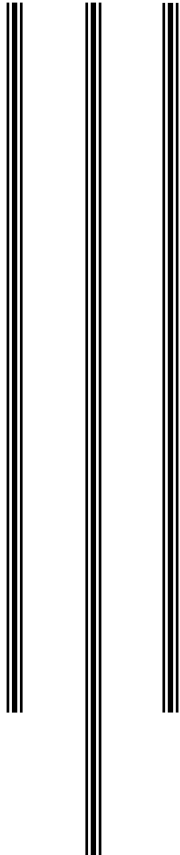




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



TITULO DE LA TESIS:
FACTORES ASOCIADOS A SANGRADO
GASTROINTESTINAL SECUNDARIO A ENFERMEDAD DE
INJERTO CONTRA EL HUÉSPED EN NIÑOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE ENERO
DE 2010 A ENERO DE 2017.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA:
DRA. LUZ ESTHELLA TOVAR CORREA

TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE CADENA LEON



Ciudad de México

2019



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.

FACTORES ASOCIADOS A SANGRADO GASTROINTESTINAL SECUNDARIO
A ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUÉSPED EN NIÑOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE ENERO DE 2010 A ENERO
DE 2017.



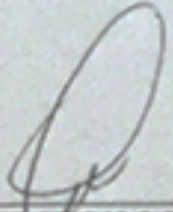
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. JAIME ALFONSO RAMIREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION
PEDIATRICA



DR. JOSE FRANCISCO CADENA LEON
JUTOR DE TESIS

INDICE

Contenido

Resumen _____	4
Marco teórico _____	4
Planteamiento del problema _____	8
Justificación _____	9
Pregunta de investigación _____	9
Objetivo _____	9
Materiales y métodos _____	9
a. Criterios de selección _____	10
b. Definición de variables _____	10-11-12
c. Tamaño de la muestra _____	12
d. Descripción del estudio _____	12
Análisis estadístico _____	12-13-14-15
Cronograma de actividades _____	16
Resultados _____	16
Discusión _____	18
Conclusión _____	18
Bibliografía _____	18

FACTORES ASOCIADOS A SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO SECUNDARIO A ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUESPED EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DURANTE ENERO DE 2010 A ENERO DE 2017.

Dra. Luz Esthella Tovar Correa
Dr. José Cadena León

RESUMEN

El sangrado de tubo digestivo en enfermedad de injerto contra el huésped intestinal es un hallazgo frecuente en pediatría, sin embargo la causa de este tipo de sangrado no se ha descrito a ciencia cierta su etiología mas frecuente, se describen en la literatura las infecciones como el factor mayormente asociado a este trastorno sin embargo, no se puede dejar de lado el perfil de coagulacion asi como el recuento plaquetario de estos niños, por lo cual se realiza en el instituto nacional de pediatría una evaluación de los niños que se les realizo trasplante de medula osea y de estos se escogen aquellos que padecieron sangrado de tubo digestivo con el fin de identificar en estos niños mexicanos cual fue el factor con mayor asociación de episodios de sangrado.

MARCO TEORICO

El sangrado de tubo digestivo es uno de los motivos más graves y comunes de referencia al gastroenterólogo pediatra, correspondiendo a un 20% del total de las consultas. Cuenta con una incidencia de 100 casos por 100.000 habitantes por año, con una mortalidad baja en la población pediátrica(1).

El sangrado de tubo digestivo se clasifica en alto, medio y bajo teniendo en cuenta la fuente anatómica del sangrado, siendo alto si es proximal al ligamento de Treitz (esófago, estómago y duodeno); medio cuando el origen del sangrado se encuentra desde el ligamento Treitz hasta la válvula ileocecal y por último bajo localizándose desde la válvula ileocecal hasta el ano(2)(3)

En niños el sangrado de tubo digestivo alto, aunque poco común es potencialmente grave, logrando poner en riesgo la vida del paciente. Representa hasta el 20% de todos los sangrados gastrointestinales en niños, con una tasa de mortalidad mundial entre el 5 al 15% aproximadamente (4).Correspondiendo según Lacroix et al, al 6.4% de todas las admisiones a cuidado intensivo (4).

Desde el punto de vista clínico éste puede manifestarse como hematemesis definiéndose como vómito de sangre rutilante secundario a sangrado rápido y/o fresco; o en pozos de café indicando una tasa de sangrado más lenta, permitiendo una exposición mayor de la sangre al ácido gástrico desnaturalizando así las proteínas produciendo su color característico(5). En cuanto a las heces el STDA puede evidenciarse como melena la cual se define como paso de heces negras y alquitranadas por recto, atribuyéndose a la oxidación por las bacterias intestinales que convierten la hemoglobina en hematina (6). Por último, y aunque la hematoquecia hace parte de las formas de presentación de sangrado digestivo bajo, puede también manifestarse como síntoma de sangrado digestivo alto ya que la sangre actúa como un catártico aumentando el tránsito gastrointestinal llevando a la presencia de sangre roja brillante o marrón mezclada con las heces.(7)

Después de determinar la forma de presentación y a su vez realizar la aproximación clínica a la localización del sangrado, debemos identificar la severidad del mismo dividiéndolo en anemizante y no anemizante, correspondiendo el primero a una pérdida de 15-20% del volumen sanguíneo circulante con disminución de más de 2 g/dl de hemoglobina con o sin la presencia de compromiso del estado hemodinámico(8); y en cuanto al sangrado no anemizante éste cursa sin producir alteraciones hemodinámicas ni hematológicas, por lo tanto su abordaje y terapéutica varían respecto al que si anemia (9)

