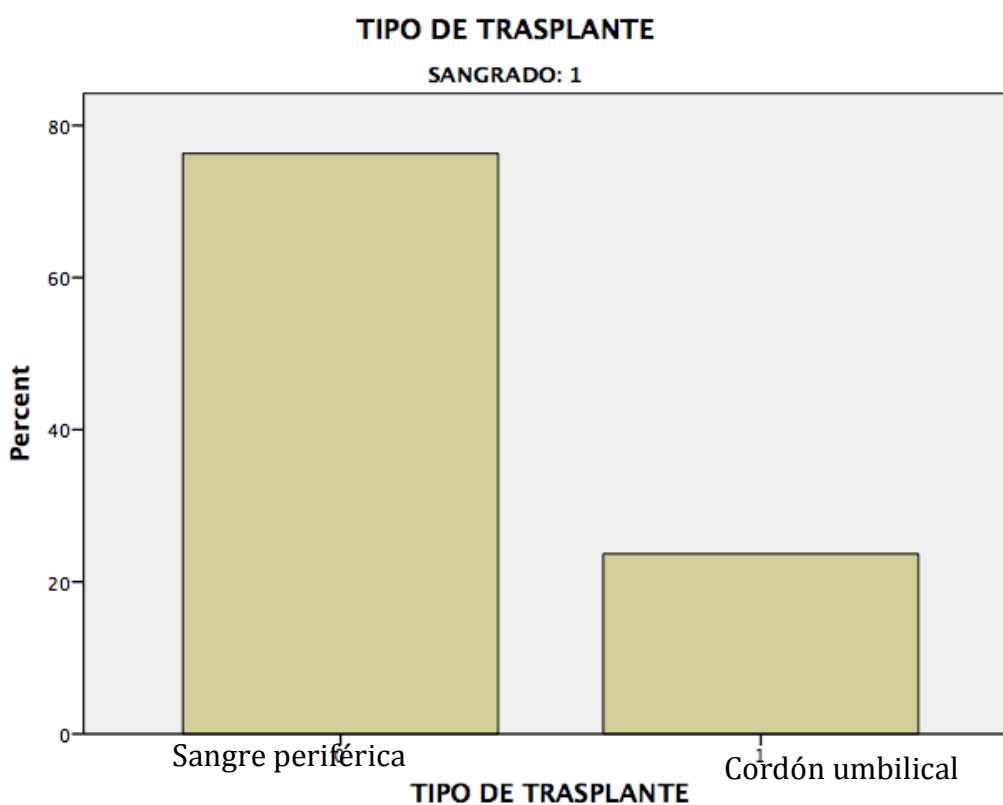
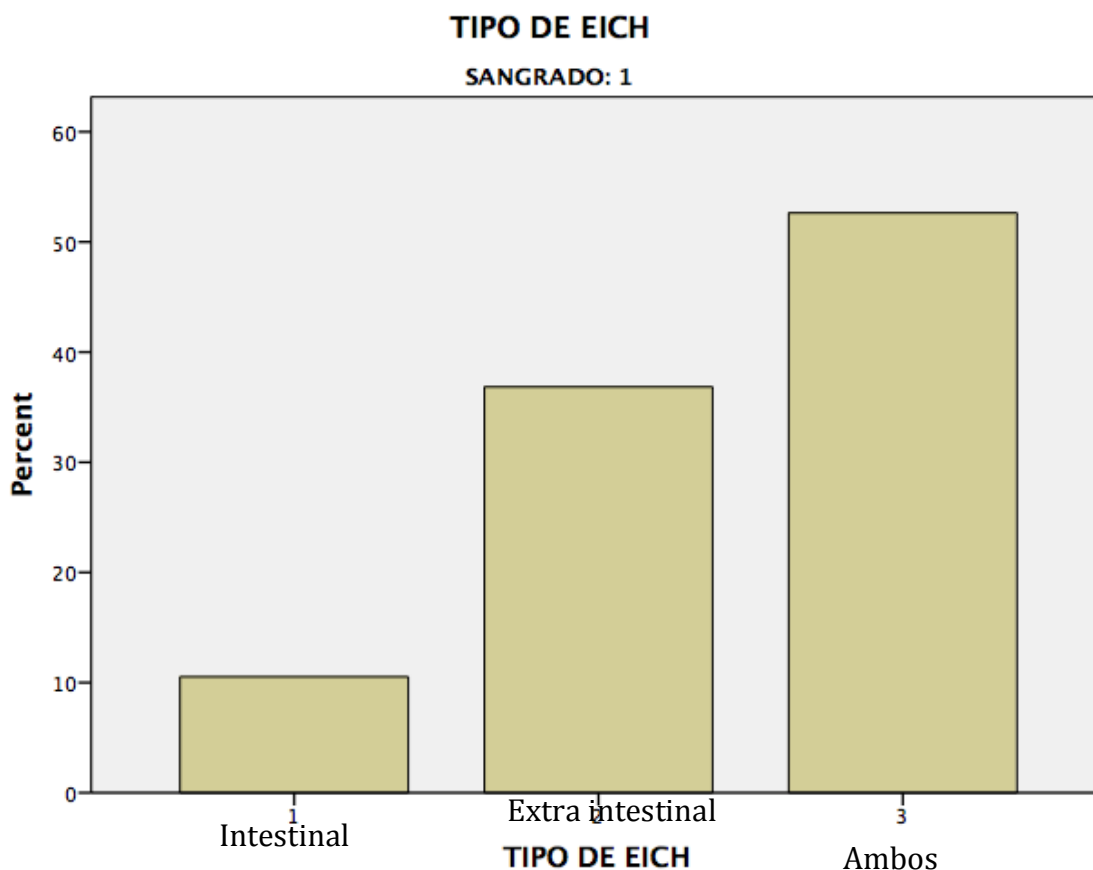


