



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

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

**“Hallazgos endoscópicos en pacientes pediátricos con
enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal
aguda en el Instituto Nacional de Pediatría”**

T E S I S
Que para obtener el título de:
**Especialista en Gastroenterología y Nutrición
Pediátrica**

PRESENTA
Dr. Jorge Adoná Valdez Romero

TUTOR DE TESIS
Dra. Martha Verónica López Ugalde



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED GASTROINTESTINAL AGUDA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



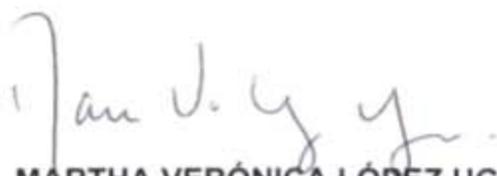
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA



DRA. MARTHA VERÓNICA LÓPEZ UGALDE
TUTOR DE TESIS



DRA. JOSEFINA MONSERRAT CÁZARES MÉNDEZ
COTUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema	14
Justificación	14
Objetivos	16
Material y métodos	17
Definición de variables	18
Análisis estadístico	24
Consideraciones éticas	25
Resultados	26
Discusión	30
Conclusiones	32
Anexos	33
Bibliografía	

RESUMEN

Introducción

La enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal aguda es una de las complicaciones más graves y temidas tras el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría, con una incidencia alta (hasta 90% según la disparidad de HLA) y con una mortalidad de 50%. Los órganos principalmente afectados son piel, tracto gastrointestinal e hígado. El diagnóstico puede ser clínico cuando se afectan los 3 órganos, sin embargo, en caso de duda o sospecha, es necesario realizar estudios auxiliares. La endoscopia digestiva con toma de biopsias es la técnica de elección para el abordaje y el diagnóstico de esta enfermedad.

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los pocos centros pediátricos del país en donde se realiza trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, actualmente entre 30 y 40 por año. Por lo anterior, es necesario identificar cuáles son los hallazgos endoscópicos más frecuentes en los pacientes con EICH GI aguda, para orientar hacia el diagnóstico desde el estudio endoscópico e iniciar un tratamiento oportuno, así mismo determinar cuál es el sitio del tracto GI con mayor sensibilidad para el diagnóstico, para disminuir los falsos negativos y aumentar la sensibilidad global del estudio endoscópico.

Objetivo

Describir los hallazgos endoscópicos más frecuentes en esófago, estómago, duodeno y colon en los pacientes pediátricos con EICH GI aguda atendidos en la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Integral Pediátrica, del departamento de Gastroenterología y Nutrición, del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de tiempo de agosto de 2010 a abril de 2017. Determinar cuál es el sitio del tracto gastrointestinal con mayor sensibilidad para el diagnóstico de EICH GI aguda.

Material y Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de 25 pacientes con diagnóstico de EICH GI aguda, se identificaron las variables de edad, género, diagnóstico de base, días postrasplante en la que se realizó el estudio endoscópico, y los hallazgos endoscópicos encontrados en esófago, estómago, duodeno, recto, sigmoides y el resto del colon.

Resultados

La edad media de presentación fue de 118 meses (9 años 10 meses), con predominio del sexo masculino, el diagnóstico de base más común para el TCPH fue el de leucemia aguda linfoblástica, seguido de enfermedades hematológicas no malignas e inmunodeficiencias primarias. La media de días desde el trasplante hasta la realización del estudio endoscópico fue de 72 días. Los hallazgos endoscópicos más frecuentes fueron: esófago, duodeno y colon no-sigmoides con mucosa normal; y estómago y sigmoides con mucosa eritematosa. El sitio con mayor sensibilidad diagnóstica fue sigmoides.

Conclusiones

La endoscopia digestiva alta y baja continua siendo el método diagnóstico de elección ante la sospecha de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal aguda y su realización es segura en los pacientes pediátricos. Lo hallazgos más frecuentes son eritema en la mucosa del estómago y sigmoides, siendo éste último el sitio anatómico con mayor sensibilidad diagnóstica cuando se toman biopsias.

ANTECEDENTES

Definición del problema de salud

En 1956 cuatro médicos originarios de los Países Bajos (Vos, Davids, Weijzen y van Bekkum) que estudiaban a roedores sometidos a radiación corporal total, observaron que los ratones que recibían dosis altas de radiación y que posteriormente se transfudían con células provenientes de médula ósea propias (isólogas) o de otro ratón (alogénicas), morían en promedio a los 20 días de una enfermedad a la que denominaron “Síndrome de médula ósea secundario”. Las autopsias revelaron que a pesar de que los ratones habían regenerado suficientes células progenitoras para sobrevivir, la causa de muerte era una falla orgánica múltiple, en donde los órganos afectados eran la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado.¹

La Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) es una de las complicaciones más temidas y graves que puede suceder después de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, ya que en niños y adultos representa la segunda causa de muerte más frecuente, solo superada por las infecciones.²

Esta enfermedad se desarrolla cuando las células trasplantadas que provienen de un donador no idéntico (alogénico) reconocen las células del huésped como *extrañas*, desencadenando una intensa respuesta inmune y originando daño de variable severidad en diversos órganos del receptor, principalmente piel, tracto gastrointestinal e hígado; aunque otros tejidos como pulmones, ojos y articulaciones también pueden resultar afectados.³

De manera tradicional, la EICH se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición: la EICH aguda, aquella que se presenta en los primeros 100 días después del trasplante; y la EICH crónica, cuyas manifestaciones clínicas aparecen posterior a estos 100 días.⁴ Cada una tiene características clínicas, inmunitarias e histológicas

diferentes, sin embargo, en el 2014 se realizó un consenso por parte de los institutos nacionales de salud de Estados Unidos de América, para el diagnóstico y clasificación de severidad de la EICH crónica, en donde se dejó establecido que ambos tipos de EICH pueden compartir signos y síntomas, los cuales se denominan *comunes*, y que además, es posible diagnosticarse EICH aguda posterior a 100 días, si las manifestaciones clínicas e histopatológicas no son clásicas de una EICH crónica, y si además éstas aparecen de novo.⁵

Epidemiología

La incidencia exacta de la EICH aguda en población pediátrica a nivel mundial se desconoce, ya que son pocos los centros que realizan trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y solo hay reportes aislados de algunos centros. En Estados Unidos la incidencia en adultos receptores de un injerto alogénico con HLA idéntico va desde un 9 al 50%⁶, mientras que en niños se ha descrito entre 10 y 90%, dependiendo de la disparidad del HLA, con una mortalidad reportada entre el 50 y 80%.⁷

En México, se desconoce la incidencia en adultos y en niños. En el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 1998 se iniciaron los trabajos formales del programa de TCPH⁸, realizando en la actualidad entre 30 y 40 trasplantes por año a niños con padecimientos hemato-oncológicos e inmunodeficiencias primarias.