ENDOSCOPIA

La endoscopia constituye el método de elección para evaluar el STDA ya que permite tanto realizar diagnóstico, con certeza del origen del sangrado en el 90-95% de los casos, así como también terapéutica 10. Teniendo como limitantes en la edad pediátrica la necesidad de anestesia general y la ausencia de dispositivos terapéuticos, comúnmente utilizados para la hemostasia, para su ajuste en endoscopios de menor diámetro (11-12)

Las indicaciones para la realización de endoscopia digestiva alta según la ESGE/ESPGHAN son:

- Dentro de las primeras 12 horas en pacientes con sangrado digestivo alto agudo en los que se requiera un soporte desde el punto de vista hemodinámico o donde se produce una gran hematemesis o melena (13)
- En las primeras 24 horas en los pacientes que requieran transfusión secundaria a un descenso de la hemoglobina por debajo de 8 g / dL, donde se identifica una caída aguda de 2 g / dL de hemoglobina y en aquellos pacientes estables, pero cuyo puntaje de sangrado está por encima de un valor límite reconocido de un score validado que evalúe la necesidad de intervención endoscópica (14)

La exploración endoscópica nos puede proporcionar hallazgos exploratorios tales como:

- Directos: lesión sangrante a chorro como en lesiones arteriales o en capa en caso de las lesiones venosas y visualización de signos de hemostasia reciente: coágulo sobre la lesión indicando hemorragia reciente (11)
- Indirectos: aunque no visualicemos la lesión, podemos encontrar datos que sugieran la localización del sangrado como: reflujo de sangre por el píloro o gran coágulo que ocupa el bulbo apuntando a que la lesión se encuentra en el duodeno (6)
- Ausencia de lesión sangrante luego de explorar esófago, estómago y 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 (15)
- Casos en los que por abundante cantidad de sangre o por daños del instrumental no se estableció el origen del sangrado, por lo que no se logra dar un diagnóstico (16)
- Y por último en caso interpretación errónea de la lesión sangrante, atribuyendo la hemorragia a una lesión que no es la responsable de la misma, estableciendo un diagnóstico falso (17)
- Si el sangrado no tiene localización precisa, se pueden emplear métodos isotópicos tales como la angiografía logrando identificar volúmenes superiores de 0.5 ml/minuto y la gammagrafía con eritrocitos marcados detectando volúmenes superiores a 0.1 ml/minuto (13)

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA EL HUESPED GASTROINTESTINAL

El trasplante de células hematopoyéticas es una opción de tratamiento potencialmente curativo para pacientes con enfermedades malignas hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma, mielodisplasia) así como enfermedades no malignas como (hemoglobinopatias anemia aplásica, inmunodeficiencias (17)

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 (18)

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 (19)

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, 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 (20)

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 centros(24). 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%.(21)

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 TCPH, realizando en la actualidad entre 30 y 40 trasplantes por año a niños con padecimientos hematooncológicos 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 (22)

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 (23)

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%. (24)

En piel lo más característico es el exantema maculopapular confluyente que abarca palmas y plantas; Sin embargo, se han descrito prácticamente la totalidad de las dermatosis (22).

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. Laboratorialmente cursa con elevación de ALT, de bilirrubina directa, y de forma característica de fosfatasa alcalina (22).

En cuanto a la EICH gastrointestinal, las manifestaciones clínicas consisten en anorexia, náusea, vómito, diarrea acuosa y/o dolor abdominal. 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 (23).

Los factores asociados a sangrado de tubo digestivo mas frecuentemente publicados en adultos son los siguientes:

- Dubberke E. Et al encontro de 187 receptores alogénicos de TCPH, 63 pacientes (34%) desarrollaron infeccion por clostridium difficile. Sin embargo 38 (60%) casos ocurrieron durante el período previo al injerto (días 0-30 post-HCT) y 25 (40%) postrasplante (día> 30). (25)

La ausencia de una enfermedad comórbida preexistente se asoció significativamente con un menor riesgo de preinjerto de CDI (odds ratio [OR], 0,3; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,1-0,9). Enfermedades asociadas (OR, 6.7, IC 95%, 1.3-33.1), recepción de cualquier antimicrobiano de alto riesgo (OR, 11.8, IC 95%, 2.9-47.8) y enfermedad de injerto contra huésped (OR, 7.8; IC 95%, 2.0-30.2) fueron factores de riesgo independientes significativos para el injerto luego de infección por clostridium difficile (25)

- Lavallé C. Et al encontró en 65 de los 760 pacientes que se sometieron a TCPH entre 2002 y 2011 infeccion por clostridium difficile, lo que representa una incidencia del 8,6%. Por lo cual seleccionó 123 controles emparejados por año de trasplante para análisis de factores de riesgo. En el análisis multivariable, encontró que la recepción de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) antes del trasplante (odds ratio [aOR] ajustado 0,07, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,02-0,27), mucositis (OR 5,90, IC del 95%: 2,08-16,72), y la reactivación de citomegalovirus