Fig. 3 Tipo de trasplante realizado en el Instituto Nacional de Pediatría del 2007-2017

De los pacientes que se presentan sangrado de tubo digestivo, 4 (10%) de los pacientes presentaban EICH exclusivamente intestinal, 14 pacientes (36.8%) presentaban EICH extra intestinal, entre estos se agrupan el EICH en piel, ocular, pulmonar y hepático, mientras que la mayoría de los pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo, el 52.6% (20 pacientes) presentaron EICH tanto intestinal como extra intestinal.



De los pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo, 20 fueron no anemizantes (52.6%) y 18 (47.4%) anemizantes, (Fig. 4) mientras que en cuanto al sitio de sangrado hubo poca diferencia, siendo el sangrado alto el sitio de sangrado mas frecuente en 20 pacientes (52.6%), 17 pacientes con sangrado de tubo digestivo bajo (44.7%) y sólo en 1 paciente (2.6%) se considero como sangrado oculto. (Fig 5)

Entre las causas de sangrado encontradas en este estudio, se reporta que 8 pacientes (21.1%) fueron provocados por una causa infecciosa, de estas, la más frecuentemente reportada fue infección por Citomegalovirus, la causa más frecuente de sangrado fue presentada en 44.7% de los casos (17 pacientes) por gastropatía hemorrágica, 8 pacientes (21.1%) por causas no especificadas, 1 paciente (2.6%) por fisuras anales y 4 pacientes (10.6%) de los casos por pancolitis ulcerativa. (Fig 6).

En promedio los pacientes que presentan sangrado de tubo digestivo estuvieron ingresados 2.3 días en unidad de terapia intensiva.