Fisiopatología

El desarrollo de EICH depende de la presencia de múltiples factores de riesgo tanto en el donador y como en el receptor. La mayoría de los estudios concuerdan que la disparidad del HLA (HLA no concordantes o de donador no relacionado), la diferencia de género (mujer donadora a hombre receptor), la intensidad del régimen de acondicionamiento pretrasplante, la profilaxis anti EICH aguda utilizado, la fuente del injerto (sangre periférica o médula ósea en vez de sangre de cordón umbilical) y edad avanzada de receptor y donador, son los principales factores de riesgo.⁹

Se sabe que es crucial la participación de las células T maduras del injerto en la fisiopatología sin embargo, en estudios recientes se ha descrito la importancia del epitelio gastrointestinal y la microbiota en la patogénesis de la EICH aguda.¹⁰

Existen 3 fases necesarias para el desarrollo de esta enfermedad: la fase aferente, la eferente y la efectora. La fase aferente consiste en una respuesta inflamatoria normal, pero exagerada, que provoca la activación de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, células de Langerhans y células B) del huésped y del donador.² La fase eferente consiste en la exposición de antígenos tisulares (de piel, intestino e hígado) del huésped, secundario al daño de estos tejidos por los medicamentos utilizados en el regimen de acondicionamiento pretrasplante. La destrucción tisular provoca liberación de grandes cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-6 e IL-1, que regulan la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en las células del huésped, lo cual es crucial para que los tejidos del huésped sean identificados como extraños.¹¹ Se cree que el daño a la mucosa intestinal provoca traslocación bacteriana (paso de bacterias desde el lumen GI hacia el torrente sanguíneo), aumentando y propagando la respuesta inmune.¹⁰

Por último, en la fase efectora, las células T-efectoras del donador causan daño los tejidos del huésped (al reconocer a las células como extrañas), activando a otras células como macrófagos, neutrófilos y células NK, propagando aún más la respuesta inmune y causando mayor daño al huésped.¹²

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico de la EICH aguda generalmente aparece en los primeros 100 después del trasplante, aunque se ha reportado un rango entre 2 y 42 semanas, desarrollándose más rápido cuando hay gran disparidad de HLA, un gran número de células T infundidas o la profilaxis contra EICH fue inadecuada.¹³

Las manifestaciones clínicas dependen del o de los órganos afectados, ya que puede existir afección a sólo un órgano (infrecuente) y una serie de combinaciones de

los tejidos más comúnmente afectados. En 1998 se realizó un estudio prospectivo en 329 adultos que recibieron un TCPH alogénico, en donde 110 desarrollaron EICH aguda, afectando piel en el 70%, hígado en el 74% e intestino en el 44% de los casos de forma global, con la siguiente frecuencia de presentación: afección de tracto GI, piel e hígado 24%, tracto GI y piel 24%, sólo tracto GI 17%, sólo piel 15%, tracto GI e hígado 9%, piel e hígado 7% y sólo hígado 4%.¹⁴

En piel lo más característico es el exantema maculopapular confluyente que abarca palmas y plantas.¹⁵ Sin embargo, se han descrito prácticamente la totalidad de las dermatosis.

La clínica de EICH hepática es la de una *hepatitis colestásica*, con ictericia de piel, escleras y mucosas, que puede cursar con hepatomegalia, hepatalgia y dolor en flanco derecho.¹⁶ Laboratorialmente cursa con elevación de ALT, de bilirrubina directa, y de forma característica de fosfatasa alcalina.

En cuanto a la EICH gastrointestinal, las manifestaciones clínicas consisten en anorexia, náusea, vómito, diarrea acuosa y/o dolor abdominal.¹⁷ Estos signos y síntomas son muy inespecíficos, pudiendo ser la expresión de otras enfermedades (que se incluyen dentro de los diagnósticos diferenciales de EICH) como gastroenteritis de origen infeccioso (viral, fúngico y parasitario), gastritis y enteritis medicamentosas, toxicidad por medicamentos y otras enfermedades que no son del tracto GI per se.¹⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de la EICH aguda puede hacerse de forma clínica en un paciente pediátrico que recibió un TCPH, cuando se presenta de forma clásica con eritema, exantema maculopapular, náusea, vómito, anorexia, diarrea abundante, íleo o colestasis; cuando éstos ocurren en los primeros 100 días tras la infusión de células, o después de 100 días si el cuadro es sugestivo y no cumple criterios para EICH crónica.⁶

Una vez realizado el diagnóstico clínico es necesario determinar el estadio y la severidad de la EICH ya que, según estudios recientes, esto puede proporcionar al médico orientación sobre las complicaciones y la mortalidad.¹⁹ El sistema de estadiaje actual fue propuesto por Glucksberg en 1974²⁰ y posteriormente revisado en la Conferencia Keystone en 1994 (tablas 1 y 2).²¹

Sin embargo, los síntomas clásicos aparecen en conjunto cuando hígado, piel e intestino están afectados simultáneamente, haciendo difícil el diagnóstico cuando solo hay uno o dos órganos diana, ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pudiendo aparecer por múltiples otras entidades frecuentes en pacientes receptores de trasplante, siendo la toxicidad por medicamentos y las infecciones sistémicas las más frecuentes.²² En este contexto son necesarios los auxiliares diagnósticos como las biopsias de piel, hígado y tracto gastrointestinal y la endoscopia de tubo digestivo; además de descartar enfermedades virales, bacterianas y fúngicas (mediante cultivo, PCR, serología, etc) y la determinación niveles séricos de medicamentos cuando sea posible.

La endoscopia gastrointestinal tiene un papel imprescindible en esta situación, ya que nos permite realizar diagnósticos diferenciales en caso de sospecha de EICH gastrointestinal, que cursen con síntomas similares, como esofagitis infecciosa (cándida, CMV, HSV), infección por H. Pylori, gastropatía medicamentosa, microangiopatía asociada a trasplante, etc.²³, así mismo toma de biopsias de distintos sitios (tracto GI alto y bajo) para cultivo viral y diagnóstico definitivo de EICH aguda.

El hallazgo endoscópico de edema, eritema y erosiones focales de la mucosa gastrointestinal, con cambios histológicos de apoptosis de células epiteliales son manifestaciones características de EICH GI aguda según el consenso de 2014 de los Institutos Nacionales de Salud de EUA.⁵ Varios autores afirman que es necesario la presencia de al menos un cuerpo celular apoptótico por cada pieza de tejido.²⁴

Una de las preocupaciones más frecuentemente referida por los padres y los médicos tratantes, es que la endoscopia digestiva y la toma de biopsias son procedimientos invasivos, que muchas veces requieren anestesia general y la transfusión de hemocomponentes y hemoderivados, incrementando la posibilidad de efectos adversos. Tradicionalmente una de las complicaciones descritas tras la endoscopia en niños con sospecha de EICH aguda es el hematoma duodenal, reportándose una incidencia reportada entre 0.05 y 3.1% ²⁵. Debido a lo anterior, se realizó un estudio en un hospital pediátrico en Canadá, de tipo retrospectivo de 79 niños con sospecha de EICH que fueron sometidos a endoscopia digestiva, con el fin de establecer la seguridad del procedimiento. A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva alta y baja, con toma de biopsias en esófago, estómago, duodeno, recto y sigmoides, y se encontró que únicamente 1 paciente (1.25%) presentó hematoma duodenal, requiriendo ayuno menor de 5 días, y que se pudo confirmar el diagnóstico en el 62% de los pacientes; concluyendo que este es un procedimiento seguro con riesgo bajo de complicaciones.²⁶

Un aspecto importante a mencionar, es que actualmente no existe un protocolo bien establecido para la realización de endoscopia digestiva en pacientes con sospecha de EICH aguda, por lo que en un mismo paciente puede realizarse endoscopia digestiva alta (panendoscopia, también llamada esofagogastroduodenoscopia), endoscopia digestiva baja (colonoscopia ó rectosigmoidoscopia) o ambas, siendo la indicación dependiente de varios factores, como la sospecha de EICH GI alto o bajo por las manifestaciones clínicas, el protocolo individual de cada centro de endoscopia o las preferencias del Gastroenterólogo pediatra.