(CMV) (OR 6.17, IC 95% 2.17-17.57) y de otros virus de Herpesviridae (OR 3.04, IC 95% 1.13-8.16) fueron las variables que se mantuvieron estadísticamente asociadas con infección por *Clostridium difficile*. El uso de antibióticos de alto riesgo en el período posterior al trasplante (OR 7,63; IC del 95%: 2,14 a 27,22) se asoció con el desarrollo de CDI tardío(26)

- Matsuda K. Et al dividió a los pacientes en tres grupos:

- EICH gastrointestinal con colitis por CMV (grupo A)
- EICH gastrointestinal sin colitis por CMV (grupo B)
- Colitis por CMV sin someterlos a TCPH (grupo C)

A partir de registros médicos, se compararon las áreas colorrectales involucradas y los hallazgos endoscópicos según los grupos. Un total de 70 pacientes se dividieron en tres grupos (grupo A: n = 19, grupo B: n = 28, grupo C: n = 23). Las lesiones de la mucosa en los grupos A y C ocurrieron con frecuencia en el ciego, incluidas las válvulas ileocecales. Por otro lado, no hubo lesiones anormales en las válvulas ileocecales en el grupo B. Además, las lesiones ulcerosas se observaron con mayor frecuencia en los grupos A y C que en el grupo B ($p < 0,001$). La sensibilidad y la especificidad de las lesiones de la mucosa en el ciego para la predicción de la colitis por CMV fueron 89.5 y 76.5%, respectivamente, y las lesiones de la mucosa en el ciego fueron hallazgos más confiables que la antigenemia por CMV. Las lesiones de úlcera en el ciego son hallazgos endoscópicos confiables para la colitis por CMV en pacientes con EICH gastrointestinal después de TCPH (27)

Según Spencer en su estudio publicado en 1998 encontró que de los 13 receptores de trasplante de médula alogénica que habían sido sometidos a laparotomía por manifestaciones de enteritis grave para determinar las causas de la enfermedad intestinal grave, tras realizar laparotomías a los 63 días del trasplante en pacientes con síntomas de enteritis grave dados por obstrucción o hemorragia, algunos pacientes se les hizo autopsias por muerte poco después de laparotomía, encontró ulceración generalizada de la mucosa en 13 pacientes, las 4 causas de ulceración fueron quimio radiación en 2 casos, EICH aguda 5 casos, infecciones oportunistas superpuestas a EICH o toxicidad de la quimioterapia en 4 casos, y trastorno linfoproliferativo asociado a VEB en 2 casos, las infecciones intestinales no identificadas por laparotomía fueron CMV, virus de herpes simple, adenovirus y *Torulopsis glabrata* (28)

En 2005 Zhonghua X, Jiang Q. Et al encontró 17 episodios de hemorragia digestiva severa ocurrieron en 15 pacientes. La hemorragia grave se produjo en tres períodos de tiempo: dentro de 1 semana, 1 a 2 meses y 4 a 7 meses después del trasplante. La manifestación principal fue hematemesis y hematoquecia en el primer período, y hematoquecia sola en el segundo y tercer períodos. Los conteos de plaquetas al inicio del sangrado severo fueron menor o igual a 50000 plaquetas en la mayoría de los pacientes. Las causas de sangrado fueron

asociadas a toxicidad relacionada con el régimen medicamentos en 2 pacientes, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o / y citomegalovirus intestinales (CMV) o infecciones fúngicas en 11 pacientes / 12 episodios, infecciones por CMV intestinales en 1 paciente / episodio, ácido úlcera péptica en 2 pacientes / episodios y causa desconocida en 1 paciente / episodio. (29)

He J, Liu Y. Et al encontraron en 2008 que dentro de los procedimientos endoscópicos la colonoscopia realizada en 50 pacientes logro identificar en 32 pacientes enteritis por CMV en 7 casos, con evidencia de mucosa colónica con úlceras profundas, edema, eritema, congestión, erosión, que difícilmente logro diferenciarse de EICH intestinal sin CMV sin embargo el mas susceptible de sangrado fueron aquellos pacientes con enteritis concomitante a infección por CMV(30)

Se han identificado 35 marcadores que mostraron las mayores diferencias entre los pacientes que no desarrollaron una EICHA y los que la presentaron. Los 4 biomarcadores que fueron útiles para diferenciar la EICHA de bajo riesgo de la de alto riesgo fueron: el receptor de la interleukina 2 alfa, el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, el factor de crecimiento del hepatocito y la interleukina 8. (31)

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) siempre que sea posible (32)

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, así mismo toma de biopsias de distintos sitios (tracto GI alto y bajo) para cultivo viral y diagnóstico definitivo de EICH aguda (33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA INVESTIGACION)

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 es una de las complicaciones más graves que pueden presentarse en los primeros 100 días post trasplante luego de 10 a 15 días de haber recibido el trasplante de células hematopoyéticas; EICH

crónico se presenta luego de 100 días de haberse realizado el trasplante (TCPH). En la población pediátrica representa la segunda causa de muerte, solo superada por las infecciones sistémicas, aumentando de forma considerable la morbilidad - 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, hasta 90% en niños, lo que indica que es una enfermedad frecuente en este tipo de pacientes (30).