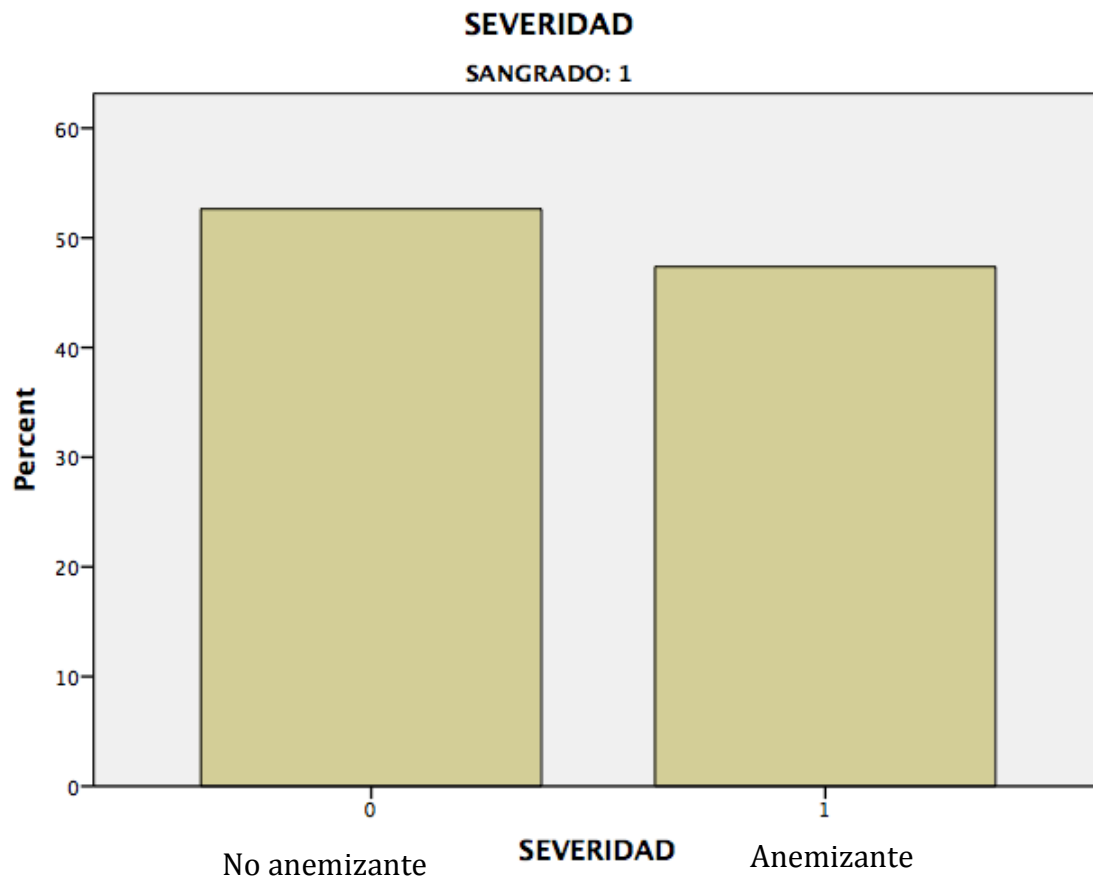


Fig 4. 52.6% de los pacientes presentaron sangrado no anemizante, mientras que el 44.7% presentaron sangrado de tubo digestivo anemizante