En los últimos años, se ha tratado de identificar cuál es la zona del tracto gastrointestinal con mayor sensibilidad, con la finalidad de determinar si es necesario el abordaje doble (endoscopia digestiva alta y baja) y la toma de múltiples biopsias de diferentes sitios, y minimizar los riesgos endoscópicos como perforación intestinal, hemorragia e infección, además de los riesgos que conlleva una preparación intestinal

con laxante para realizar una colonoscopia, y el riesgo anestésico al aumentar el tiempo anestésico si se realiza esta última de forma completa (hasta ciego o íleon).

En adultos, algunos autores sugieren que la afección GI es selectiva y que la toma de biopsia en un sitio específico podría aportar la mayor sensibilidad.²⁷ Por el contrario, hay quienes afirman que la afección es pangastrointestinal (de todo el tracto gastrointestinal).²⁸

Ross y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo, encontrando que en 90 adultos con diagnóstico de EICH GI, las biopsias de sigmoides tuvieron una mayor sensibilidad (95.6%) y valor predictivo negativo (84%) que las biopsias de estómago (sens 72.5%) y duodeno (sens 84%).²⁹

Los hallazgos endoscópicos macroscópicos en adultos pueden variar de forma importante, encontrando desde mucosa normal (con biopsias compatibles con EICH GI aguda), signos de afección leve como edema e hiperemia de la mucosa gastrointestinal, hasta datos aparatosos como erosiones extensas y úlceras.³⁰ En niños hay pocos estudios en donde se describan los hallazgos endoscópicos y solo uno en donde se encontró que el sigmoides es el sitio con mayor sensibilidad diagnóstica.

Prevención y Tratamiento

El objetivo de la profilaxis contra la EICH aguda es la inmunosupresión de las células del donador, ya sea mediante fármacos o por depleción de las células T (ya que estas son las más importantes en la fisiopatología). No existe actualmente un régimen estandarizado, y éstos varían según el centro de trasplante de cada institución.

Los medicamentos para la profilaxis más utilizados son los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina, metotrexate y el mofetil micofenolato; utilizados en diversas combinaciones. En cuanto a la depleción de células T, esta se logra mediante varias técnicas, ya sea mediante separación física de las células, tratamiento citotóxico, uso de

suero anti-células T, anticuerpos monoclonales, globulina anti-timocito o con alemtuzumab.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los pocos hospitales del país, que cuenta con el servicio de TCPH, realizando de 30 a 40 trasplantes por año a niños con padecimientos hemato-oncológicos e inmunodeficiencias primarias.

La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH aguda) es una de las complicaciones más graves que pueden presentarse en los primeros 100 días post trasplante tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en la población pediátrica, ya que representa la segunda causa de muerte, solo superada por las infecciones sistémicas, aumentando de forma considerable la morbilidad, y con una mortalidad que se ha estimado en un 50 a 80%.

La incidencia de esta enfermedad que se reporta en países como Estados Unidos es alta, entre un 30 a 50% en adultos, y hasta 90% en niños, lo que indica que es una enfermedad frecuente en este tipo de pacientes. Actualmente no tenemos estudios sobre la incidencia de la EICH GI en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el tracto gastrointestinal uno de los principales órganos afectados, no existe un protocolo estandarizado sobre cuáles estudios endoscópicos se deben que realizar ante la sospecha de EICH GI aguda (endoscopia digestiva alta y/o endoscopia digestiva baja).

Además, hay pocos estudios a nivel mundial realizados en niños, acerca de los hallazgos endoscópicos más frecuentes en EICH GI aguda y la literatura presenta información muy heterogénea, algunos estudios reportando que el hallazgo más frecuente es el de mucosa normal, mientras otros afirman que lo más frecuente es la mucosa con eritema en diferentes sitios del tracto gastrointestinal, lo cual puede complicar el diagnóstico y retrasar el inicio del tratamiento después del estudio endoscópico.

También hay mucha discrepancia acerca de cuál es el sitio del tracto GI con mayor sensibilidad para el diagnóstico, ya que la mayoría de la información proviene de estudios realizados en adultos, sin realizar endoscopia digestiva alta y baja en todos los casos y muchas veces sin toma de biopsias en todos los sitios del tracto gastrointestinal explorados.

Por lo anterior, es necesario describir cuáles son los hallazgos endoscópicos más frecuentes en los pacientes con EICH GI aguda, ya que de esta manera se podría orientar hacia el diagnóstico desde el estudio endoscópico e iniciar un tratamiento oportuno.

En este estudio también se pretende determinar cuál es el sitio del tracto GI con mayor sensibilidad para el diagnóstico, para disminuir los falsos negativos en la toma de biopsias y poder proponer un protocolo formal de estudio endoscópico en pacientes pediátricos con sospecha de EICH GI.

OBJETIVOS

Objetivos Primarios

Describir cuáles son los hallazgos endoscópicos macroscópicos más frecuentes en esófago, estómago, duodeno, recto, sigmoides, colon descendente, colon transverso, colon ascendente, ciego e íleon; de los pacientes pediátricos a quienes se les realizó estudio endoscópico por sospecha de EICH GI aguda en la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Pediátrica Integral del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de tiempo de Agosto 2010 a Abril de 2017.

Objetivo Secundario

Determinar el sitio del tracto GI con mayor sensibilidad para diagnóstico de EICH GI aguda, de acuerdo al diagnóstico confirmado mediante patología (apoptosis glandular).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

Población Objetivo

Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les realizó estudio endoscópico por sospecha de EICH GI aguda.

Población Elegible

Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les realizó estudio endoscópico por sospecha de EICH GI aguda en el Instituto Nacional de Pediatría, y cuyo diagnóstico fue confirmado por histopatología, en el periodo de tiempo de agosto 2010 a diciembre de 2016.

Ubicación del Estudio

Expedientes clínicos de pacientes atendidos en la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Pediátrica Integral, del departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, en la Ciudad de México, México.

Criterios de Inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años de edad
- Cualquier género
- Expedientes clínicos de pacientes a los que se les realizó panendoscopia, colonoscopia y/o rectosigmoidoscopia por sospecha de EICH GI aguda.
- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico EICH GI aguda confirmado mediante estudio histopatológico, con hallazgos definitivos de EICH (apoptosis glandular).

Criterios de Exclusión

- Expedientes clínicos incompletos

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal crónica, gastroenteritis infecciosa y gastroenteritis inespecífica.