Actualmente no tenemos estudios sobre factores asociados a sangrado de tubo digestivo, en instituto nacional de pediatría, si bien son pacientes que suelen cursar alteraciones hematológicas como trombocitopenia procesos infecciosos por gérmenes oportunistas en su mayoría virus como Citomegalovirus, herpes simple virus; bacterianas como clostridium difficile, que pueden favorecer dichos sangrados con base a esto nos planteamos la siguiente pregunta

¿Cuáles son los factores asociados mas frecuentemente a sangrado de tubo digestivo en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped intestinal ingresados al INP en el periodo de enero 2010 a enero 2017?

JUSTIFICACION

Conocer los factores asociados a sangrado del tubo digestivo en pacientes con enfermedad injerto contra huésped sometidos a trasplante de médula ósea, resulta importante por cuanto permitirán una identificación oportuna, así como el establecimiento de políticas orientadas a la prevención de esta patología; su conocimiento entre la comunidad médica dará información valiosa respecto a los pacientes con riesgo de desarrollarla para poder tratarlos adecuadamente y disminuir así la frecuencia de la enfermedad en la comunidad pediátrica. La información científica aportada por la presente investigación resulta vital dada la escasez de estudios existentes sobre el tema.

Los resultados encontrados por la investigación serán publicados en la revista Acta pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS

- General:

1. Identificar los factores asociados a sangrado de tubo digestivo en EICH de los pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas enero de 2010 a enero de 2017

- Específicos

1. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a variables sociodemográficas tales como edad y sexo.

2. Cuantificar los pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas y que han desarrollado Enfermedad de injerto contra el huésped intestinal cuya manifestación sea sangrado de tubo digestivo alto y/o bajo
3. Establecer si las manifestaciones de EICH son agudas y/o crónicas
4. Identificar presencia o no de procesos infecciosos, hematológicos, inmunológicos asociados a su episodio de sangrado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal.

Población Objetivo

Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de EICH GI aguda y/o crónica que acuden por sangrado de tubo digestivo a valoración en INP

Población Elegible

Expedientes clínicos de pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, y que posteriormente desarrollaron sangrado de tubo digestivo alto y/o bajo.

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 a quienes se les realizó panendoscopia, colonoscopia y/o rectosigmoidoscopia por sospecha de EICH GI aguda y/o crónica por sangrado de tubo digestivo alto y/o bajo, que cumplieron criterio diagnóstico de EICH GI aguda confirmado mediante estudio histopatológico, con hallazgos definitivos de EICH (apoptosis glandular).

Criterios de Exclusión

- Expedientes clínicos incompletos.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio endoscópico.	Cuantitativa Continua	Años/meses

Sexo	De acuerdo a los genitales externos del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Diagnóstico de base	Diagnóstico nosológico por el cual el paciente fue sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.	Cualitativa Nominal Politómica	1: Leucemia linfocítica o mielocítica aguda 2: Enfermedad hematológica no neoplásica 3: Inmunodeficiencia primaria. 4. Enfermedad granulomatosa
Manifestaciones clínicas de EICH GI aguda	Son los signos y síntomas gastrointestinales que presentó el paciente secundario a EICH GI aguda y/o crónica	Cualitativa Intervalo	1: Vómito 2: Hiporexia 3: Náusea 4: Diarrea 5: Dolor abdominal 6: Rectorragia
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 Discreta	Días
Procedimiento endoscópico realizado	Es el tipo de procedimiento endoscópico que se realizó	Cualitativa Nominal	1: Panendoscopia 2: Panendoscopia con rectosigmoidoscopia 3: Panendoscopia 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
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 colon	Son los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa del colon	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
Procesos infecciosos concomitantes	Son todas los marcadores de infección viral, bacteriana o parasitaria evidenciados en los pacientes mediante panel gastrointestinal, coprocultivo, coproparasitoscopico y hemocultivos y/o carga viral.	Cualitativa nominal	1. CMV 2. C. difficile 3. Norovirus 4. Adenovirus 5. C. neoformans 6. Uncinaria 7. Hongos 8. HSV
Recuento de plaquetas en biometría hemática	Son los valores encontrados en biometría hemática que predisponen a episodios de STD	cuantitativa discreta	1. Plaquetas de 50.000 a 100.000 2. Plaquetas de 25000-49999 3. Plaquetas menores de 25.000
Tiempos de coagulación con mayor evidencia de sangrado	Son los valores de TP, INR, TPT encontrados en pruebas de coagulación que predisponen a episodios de STD	Cuantitativa discreta	1. TP > 20 seg 2. TP 10-<20 seg 3. INR <1.5 4. INR > 1.5 5. TPT < 30 SEG 6. TPT > 30 SEG

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra fue a conveniencia por el reducido numero de casos de enfermedad de injerto contra el huésped intestinal que se asocian a sangrado de tubo digestivo.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se solicito en el servicio de archivo clínico los números de expedientes de pacientes pediátricos con trasplante de células hematopoyéticas durante los periodos enero 2010 a enero de 2017.

Se verifico si estos pacientes que habían recibido TCHP desarrollaron enfermedad de injerto contra el huésped gastrointestinal detectado mediante biopsia de cualquier segmento del intestino donde se identifique apoptosis celular.