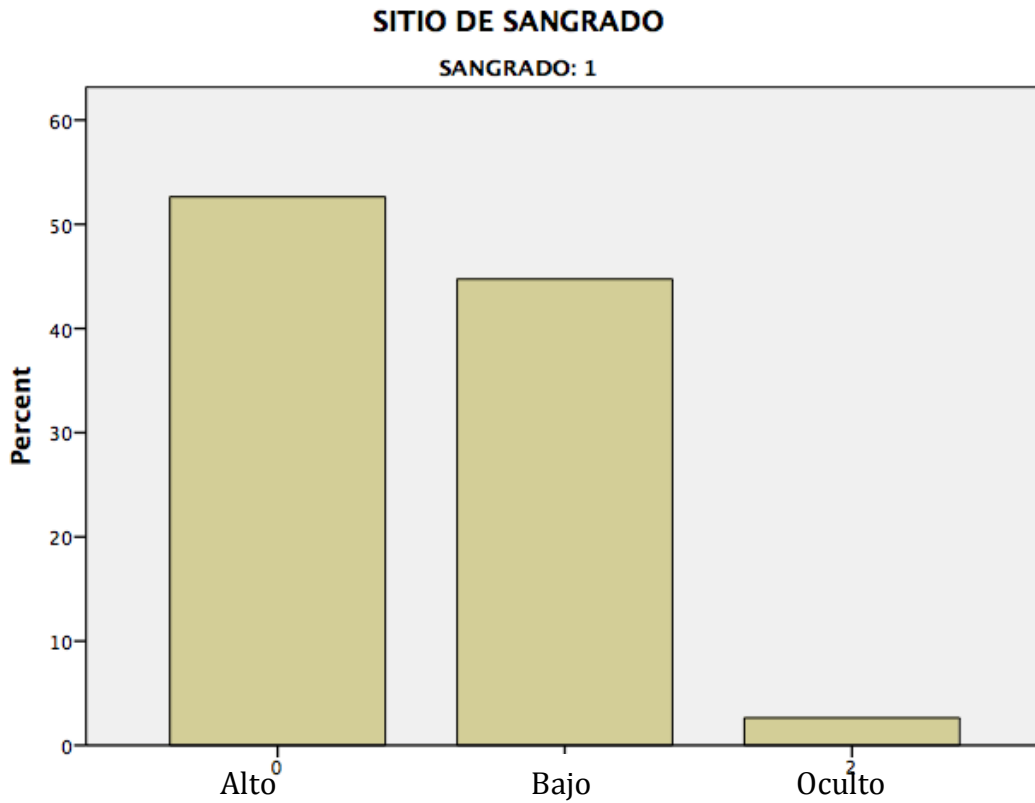


Fig 5 Sangrado de tubo digestivo alto 52.6%, sangrado de tubo digestivo bajo 44.7% y sangrado oculto 2.6%