Definición de variables

VARIABLE	CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio endoscópico.	Cuantitativa Intervalo	Meses
Género	De acuerdo a los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Diagnóstico de base	Diagnóstico nosológico por el cual el paciente fue sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.	Cualitativa Nominal	1: Leucemia 2: Enfermedad hematológica s no neoplásica 3: Inmunodeficiencia primaria
Manifestaciones clínicas de EICH GI aguda	Son los signos y síntomas gastrointestinales que presentó el paciente secundario a EICH GI aguda.	Cualitativa Intervalo	1: Vómito 2: Hiporexia 3: Náusea 4: Diarrea 5: Dolor abdominal

			6: Hematoqueci a
Días postrasplante en el que se realizó el estudio endoscópico	Es el tiempo transcurrido desde el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas hasta la realización de algún estudio endoscópico (panendoscopia y/o rectosigmoidoscopia/colonoscopia) por sospecha de EICH GI aguda.	Cuantitativa Intervalo	Días
Procedimiento endoscópico realizado	Es el tipo de procedimiento endoscópico que se realizó	Cualitativa Nominal	1: Panendosco pia 2: Panendosco pia con rectosigmoid oscopia 3: Panendosco pia con colonoscopia
Hallazgos endoscópicos de esófago	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa esofágica, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad

			7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de estómago	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa gástrica del fondo, cuerpo y antro, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de duodeno	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa de la primera porción, rodilla y segunda porción del duodeno, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de recto	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del recto, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad

Hallazgos endoscópicos de sigmoides	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del sigmoides, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de colon descendente	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del colon descendente, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de colon transverso	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del colon transverso, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de colon ascendente	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del colon ascendente, según como se	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema

	informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.		4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de ciego	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del ciego, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Hallazgos endoscópicos de íleon	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del íleon, según como se informe en el apartado descriptivo del reporte endoscópico.	Cualitativa Nominal	1: Mucosa normal 2: Edema 3: Eritema 4: Erosión 5: Ulceración 6: Friabilidad 7: Nodularidad
Sitio gastrointestinal con diagnóstico compatible con EICH	Es el sitio anatómico del tracto gastrointestinal en donde se tomó biopsia de la mucosa, y el reporte histopatológico fue compatible con EICH gastrointestinal aguda por encontrar apoptosis glandular	Cualitativa Nominal	1: Esófago 2: Estómago 3: Duodeno 4: Recto 5: Sigmoides 6: Colon descendente

			7: Colon transverso 8: Colon ascendente 9: Ciego 10: Íleon
--	--	--	---

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra fue a conveniencia, ya que se trata de un estudio retrospectivo.

Procedimiento del Estudio

Se solicitaron las libretas de procedimientos de la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Pediátrica Integral correspondientes al periodo de agosto de 2010 a abril de 2017 y se obtuvieron los números de expedientes clínicos de los pacientes a los que se les realizó algún estudio endoscópico digestivo por sospecha de Enfermedad Injerto Contra Huésped.

Se determinaron cuáles de estos pacientes tuvieron diagnóstico histopatológico de Enfermedad Injerto Contra Huésped gastrointestinal agudo por el reporte oficial del servicio de Patología.

Los hallazgos endoscópicos se obtuvieron del apartado descriptivo del reporte de procedimiento endoscópico del expediente clínico.

Se realizó una base de datos en el programa IBM SPSS Statics Versión 21 incluyendo las variables descritas, y una vez obtenidos los datos deseados se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron las variables cuantitativas en media, mediana, desviación estándar, valor mínimo o máximo de acuerdo a la distribución normal o no de las variables. Así mismo, se determinaron frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas.

Se identificó el sitio del tracto gastrointestinal con la mayor sensibilidad para el diagnóstico de EICH GI aguda, así como la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo mediante el cálculo de verdaderos positivos y falsos negativos de cada sitio de toma de biopsia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki, de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos y de las regulaciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Según el artículo 17 de este Reglamento se considera que es una Investigación con Riesgo Menor al Mínimo, ya que es un estudio retrospectivo, en el que se revisaron expedientes clínicos.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos, y la información solo fue conocida por los investigadores participantes.

Los datos de los pacientes fueron almacenados por el Investigador principal en formato electrónico personal con respaldo de la información.

RESULTADOS

Durante el periodo de agosto de 2010 a abril de 2017 se atendieron 35 pacientes pediátricos en la Unidad Diagnóstica de Gastroenterología Pediátrica Integral por sospecha de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal. Se obtuvieron los números de expedientes clínicos y se revisó el reporte histopatológico de las biopsias gastrointestinales.

Se excluyeron en total a 10 pacientes del estudio según los criterios de inclusión y exclusión: 1 por diagnóstico clínico de EICH GI crónico, 1 paciente por diagnóstico histopatológico de colitis infecciosa por Citomegalovirus, 1 paciente por hallazgos histopatológicos compatibles con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica, 1 paciente por diagnóstico histopatológico de Colitis Eosinofílica y 6 pacientes por diagnóstico histopatológico de gastroenteritis (esofagitis, gastritis, duodenitis, proctitis, colitis) inespecífica. Quedando con un total de 25 expedientes clínicos que cumplían con los criterios deseados.

La edad promedio de los pacientes fue de 118 meses (9 años 10 meses), de los cuales 1 paciente (4%) tenía menos de 12 meses de vida y correspondía al paciente menor, mientras que el paciente con la mayor edad fue de 213 meses (17 años 9 meses). 5 pacientes (20%) se encontraban en el grupo etario de 1 a 5 años, la mayoría de los pacientes (13 que corresponde al 52%) tenían de 5 a 14 años, y 6 pacientes (24%) eran mayores de 14 años.

La mayoría de los pacientes (16 que corresponde al 64%) eran de sexo masculino y 9 (36%) eran de sexo femenino.

En cuanto a los diagnósticos base de los pacientes, motivo por el cual fueron sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, se encontró que la mayoría tenían leucemia (52%), 7 pacientes (28%) padecían algún tipo de enfermedad hematológica no maligna como anemia de fanconi, aplasia medular o talasemia; y 5

pacientes (20%) tenían algún tipo de inmunodeficiencia primaria (inmunodeficiencia combinada grave, enfermedad granulocítica crónica, síndrome HiperIgM).

La diarrea fue la manifestación clínica más frecuente en un 88% de los casos (22 pacientes), siempre descrita como acuosa y en 3 casos presentándose como diarrea acuosa sanguinolenta (12%). El resto de las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia de presentación fueron náusea en un 52% (13 pacientes), vómito 54% (12 pacientes), hiporexia 36% (9 pacientes) y el 20% (5 pacientes) presentó dolor abdominal generalizado.

El promedio de días transcurridos desde la infusión de células (injerto) hasta la realización del estudio endoscópico fue de 72 días, con un mínimo de 26 días y un máximo de 150 días. A 6 pacientes se les realizó el estudio después de los 100 días por inestabilidad hemodinámica o trombocitopenia persistente que contraindicaba la realización del estudio; sin embargo en todos los casos las manifestaciones clínicas aparecieron antes del día 100 postrasplante y los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con EICH GI agudo.

De los 25 pacientes, a 20 (80%) se les realizó endoscopia digestiva alta y baja; de estos 10 fueron panendoscopia con rectosigmoidoscopia y 10 panendoscopia con colonoscopia completa. A 5 pacientes (20%) únicamente se les realizó panendoscopia por fallas en la preparación intestinal.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, en esófago lo más común fue encontrar la mucosa de aspecto normal (52%, 13 pacientes), seguido de eritema (32%, 8 pacientes), erosión (8%, 2 pacientes) y friabilidad (8%, 2 pacientes). En un paciente se encontró estenosis en tercio superior del esófago, en donde las biopsias no reportaron hallazgos sugestivos de EICH, por lo que no se consideró que esta complicación fuera secundario a esta enfermedad.