Tras identificar estos pacientes se incluyo aquellos que desarrollaron sangrado de tubo digestivo alto y/o bajo de estos se incluyeron aquellos a los que se les realizó

panendoscopia diagnostica sea alta y/o baja; se procedió a revisar sus laboratorios así como sus perfiles infecciosos para establecer asociación entre infección, alteración hematológica que favoreciera el sangrado de tubo digestivo. 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 21, incluyendo las variables descritas, y una vez obtenidos los datos deseados se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recolectados los datos, estos fueron codificados e ingresados, en una base de datos en SPSS versión 21, para su tabulación. De las variables cualitativas, tales como: sexo, diagnostico que motivo el trasplante, infecciones asociadas, síntomas clínicos y hallazgos endoscopicos se obtuvieron frecuencias y porcentajes. De las variables cuantitativas, se realizó un test de shapiro-wilk para determinar distribución normal. Para las variables con distribuciones normales se obtuvieron medias y desviaciones estándares asi como valores minimo y máximos. De las variables sin distribución normal, se obtuvieron medianas, cuartiles e intervalos cuartilares. Los datos se presentan en tablas de frecuencias, porcentajes y graficos de sectores.

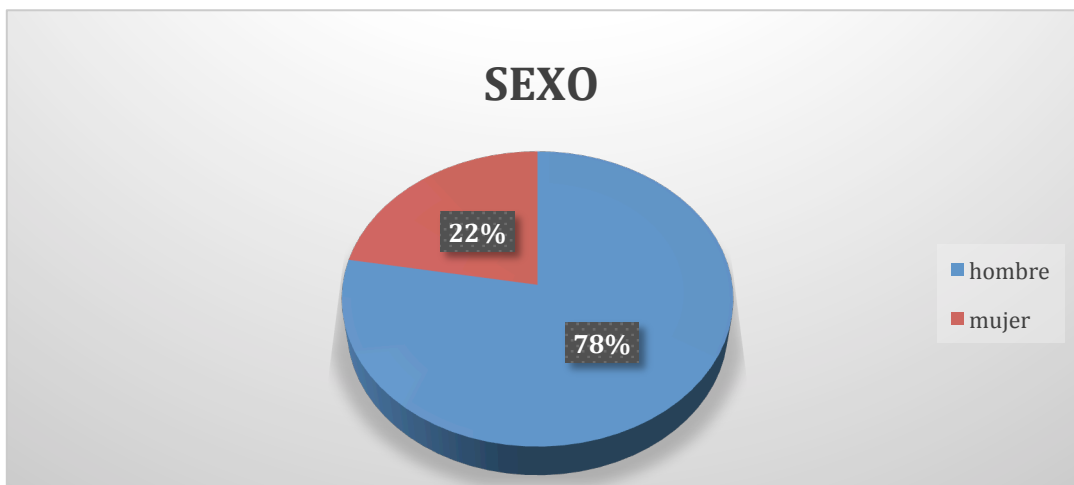


Figura 1. Variables sociodemográficas. Sexo. Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatria. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

N	Válidos	18
	Perdidos	0

Media	120.39
Mediana	115.00
Desv. típ.	65.566
Rango	216
Mínimo	24
Máximo	240

Tabla 1.

Edad_intervalo2

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menor a 2	1	5.6	5.6	5.6
2 a 4	4	22.2	22.2	27.8
Válido 5 a 9	5	27.8	27.8	55.6
10 a 14	5	27.8	27.8	83.3
15 o más	3	16.7	16.7	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Edad en días, Fuente: expedientes clínicos de instituto nacional de pediatría. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

Estadísticos

	Edad.mes	Dias postTAMO	Plaquetas	TP	INR	TPT
Total	18	18	18	18	18	
Mediana	115.00	92.50	174500.00	14.20	1.000	27.40
25	60.00	55.00	21500.00	11.83	.875	23.50
Percentiles						
50	115.00	92.50	174500.00	14.20	1.000	27.40
75	170.00	165.00	301250.00	16.25	1.225	30.00

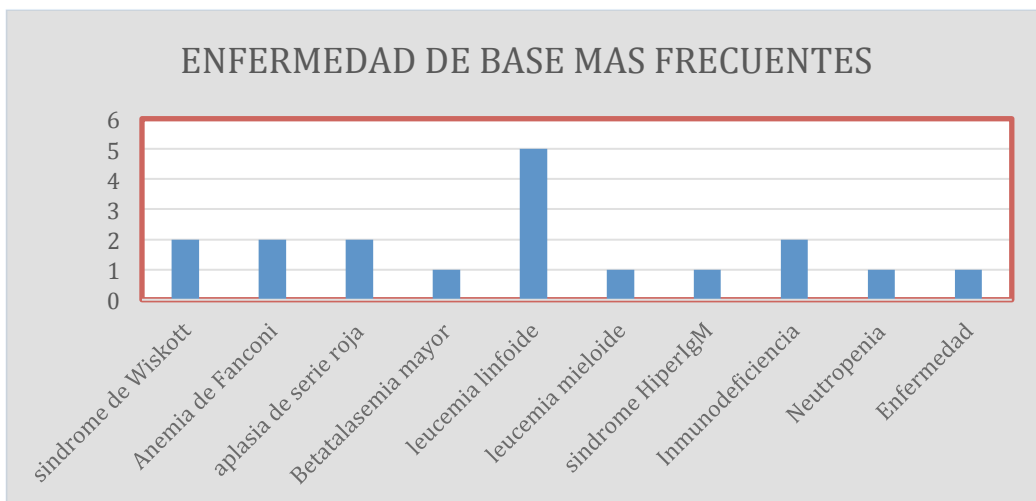
Tabla 2. Mediana y percentiles de edad en meses, días postTAMO, recuento plaquetario y tiempos de coagulación. Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatría. Elaboró Luz Esthella Tovar Correa.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
edad_meses	.146	18	.200*	.950	18	.420
dias_post_transplante	.347	18	.000	.595	18	.000
recuento_plaquetas	.160	18	.200*	.880	18	.026
TP	.177	18	.139	.936	18	.244
INR	.374	18	.000	.446	18	.000
TPT	.219	18	.023	.916	18	.109