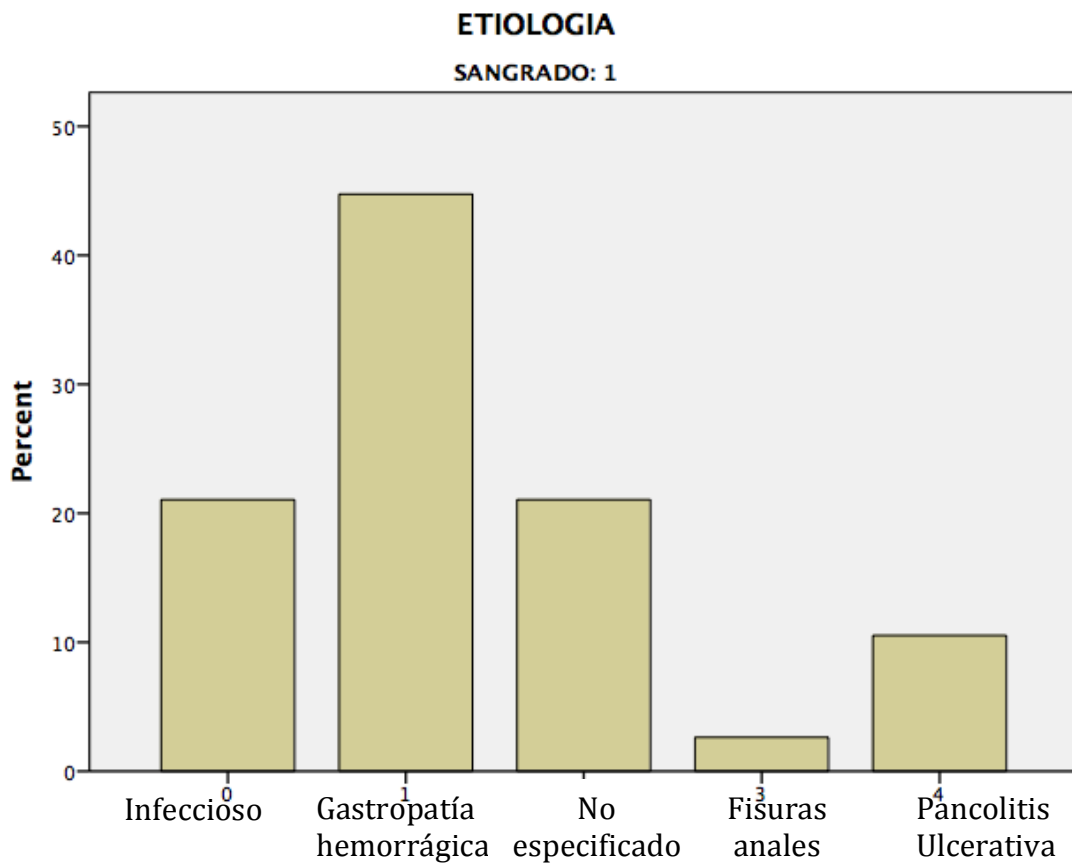


Fig 6, Etiología más frecuente del sangrado es gastropatía hemorrágica con 44.7%, seguido por causas no especificadas con 21.1%, infecciosas 21.1, pancolitis ulcerativa 10.6% y por último fisuras anales 2.6% de los casos

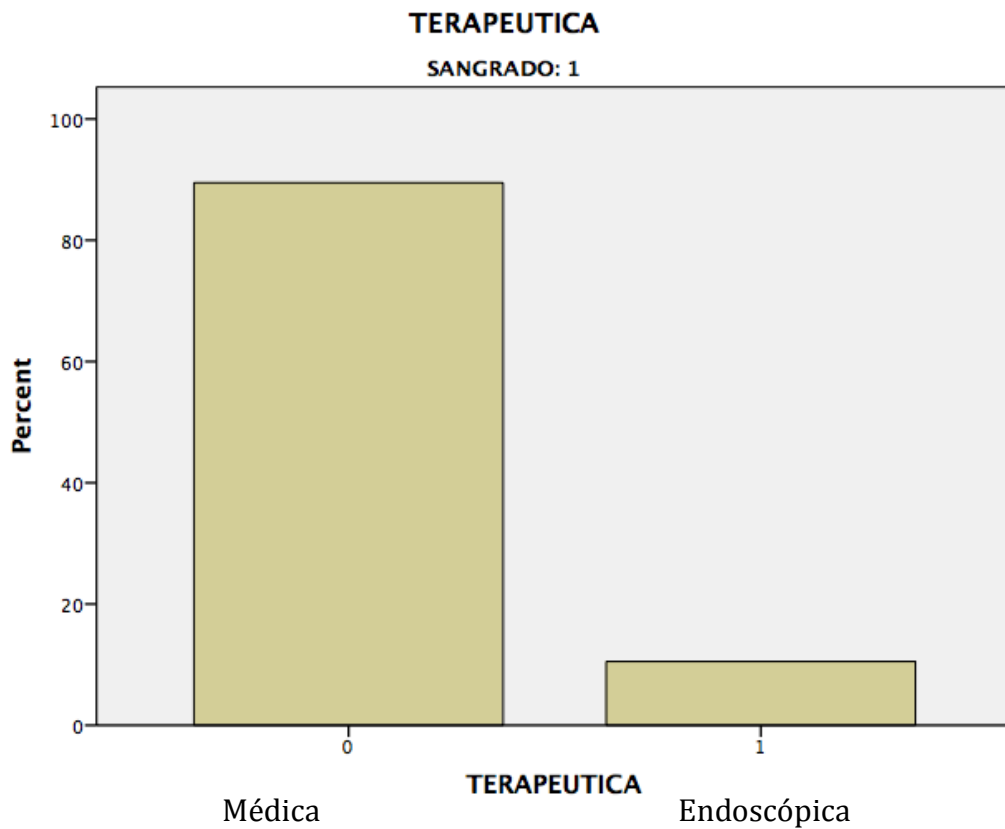


Fig 7. Se realizó terapia médica en el 89.5% de los casos y en el 10.5% terapia endoscópica

La terapéutica más empleada en el Instituto Nacional de Pediatría, es médica debido a que no se contaba con material endoscópico para hemostasia, se reporta que en 34 pacientes (89.5%) se utilizaron terapias medicas, mientras que en 4 pacientes (10.5%), terapias endoscópicas (Fig 7). De los pacientes que presentaron sangrado en este estudio 14 de ellos fallecieron (36.8%) y 24 (63.2%) vivieron. (Fig. 8)



Fig 8. 63.2% de los pacientes vivieron posterior al evento de sangrado y el 36.8% fallecieron por complicaciones de esta.