En estómago 11 pacientes (44%) presentaba gastropatía erosiva (erosión) en alguna zona del cuerpo, fondo y antro gástrico, en 6 pacientes (24%) la mucosa tenía aspecto eritematoso (eritema), 6 (25%) con mucosa de aspecto normal, y sólo 2 (8%) con úlceras en el cuerpo gástrico.

La mucosa de aspecto normal en duodeno fue el hallazgo más frecuente (13 pacientes, 52%), seguido de mucosa con eritema (6 pacientes, 24%), erosiones (3 pacientes, 12%), nodularidad (2 pacientes, 8%) y 1 paciente (4%) presentó 2 úlceras duodenales.

En recto 12 pacientes (48%) presentaron eritema, 4 (16%) con mucosa de aspecto normal, 3 con proctitis nodular (12%) y 1 con la mucosa edematosa (4%).

La mucosa del sigmoides mostraba eritema en 11 pacientes (44%), se observaba de aspecto normal en 4 (16%), nodular en 3 pacientes (12%), con edema en 1 caso y 1 paciente tenía sigmoiditis ulcerada (4%).

De los 10 pacientes que se les realizó colonoscopia completa, en colon descendente lo más frecuente fue encontrar eritema de la mucosa (5 pacientes, 50%), seguido de mucosa de aspecto normal (4 pacientes, 40%) y 1 paciente con nodularidad (10%).

En colon transverso se observó mucosa normal en el 50% de los casos (5 pacientes), eritema en el 40% (4 pacientes) y nodularidad en el 10% (1 paciente).

La mucosa de colon ascendente y ciego fue de aspecto normal en la mitad de los casos (5 pacientes), con eritema en el 40% (4 pacientes) y nodular en 1 paciente (10%).

Se logró canalizar la válvula ileocecal y realizar ileoscopia distal en 8 procedimientos, en donde el hallazgo endoscópico más frecuente fue el de mucosa ileal

normal (62.5%, 5 pacientes) y el resto con mucosa de aspecto eritematosa (37.5%, 3 pacientes).

De los 25 estudios endoscópicos, en 11 procedimientos (44% de los casos) se tomaron biopsias de duodeno, sin reportarse complicación alguna.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, 15 biopsias de sigmoides fueron positivas para EICH gastrointestinal, 12 de estómago, 4 de esófago, 3 de colon no-sigmoides y 1 de duodeno.

En sigmoides las 15 biopsias que resultaron positivas para EICH tenían algún hallazgo endoscópico positivo, 4 biopsias reportadas como normales eran de mucosa endoscópicamente normal y 1 biopsia también reportada como normal tenía hallazgo endoscópico de mucosa con eritema; lo que nos indica una sensibilidad del 100% con una especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo del 93.75% y un valor predictivo negativo del 100%.

En estómago 5 biopsias positivas para EICH presentaban mucosa no normal, 9 biopsias no diagnósticas con mucosa anormal, 4 biopsias negativas para EICH con mucosa normal y 2 biopsias con hallazgos de la enfermedad y con mucosa de aspecto normal. Lo anterior es compatible con una sensibilidad del 71.43% y una especificidad del 30.77%, con un valor predictivo positivo del 35.71% y un valor predictivo negativo del 66.67%.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen los hallazgos endoscópicos (características de la mucosa) más frecuentes en la enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal aguda en población pediátrica mexicana atendida en el Instituto Nacional de Pediatría.

El tamaño de la muestra (25 pacientes) es comparable a otros estudios similares realizados en Estados Unidos en población pediátrica (43 y 17 pacientes) y la edad de presentación es igual a lo reportado en estos estudios (8 y 9 años)^{30, 31}.

El diagnóstico de base por el cual se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a los pacientes es el mismo que lo reportado en literatura mundial tanto en población pediátrica como en adultos, siendo la leucemia linfoblástica aguda la patología más frecuente^{30, 31, 32}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron diarrea acuosa en el 88% de nuestros pacientes, compatible con lo encontrado por Eitaro³¹ con un 76%, así mismo es la frecuencia de la hematoquecia, encontrando en el INP un 12% y un 20% en población pediátrica en el mismo estudio.

Los días postrasplante a los que se les realizó el estudio endoscópico fue en promedio 18 días después que lo que reporta Sultan³⁰ en su estudio; sin que esto retrasase de forma considerable el tratamiento para EICH GI en nuestros casos, ya que en la mayoría se inició de forma empírica cuando los pacientes presentaron diarrea en los 100 primeros días después del trasplante.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos los resultados de nuestro estudio son iguales a lo reportado previamente, encontrando que lo más común en pacientes con EICH GI aguda en esófago es la mucosa normal, mientras que en niños y adultos, la mucosa gástrica con eritema es el hallazgo que predomina³³.

Previamente se ha mencionado que no es recomendable la toma de biopsias en dudodeno, por el riesgo de hematoma, sin embargo, en nuestro estudio casi en la mitad de los casos se realizó la biopsia y no se reportó ninguna complicación, compatible con lo publicado por Gassas²⁶ y colaboradores, en donde se demuestra que la endoscopia digestiva es segura en los niños con diagnóstico de EICH GI.

En cuanto al sitio con mayor sensibilidad, este sigue siendo debatido a nivel internacional, ya que hay autores que afirman que es el duodeno, otros íleon y una gran parte el sigmoides los sitios de mayor sensibilidad. En nuestro estudio los resultados son comparables con lo publicado recientemente en adultos y niños, siendo el sigmoides el sitio con mayor sensibilidad (100%), especificidad (80%) y valor predictivo positivo (93.75%).

CONCLUSIONES

La endoscopia digestiva alta y baja con toma de biopsias siguen siendo el método diagnóstico de elección ante la sospecha de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal aguda.

Su realización es segura en pacientes con diversas patologías (hemato-oncológicas e inmunológicas) en los primeros 100 días postrasplante. Lo más común que se puede encontrar es un esófago y duodeno con mucosa normal y el estómago y sigmoides con mucosa eritematosa.

El sitio anatómico con más sensibilidad diagnóstica es el sigmoides, por lo que la toma de biopsias en esta región es indispensable para hacer el diagnóstico, por lo que a futuro puede proponerse en nuestro Instituto la realización de panendoscopia y rectosigmoidoscopia como protocolo de abordaje diagnóstico en sospecha de EICH, sin necesidad de preparación para colonoscopia, disminuyendo el riesgo de complicaciones asociadas a esta (desequilibrio hidroelectrolítico, vómitos, dolor abdominal, etc).