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors



Grafica 3. Enfermedades de base mas frecuentes que motivaron el TAMO. Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatria. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

ENFERMEDAD BASE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Síndrome de Wiskott Aldrich	2	11.1	11.1	11.1
Anemia de Fanconi	2	11.1	11.1	22.2
Aplasia de serie roja	2	11.1	11.1	33.3
Betatalasemia mayor	1	5.6	5.6	38.9
Leucemia linfoide aguda	5	27.8	27.8	66.7
Leucemia mieloide aguda	1	5.6	5.6	72.2
Síndrome HiperIgM	1	5.6	5.6	77.8
Inmunodeficiencia combinada severa	2	11.1	11.1	88.9
Neutropenia congénita	1	5.6	5.6	94.4
Enfermedad granulomatosa	1	5.6	5.6	100.0
Total	18	100.0	100.0	

Tabla 2. Enfermedades mas frecuentes de base que motiva en trasplante de medula ósea. Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatria. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

Náusea					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	8	44.4	44.4	44.4
	no	10	55.6	55.6	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
Vómito					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	8	44.4	44.4	44.4
	no	10	55.6	55.6	100.0

	Total	18	100.0	100.0	
Dolor abdominal					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	9	50.0	50.0	50.0
	no	9	50.0	50.0	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
Diarrea					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	15	83.3	83.3	83.3
	no	3	16.7	16.7	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
Distensión					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	1	5.6	5.6	5.6
	no	17	94.4	94.4	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
Rectorragia					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	7	38.9	38.9	38.9
	no	11	61.1	61.1	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

Tabla 3. Síntomas clínicos mas frecuentes de los pacientes con EICH gastrointestinal. Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatría. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

Gérmén	No.	%
VEB	8	24.2
CMV	4	12.1
BK	4	12.1
Adenovirus	3	9.1
E. Coli	2	6.1
Campylobacter	2	6.1
Criptosporidium	2	6.1

Giardia	2	6.1
Virus JC	2	6.1
Blastocistis Hominis	1	3.0
Salmonella	1	3.0
Parvovirus B19	1	3.0
Virus Herpes	1	3.0
Total	33	100.0

Tabla 9. Agentes infecciosos mas frecuentes; (Pacientes con mas de 1 agente infeccioso en el análisis). Fuente: Expedientes clínicos de instituto nacional de pediatría. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

De los hallazgos endoscópicos mas frecuentes en esófago: 10 (55.6%) pacientes tuvieron esófago endoscópicamente normal, con adecuada forma y distensibilidad, 6 (33.3%) pacientes tuvieron erosiones esofágicas, 3 (16.7%) pacientes tuvieron un esófago eritematoso; 3 (16.7%) pacientes tuvieron un esófago friable, 2 (11.1%) pacientes tuvieron placas blanquecinas, 2 (11.1%) pacientes tuvieron estenosis, 2 (11.1%) pacientes tuvieron edema y 1 (5.6%) paciente tuvo un esófago con pseudopólipo.

De los hallazgos endoscópicos en estomago 10 (55.6%) pacientes tuvieron eritema, 10 pacientes tuvieron un estomago erosionado (55.6%), 6 (33.3%) pacientes tuvieron edema, 5 (27.8%) pacientes tuvieron estomago normal, y 2 (11.1%) pacientes tuvieron ulceras.

De los hallazgos en duodeno 8 descripciones endoscópicas normales (44.4%) 6 descripciones con edema (33.3%), 4 descripciones con aspecto nodular (22.2%), 4 descripciones con eritema (22.2%), 3 descripciones con disminución de los pliegues y perdida del patrón vascular (16.7%) 1 descripción con erosiones y 1 ulceración (5.6%).

De los hallazgos en colon solo a 3 pacientes no se les realizo colonoscopia (16.7%); a 10 pacientes se les describió un colon eritematoso con perdida del patrón haustral (55.6%), 6 pacientes con colon nodular (46.9%), 5 pacientes se les describió con colon edematoso (27.8%), 3 pacientes se les encontró ulceraciones en colon (16.7%), 2 pacientes con colon erosionado (11.1%) y 1 paciente con aumento del patrón haustral (5.6%), 1 paciente con colon friable (5.6%).