Al realizar análisis estadístico, por medio de χ^2 se realizó comparación entre la mortalidad y el tipo de EICH, encontrando que existió mortalidad del 71% asociado a EICH extra intestinal, sin importar la presencia de sangrado, sin embargo, esto con un p no significativa (p 0.23). De igual forma, el sangrado de tubo digestivo bajo, se asocio a mayor mortalidad (p.0.38). El sangrado anemizante se asocia a mayor mortalidad (p 0.17).

Discusión de Resultados

En el periodo de enero del 2007 a febrero 2017 se encontraron 77 pacientes con presencia de EICH de cualquier tipo, para fines del estudio, se decidió dividir en grupos a los diferentes tipos de EICH, como intestinal, extra intestinal, donde se incluye el EICH ocular, pulmonar, cutáneo y hepático, así como en un tercer grupo donde se incluyeron pacientes que presentaron EICH tanto intestinal como cualquier otro extra intestinal. En total, el 49% de los pacientes, con EICH de cualquier tipo, presento al menos un evento de sangrado de tubo digestivo, lo que en nuestro estudio es mayor que lo descrito en la literatura, que reportan esta complicación en 33% de los casos, pero confirma lo descrito en el trabajo de tesis de Cadena-León en el 2012, sin presentar disminución de esta complicación a través de los años y el subsecuente desarrollo en tecnología médica.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes, existió predominio de sexo masculino en un 62.2%, la mediada de edad al momento del diagnóstico de presentar sangrado fue 10.5 años (126 meses), la edad mínima a la que los pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo asociado a EICH fue a los 9 meses y el paciente de mayor edad que presento sangrado fue de 18 años (216 meses).

En el caso de nuestro estudio no es posible identificar el tipo de trasplante como factor de riesgo para presentar sangrado de tubo digestivo, ya que por en su mayoría se realizó trasplante alogénico de sangre periférica reportándose hasta en el 76% de los casos. En la literatura se describe al trasplante alogénico de donador no relacionado y el trasplante de cordón umbilical como factores de riesgo principales para el desarrollo de sangrado de tubo digestivo asociado a EICH.

En la literatura, no existe evidencia sobre que tipo de EICH esta más asociado a la presencia de sangrado de tubo digestivo, sin embargo, en este estudio llama la atención que existe mayor frecuencia de sangrado de tubo digestivo en aquellos pacientes que tenían EICH tanto intestinal como extra intestinal, que en aquellos en lo que el involucro era exclusivamente intestinal.

En el caso de este estudio, el sangrado de tubo digestivo alto fue más frecuente que el sangrado de tubo digestivo bajo, con cifras muy similares a las descritas en la literatura.

No existen reportes en la literatura sobre las causas más frecuentes de sangrado, en nuestro estudio, se encontró como causa más frecuente la presencia de gastropatía hemorrágica, la cual como se describe en la literatura, puede estar asociada a los medicamentos utilizados durante el régimen de acondicionamiento, el daño propio del EICH gastrointestinal y la alteración en la producción de ácido, sin embargo, reportamos otras causas con menos frecuencia, entre las que se incluyen causas infecciosas, de estas, la serología positiva para Citomegalovirus, fue la causa más frecuente, pancolitis ulcerosa y fisuras anales fueron encontradas, en el 21% de los pacientes, no fue posible

describir la etiología debido a que estos 8 pacientes por diferentes razones no fueron evaluados endoscópicamente.

En la literatura se describe que hasta el 36.4% el sangrado fue de tal grado, que puso en peligro la vida del paciente, en nuestro estudio encontramos mayor frecuencia de sangrado de tubo digestivo anemizante, ya que se reportó hasta en el 44% de los casos, esto es de gran relevancia e importancia ya que esto refleja la poca tolerancia que tienen los pacientes pediátricos ante el sangrado. Cada paciente en promedio amerita 2.3 días en Unidad de Terapia Intensiva por cada evento de sangrado.