ANEXOS

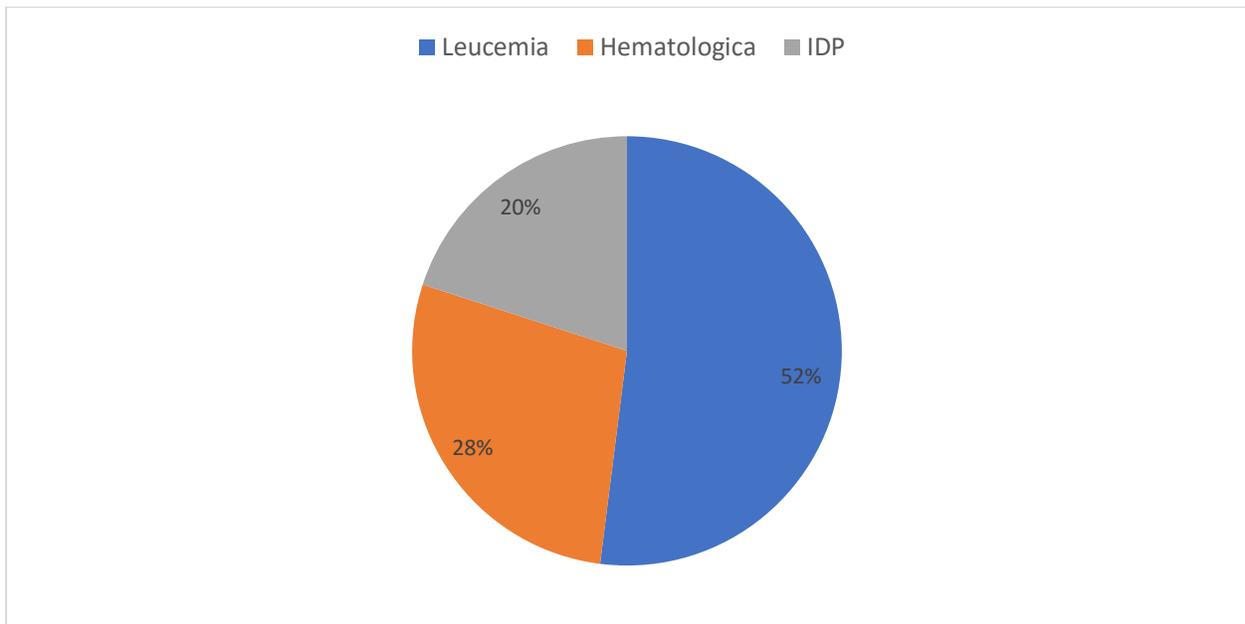
Tabla 1. Estadios de la EICH aguda

Estadio Clínico	Tracto GI bajo	Tracto GI alto	Hígado (Bilirrubina total sérica en mg/dL)	Piel (% de afección de la superficie corporal)
1	Diarrea <500 ml/día	Náusea/Vómito	2-3	<25%
2	Diarrea 500-1000 ml/día		3-6	25-50%
3	Diarrea 1000-1500 ml/día		6-15	Eritrodermia generalizada
4	Diarrea >1500 ml/día		>15	Bullas ó descamación

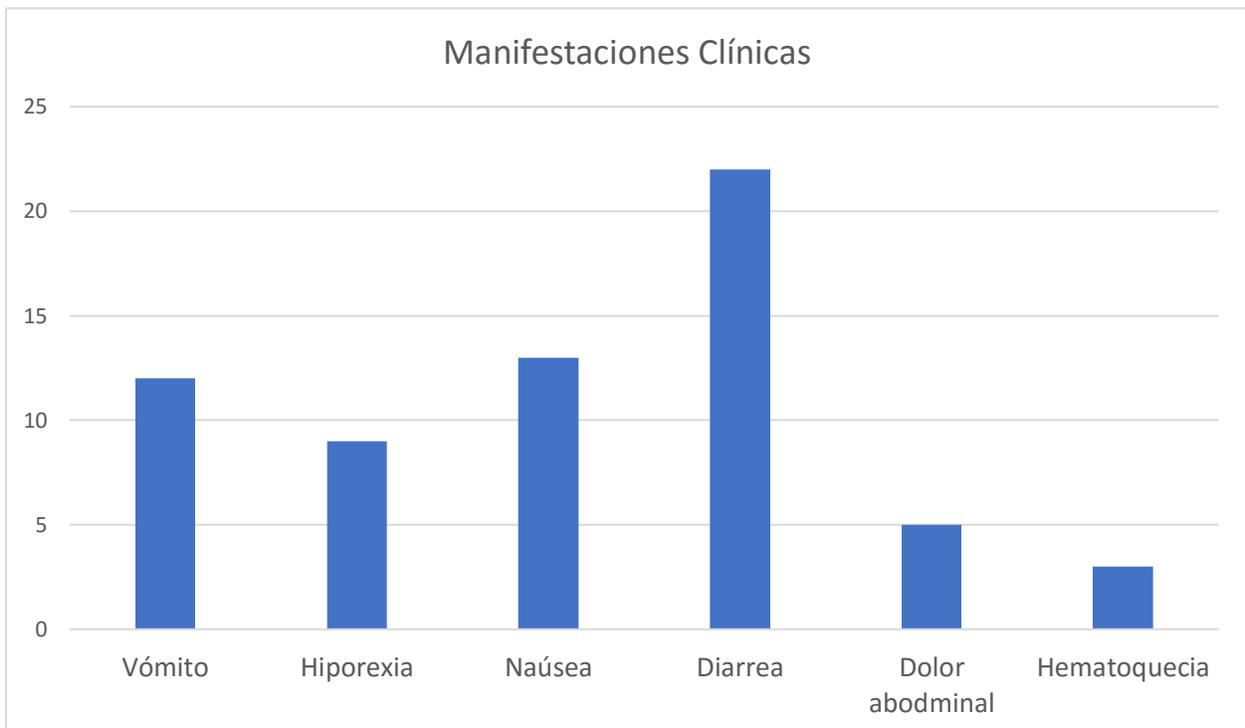
Tabla 2. Grado de severidad de la EICH aguda

Grado	Tracto GI bajo	Tracto GI alto	Hígado	Piel
I	0	0	0	1-2
II	1	1	1	3
III	2-3	-	2-4	-
IV	4	-	-	4

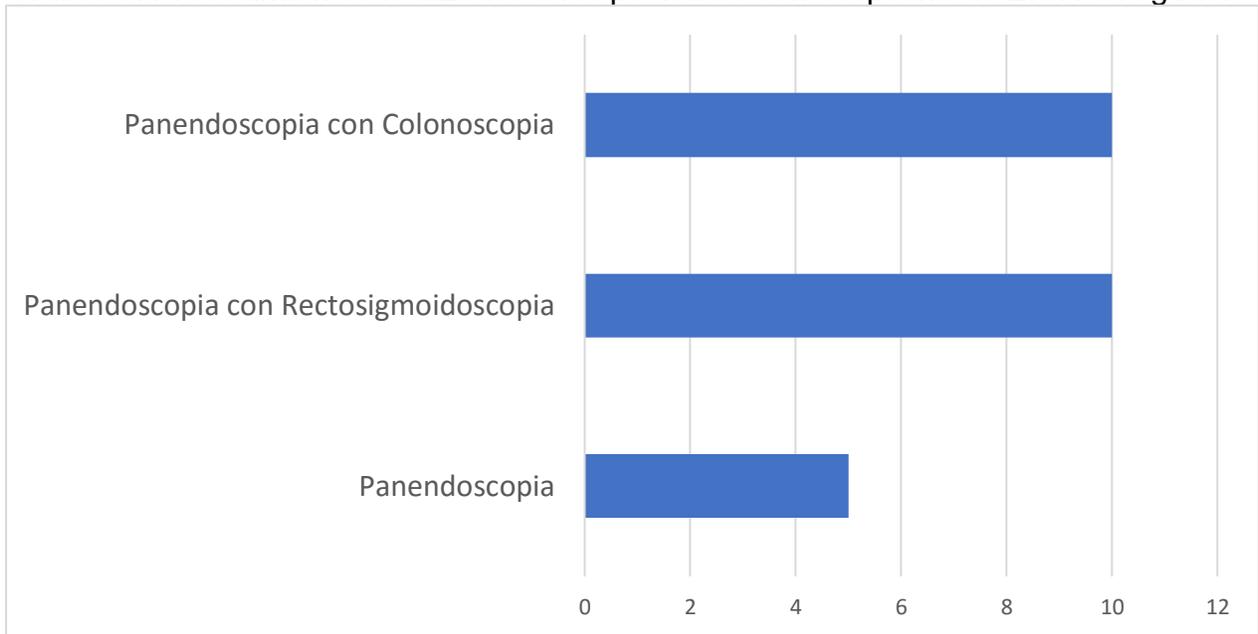
Gráfica 1. Diagnósticos de base por los que los pacientes recibieron el TCPH.