De los hallazgos en recto 11 pacientes tuvieron perdida del patrón haustral (61.1%), 5 pacientes con recto de aspecto nodular (27.8%), 7 pacientes con recto

eritematoso (38.9%), 5 pacientes con colon edematoso (27.8%), 1 descripción con recto friable, erosionado, aumento de patrón haustral.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES AÑOS 2017-2018

Actividades	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Búsqueda bibliográfica	X	X	X								
Marco teórico - Antecedentes				X	X						
Marco teórico - Planteamiento del Problema						X	X				
Marco teórico - Justificación y Objetivos							X				
Material y métodos Análisis estadístico							X				
Entrega de protocolo							X	X			
Procesamiento de la información									X		
Análisis de la información										X	
Presentación de la tesis											X

RESULTADOS

- Se revisaron 285 expedientes correspondientes a los pacientes trasplantados durante el periodo de enero 2010 a enero 2017, de los cuales se seleccionaron los pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo alto y/o bajo, escogiendo 18 pacientes que presentaron episodios de sangrado de tubo digestivo bajo siendo 14 masculinos (77%) y 4 femeninas (22%), el sangrado fue macroscópico en 7 pacientes (38.8%) y los 12 (66.6%) restantes se detecto el sangrado en materia fecal con sangre oculta en heces,
- La media de edad en días de sangrado de tubo digestivo en EICH intestinal fue 120 días, con una mediana de 115 días y rango de 216 días con rango mínimo de 24 días y máximo de 240 días.

- Dentro de los síntomas mas frecuentes la mayoría de los pacientes curso con diarrea con 83%, seguido de dolor abdominal 50%, nausea y vómitos con 44.4% en ambas, rectorragia en 38.9% y finalmente con distensión en 5.6%.
- Los diagnosticos que motivaron la realización del trasplante de medula osea fueron en su mayoría enfermedades hematológicos no neoplásicos en 7 niños 38% (2 síndrome de wiskott aldrich, 2 anemia de fanconi, 2 aplasia de serie roja y 1 con B talasemia mayor), enfermedades hematológicas neoplásicas en 6 pacientes 33% (leucemia linfoide aguda en 5 niños y leucemia mieloide aguda en 1 niño), enfermedades inmunoloficas en 27% (síndrome hiper IgM 1 niño, inmunodeficiencia combinada severa en 2 niños, neutropenia congénita 2 niños), otras enfermedades 5% (enfermedad granulomatosa en 1 niño).
- El agente infeccioso de mayor frecuencia en estos pacientes con sangrado de tubo digestivo fue el VEB, seguido de CMV y virus BK en igual porcentaje para ambos 12.1%, seguido de adenovirus en 9.1% de los casos posteriormente las menos frecuentes fueron E. Coli, campylobacter jejuni, guardia, virus JC cada una con 6.1% de frecuencia, y finalmente blastocistis hominis, salmonella y virus Herpes en 3% cada uno.



N	Hallazgo esófago endosco	Hallazgos estomago endosco	Hallazgo intestino delgado endoscopico	Hallazgos intestino grueso endoscopicos	Resultado de patología	Infecciones	Plaquetas	Tiempos de coagulacion
1	Normal	Normal	Duodeno normal	En todo colon transverso perdida del patrón haustral: pancolitis a determinar	Esofaguitis péptica leve, gastritis crónica leve, ileon, ciego, ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto con EICH.	Adenovirus (+), VEB (+), Campilobacter jejuni (+)	normales	Normales
2	Normal	Eritema de antro con erosion prepilórica	Bulbo nodular con edema	Recto eritematoso nodular; sigmoides, descendente, transverso, ascendente, ciego eritematoso, nodular, con patrón vascular aumentado, muy friable.	Esofago ok, estomago con edema de lamina propia, duodeno normal, coloproctitis crónica con edema y disminución de glándulas compatible EICH	Virus BK (+), VEB (+), Giardia (+)	Presente de 25.000 <	Normales
3	Normal	Normal	Disminución patrón vascular, disminución de pliegues	Eritema recto, con patron granular; disminución de patrón vascular de sigmoides y	Esofago y estomago normal, duodeno normal, Colon descendente compatible con EICH	Criptosporidium y VEB (+)	Normales	Normales