En cuanto al tratamiento, no es posible en este estudio, comparar entre la respuesta y los beneficios del tratamiento médico vs. tratamiento endoscópico, dado que el 89% de los pacientes recibieron tratamiento médico, entre los medicamentos utilizados para el manejo de sangrado fueron inhibidores de bomba de protones y octréotide principalmente; en la literatura se reporta que el uso concomitante de estos medicamentos disminuyen el sangrado hasta en un 80% de los casos. Es importante describir, que pesar de que sólo en el 10% de los casos fue posible utilizar métodos endoscópicos, 2 pacientes con uso de escleroterapia y 2 pacientes con uso de hemospray, en los 4 la terapia fue exitosa y el desenlace fue la sobrevida del paciente.

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio, es la comparación de la mortalidad en este estudio, que fue del 36.8% de los casos, comparado con el estudio de tesis en esta misma institución de Cadena- León, en el que se reportó una mortalidad del 80% de los pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo asociado a EICH, esto nos habla de mejora en las medidas diagnósticas y terapéuticas que existen hoy en día que permiten mayor sobrevida a estos pacientes, ante esta complicación.

Conclusiones

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es una terapia curativa para enfermedades hemato-oncológicas, metabólicas e inmunodeficiencias primarias y su uso se ha incrementado en los últimos 20 años. La enfermedad de injerto contra huésped es una de las complicaciones más frecuentes que presentan los niños postransplantados, en nuestra institución se reporta una prevalencia del 20%, previamente establecido quien estos pacientes además presentaban sangrado de tubo digestivo, lo que los condicionaba a mortalidad elevada, de hasta el 80%.

En este estudio, encontramos se encontró una frecuencia de sangrado de tubo digestivo en pacientes con EICH de hasta el 49%, no fue posible identificar factores de riesgo, ya que al realizar comparaciones las cifras no son estadísticamente significativas, sin embargo, por porcentaje podemos decir que el sexo masculino, trasplante alogénico de sangre periférica y la presencia de EICH en más de un sitio son factores de riesgo para la presencia de sangrado de tubo digestivo.

De acuerdo a las características del sangrado el sangrado no anemizante y el sangrado de tubo digestivo alto, fueron los más frecuentes, es importante mencionar el origen multifactorial del sangrado de tubo digestivo dado que la gastropatía hemorrágica fue la causa más frecuente, esto puede estar asociado a medicamentos, parte del condicionamiento para el trasplante o el mismo daño por el EICH, esto nos debe hacer siempre considerar dar un buen manejo con protector de la mucosa gástrica al momento del condicionamiento del paciente.

Entre los hallazgos más importantes del estudio es la mejora en cuanto a la mortalidad en los últimos 5 años, de un 80% reportado en el 2012 a cifras actuales de mortalidad del 36.4%, lo que habla de la mejora en el diagnóstico y tratamiento del manejo del sangrado de tubo digestivo. A pesar de que no es posible comparar la efectividad del manejo endoscópico contra el manejo médico, se describe éxito en los 4 pacientes en los que se utilizaron métodos endoscópicos, sin necesidad de estancia en terapia intensiva, en espera de que cada día haya más utilización de este método terapéutico.

ANEXO I

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual	Cualitativa Nominal	0: Hombre 1: Mujer.
Sitio de sangrado	El sangrado de tubo digestivo se clasifica en sangrado de tubo digestivo alto (boca al área proximal al ángulo de Treitz) y bajo (de la válvula ileocecal al ano), si no se encuentra el sitio de sangrado, se denomina sangrado de tubo digestivo oculto.	Categórica Politómica	0: Alto 1: Bajo 2: Oculto
Severidad de sangrado	La severidad del sangrado se clasifica de acuerdo a si es anemizante, que es la pérdida del 15-20% del volumen sanguíneo y disminución >2gr de hemoglobina y no anemizante aquel que no causa alteraciones hemodinámicas o hematológicas	Cualitativa Nominal	0: anemizante 1: no anemizante
Días en terapia intensiva	Tiempo transcurrido a partir de que un paciente ingresa a una unidad de cuidados intensivos pediátricos	Cuantitativa continua	Días.
Método diagnóstico	Procedimiento por el cual se identifica la causa de sangrado.	Categórica Dicotómica	0: clínica 1: endoscópico
Terapéutica	Medios empleados para el tratamiento de sangrado de tubo digestivo	Categórica Politómica	0: ninguno 1: medicamentos bloqueador de bomba de protones 2: Medicamento vasoactivo 3: Acido tranexámico 4: Endoscópico
Desenlace	Modo en el que se resuelve o termina el sangrado de tubo digestivo	Categórica Dicotómica	0: se resuelve 1: muerte