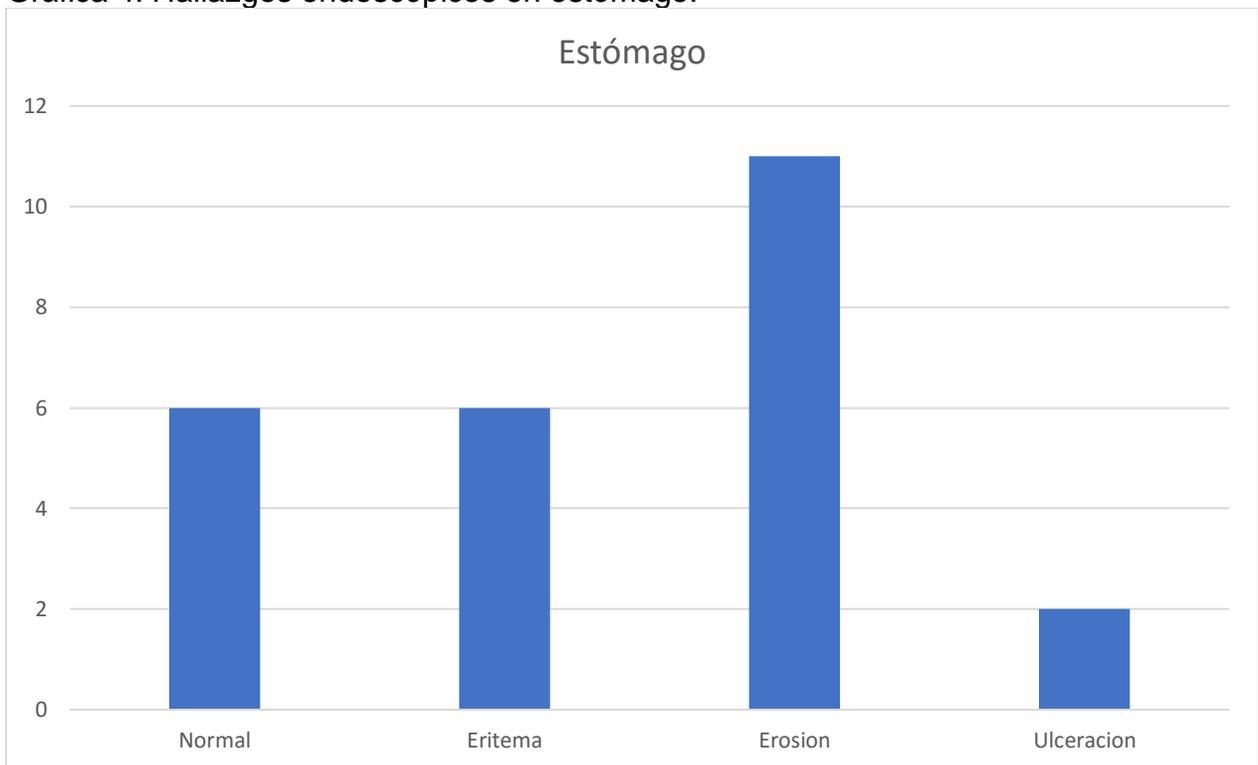
Gráfica 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con EICH GI agudo confirmado por biopsia.



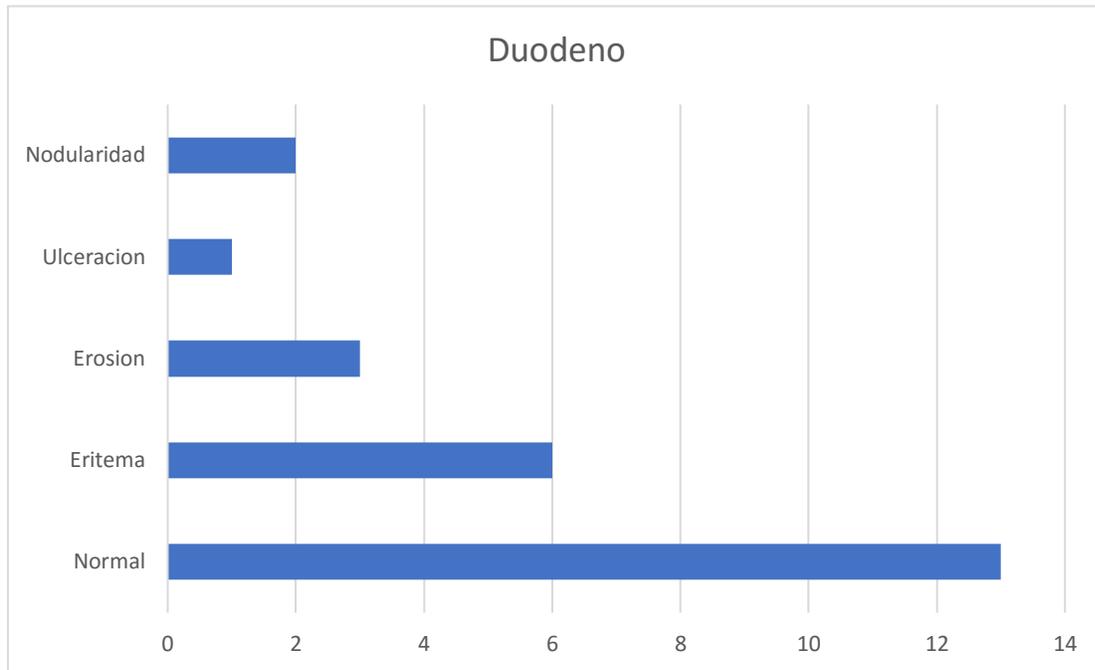
Gráfica 3. Procedimientos realizados a los pacientes con sospecha de EICH GI agudo.



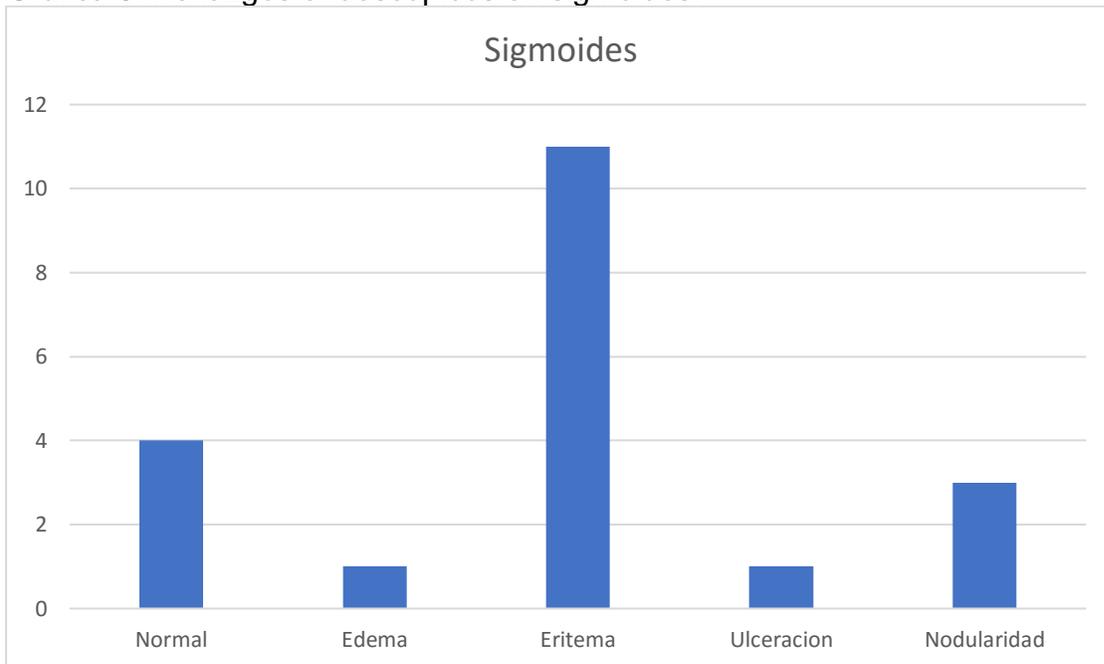
Gráfica 4. Hallazgos endoscópicos en estómago.



Gráfica 5. Hallazgos endoscópicos en duodeno.



Gráfica 6. Hallazgos endoscópicos en sigmoides.



BIBLIOGRAFÍA

¹ Vriesendorp H y Heidt P. **History of graft-versus-host disease.** Experimental Hematology 2016;44:674-688.

² Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E y Tabbara I. **Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review.** Anticancer Research 37: 1547-1555 (2017).

³ Holtan SG, Pasquini M y Weisdorf DJ: **Acute Graft-Versus-Host Disease: a bench-to-bedside update.** Blood 124(3): 363-373, 2014.

⁴Filipovich 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.

⁵ Jagasia M, Grinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, Palmer J, Weisorf D, Treister N, CHeg GS, Kerr H, Stratton P, Duarte R, McDonald G, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datile M, Jacobsohn D, Heller T, Kitko C, Mitchel S, Martin P, Shulman H, Wu R, Cutler C, Vogelsang G, Lee S, Pavletic S y Flores M. **National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report.** Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3):389-401.

⁶ Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS y Park CW. **Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria.** Bone Marrow Transplant 2013;48(4):587.

⁷ Ferrara JL y Yanik G. **Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies.** Clin Adv Hematol Oncol. 2005; 3(5):415-9, 428.

⁸ Olaya A, Coronel R, Rivera-Luna R, Bravo A, Bejar Y y Lormendez D. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría: Una alternativa de tratamiento en inmunodeficiencias primarias.** Rev Invest Clínica. 2005; 3(4):324-332.

⁹ Sun Y, Tawara I, Toubai T y Reddy P. **Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances.** Transl Res 140(4): 197-214, 2007.

¹⁰ Qayed M y Horan J. **The role of Intestinal Microbiota in Graft versus Host Disease.** Mini Rev Med Chem 16(3): 193-199, 2015.

¹¹ Hu SW and Cotliar J. **Acute graf-versus host disease following hematopoietic stem-cell transplantation.** Dermatol Ther 24(4):411-423, 2011.

¹² Beres AJ y Drobyski WR. **The role of regulatory T cells in the biology of graft versus host disease.** Front Immunol 4:163, 2013.

¹³ Glucksberg HR, Storb R, Fefer A, Bucker CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG y Thomas ED. **Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from H1-A-matched sibling donors.** Transplant 18(4): 295-304, 1974.

¹⁴ Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, Fay JW, Nademanee A, Antin JH, Christiansen NP, van der Jagt R, Herzig RH, Litzow MR, Wolff SN, Longo WL, Petersen FB, Karanes C, Avalos B, Storb R, Buell DN, Maher RM, Fitzsimmons WE y Wingard JR. **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(7):2303.

¹⁵ Olaya A. **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría. Principios básicos.** Editores de Textos Mexicanos. Primera Edición, Ciudad de México, 2012.

¹⁶ Mielcarek M y Storb R. **Graft-vs.-host disease after non-myeloablative hematopoietic cell transplantation.** Leuk Lymphoma 46(9): 1251-1260, 2005.

¹⁷ Aslanian H, Chander B, Robert M, et al. **Prospective evaluation of acute graft-versus-host disease.** Dig Dis Sci. 2012;57:720–725.

¹⁸ Appelbaum FR. **Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy.** Nature. 2001;411:385–389.

¹⁹ Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH et al. **Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study.** Blood 2005; 106: 1495–1500.

²⁰Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. **Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors.** Transplantation. 1974;18: 295–304.

²¹ Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J et al. **1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading.** Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825–828.

²² Jacobsohn D y Vogelsang G. **Acute graft versus host disease.** Orphanet J Rare Dis. 2007;2:35.

²³ Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, et al. **Intestinal thrombotic**

microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus- host disease. Bone Marrow Transplant. 2004;33:1143–1150.

²⁴ Washington K y Jagasia M. **Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract.** Human Pathology (2009) 40, 909–917.

²⁵ Sahn B, Anupindi SA, Dadhania NJ, et al. **Duodenal hematoma following EGD: a 13-year case series and comparison with blunt abdominal trauma-induced duodenal hema- toma.** J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60:69–74.

²⁶ Gassas A, Krueger J, Schechter T, Zaidman I, Asim M y Ali M. **Safety and Role of Gastrointestinal Endoscopy in the Management of Gastrointestinal Acute GVHD in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** J Pediatr Hematol Oncol 2016;00:000–000.

²⁷ Oomori S, Takagi S, Kikuchi T, et al. **Significance of colonoscopy in patients with intestinal graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.** Endoscopy 2005;37:346–50.

²⁸ Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. **Pathogenesis and treat- ment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant.** Annu Rev Med 2003;54:29–52.

²⁹ Ross WA, Ghosh S, Dekovich AA. **Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal graft vs host disease. Rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies.** Am J Gastroenterol 2008;103:982 – 9.

³⁰ Sultan M, Ramprasad J, Jensen K, Margolis D y Werlin S. **Endoscopic Diagnosis of Pediatric Acute Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease.** JPGN 2012;55: 417–420.

³¹ Eitaro H, Hiroshi N, et al. **Diagnostic accuracy of endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease.** Digestive Endoscopy, 2016.

³² Nydegger A, Catto-Smith A, Tiedemann K y Hardikar W. **Diagnosis of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease—Is Rectal Biopsy Enough?.** Pediatr Blood Cancer 2007;48:561–566

³³ Roy J, Snover D, Weisdorf S, Mulvahill A, Filipovich A, Weisdorf D. **Simultaneous upper and lower endoscopic biopsy in the diagnosis of intestinal graft-versus-host disease.** Transplantation 1991; 51: 642–4.