Cronograma de Actividades

Actividades	Sept	Nov	Dic	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Búsqueda bibliográfica	x	x							
Marco teórico -Antecedentes		x							
Marco teórico - Planteamiento del problema			x						
Marco teórico - Justificación y objetivos				x					
Material y métodos Análisis estadístico					x				
Entrega de protocolo						x			
Análisis de la información							x	x	
Presentación de la tesis									x

Bibliografía

1. Labrador C., Lopez-Corral M, Vazquez F., Sanchez-Guijo A., Guerrero B. Incidence and Risk Factors for life-threatening bleeding, after allogenic stem cell transplant. *BJH*. 2015; 169: 719-25.
2. Blanco- Velasco G., Cuba-Sascó C., Hernández- Mondragón O, Paz-Flores V., Blancas- Valencia J. Enfermedad Injerto contra Huésped Gastrointestinal. ¿Cuál es el papel de la cápsula endoscópica?. Serie de casos. Asociación Mexicana de Gastroenterología. 2016.
3. Su-Peng Y., Yu-Mine L., Chang-Hu H., Chi-Long Ch., Ying-Chung Sh. et al. Gastric Bleeding due to Graft- vs-Host-Disease. *Am J Clin Pathol*. 2004;122: 919-25.
4. Velasco A., Lopez E., Alvarez M., Flores R., Geijo A., et al. Evaluación endoscópica y hallazgos histológicos en la enfermedad injerto contra huésped. *Rev Esp Enferm Dig (Mad)*. 2014; 104 (6):310-14
5. Kably I., Zigga E., Andreansky M. Intra-Arterial Platelet Infusion for Intractable Hemorrhage and Refractory Thrombocytopenia in Children With Gastrointestinal Graft-Versus- Host Disease. *PediatrBloodCancer*. 2015; 62: 2226-28
6. Hills G., Ferrara J. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus- host disease: rationale for the use of cytoquine shields in allogenic bone marrow transplantation. *Blodd*. 2000;95 (9): 2754-58
7. Malard F., Mohty M. New Insight for the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft- versus- Host disease. *Mediators of inflammation*. 2014;204: 1-9.
8. Awan F., Hamadani M. Gastrointestinal chronic graft-v;rsus-host disease: management options. *J Oncol Pharm Practice*. 2007; 13: 49-51
9. Bazak G. Non-infectious gastrointestinal complications of GVHD. European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2013.
10. Alvarez M. Compromiso Gastrointestinal en la enfermedad injerto versus huésped. *GastrLatinoam*. 2007;18 (2): 179-82
11. Romano C, Oliva S, Martellosi S, Miele E, Arrigo A, Graziani M, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(8): 1328-37.
12. Ramos Espada J.M., Calabuig Sánchez M., García Burriel J.I., Polo Martín P. Hemorragia digestiva. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. 2010 :123-136.
13. Feinman M., Haut E.,. Gastrointestinal bleeding in host versus graft disease Upper Gastrointestinal Bleeding. *Surg Clin N Am* 2014; 94: 43–53
14. Grimaldi-Bensouda L., Abenhaim L., Michaud L., Mouterde O., Jonville-Béra A.P., Giraudeau B., David B., Autret-Leca E. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):831-7.
15. KHALID K. Endoscopy in children after hematopoietic stem cell transplantation, *Gastr Endoscopy*. 2014;64 (3)
16. Jian Q, Chin J. Graft versus Host disease. *Hematol*, 2005; 26(05): 277-80.

17.Sahn B., Bitton S., Lower Gastrointestinal Bleeding in Children.
Gastrointest Endoscopy Clin N Am, 2016; 25:75-98