4	Normal	Edema en cuerpo con eritema	duodenales Normal	descendente. Eritema de recto y colon	Esofagitis crónica activa, estomago Normal, ciego, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto con EICH	Ausente	Normales	Ausente
5	Tercio medio y distal con placas blancas, lienales, nodulares, probable esofagitis por candida	Eritema y erosion. Concluye pangastropatia erosiva leve.	Normal	Palidez recto, sigmoides, descendente, con pared engrosada y patrón empedrado. Colitis izquierda	Esófago EICH, estomago gastritis crónica leve, sigmoides y recto con EICH en descendente con hiperplasia de células caliciformes.	Adenovirus (+) BK y JC (+)	< 10.000	Normales
6	Normal	Normal	Disminución del patrón vascular y pliegues	Eritema de recto, con edema y disminución de patrón vascular, patrón granular, de mucosa, sigmoides y descendete con pérdida de patrón vascular, con eritema y edema	Esófago Normal, estomago compatible con EICH, recto Normal	Infección crónica por criptosporidim (+), CMV (+), Coprocultivo con salmonella, ecoli, campilobacter (+)	< 10.000	Normales
7	Normal	Erosiones con eritema reticulado, sangrado subepitelial	Normal	Sin muestras	Esófago con inflamación crónica moderada, estomago con EICH duodeno con EICH	Giardia (+), VEB (+), CMV (+)	Normal	Normal
8	Normal	Erosion de antro con gastropatia erosiva	Normal	Recto, sigmoides, descendente, transverso palido, edematoso, con pérdida de hasutras	Esófago Normal, estomago y duodeno con EICH	Norovirus (+), VEB (+),	Normal	Normal
9	Estenosis de 30%	Puntillero eritematoso reticular	Normal	Patrón vascular y haustral disminuido en todo el colon	Esofagitis crónica, estomago Normal, colos ascendente, descendente, transverso sin EICH, sigmoides y recto con EICH	Bk (+), JC (+)	30.000	Normal
10	Erosiones en tercio inferior	Erosion reticular	Edema y eritema	Sin tejido	Esofaguitis leve inespecifica, estomago con EICH de cuerpo, duodenitis aguda y crónica con regeneracion	CMV (+)	60000	Normal
11	Normal	Normal	Disminucion de patrón vascular y pliegues	Recto con eritema, disminución de patrón vascular, con edema y aspecto granular, sigmoides y descendete con pérdida de patrón vascular, con edema y eritema.	Esófago Normal estomago Normal, descendente y recto con EICH	Adenovirus (+) VEB (+), BK (+)	Normal	Normal
12	Erosiones en tercio distal con esofagitis B	Pangastropatia erosiva de antro	Bulboduodenitis ulcerosa	Proctitis	Esofagitis aguda con EICH, estomago con EICH, duodeno con ulceras, proctitis aguda y crónica.	Ninguna	Normal	Normal
13	Normal	Normal	Duodenitis nodular	Pancolitis de origen a determinar (edema, eritema de todo el colon)	Esófago Normal, estomago Normal, duodeno con distorsion de glándulas con EICH, ciego, ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto con EICH	E. coli (+)	Normal	Normal
14	Normal	Normal	Edema y eritema con aspecto nodular.	Eritema sobre todo en recto.	Esofagitis crónica severa, estmago con cambios reactivos, duodeno con edema, recto con EICH	Blastocistis hominis (+)	35.000	Normal
15	Normal	Ulcera antral.	Edema y eritema con aspecto nodular y atropico.	Pancolitis erosiva severa.	Esófago Normal, estomagi Normal, duodeno Normal, colon EICH	E. Coli (+)	40.000	Normal
16	Esofagitis D de los angeles con erosion circunferencial con pseudopilipos, erosiones blancas en tercio inferior con edema y eritema.	Pangastropatia erosiva, severa, con edema, eritema y erosiones multiples.	Normal	Mala preparación	Inclusiones virales, no identifica adenovirus, CMV, VHS, esofagitis ulcerada con EICH, estomago EICH, Recto edema.	Herpes y PB19 (+)	Normal	Normal
17	Erosiones en tercio distal.	Pangastropatia erosiva leve con	Normal	Proctitis nodular con edema y eritema	Esófago y estomago con cambios reactivos inflamatorios. Recto y	CMV y VEB (+)	Normal	Normal

		eritema y edema			sigmoides con EICH			
18	Edema y eritema	Edema y eritema	Normal	Patrón nodular con eritema marcado	Esofagitis moderada con EICH, gastritis crónica leve, ciego. Ascendneta, descendente, sigmoides, recto con colitis aguda y crónica.	VEB (+)	Normal	Normal

Tabla 10. Hallazgos endoscópicas observadas. Fuente: Expedientes clínicos de Instituto nacional de pediatría. Elaboró: Luz Esthella Tovar Correa

DISCUSION

En este estudio se incluyeron únicamente pacientes con sangrado de tubo digestivo excluyéndose 267 pacientes, la muestra fue de solo 18 niños, con los cuales no es posible establecer una asociación estadística significativa, por lo cual los análisis se realizan con base a las variables establecidas solo con frecuencia y promedios.

En todos los casos se documentaron infecciones difiriendo con lo reportado de la literatura donde los mas frecuentes son citomegalovirus y clostridium difficile, en este estudio el mas frecuente fue virus de Epstein Baar, asi mismo de las infecciones bacterianas fue mas frecuente E. coli en lugar de clostridium difficile, dado que todos estuvieron infectados, no se puede inferir que esta haya sido una causa especifica con asociación causal de sangrado de tubo digestivo.

Los niveles de plaquetas así como los tiempos de coagulación no se pueden asociar, dado que solo 4 niños cursaron con trombocitopenia y a pesar de esto, todos tuvieron sangrado de tubo digestivo bajo.

En realidad los tiempos de coagulación estuvieron dentro de lo normal, por lo tanto no se considera un factor que favorezca episodios de sangrado de tubo digestivo.

Sin embargo la edad promedio mas frecuente de sangrado de tubo digestivo fue de 10 años, sin embargo esto no es relevante para establecer un factor asociado a dichos eventos.

Se deben hacer mas estudios para establecer si realmente la infección es un factor desencadenante. Se deben hacer mas estudios para establecer si realmente la infección es un factor desencadenante.

CONCLUSIÓN

Debido a una muestra poco significativa, no es pueden establecer grandes asociaciones en factores causales de sangrado de tubo digestivo, por lo cual se considera este estudio ofrece una orientación para realización de nuevos estudios de preferencia de casos y controles para de esta forma lograr establecer una asociación causal con pacientes expuestos y no expuestos a dicho factor que probablemente tenga asociación con episodios de sangrado de tubo digestivo en

enfermedad de injerto contra el huésped tras un trasplante de células hematopoyéticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. AU Mittal SK, Kalra KK, Aggarwal V, Diagnostic upper GI endoscopy for hematemesis in children: experience from a pediatric gastroenterology centre in north India. *Indian J Pediatr.* 1994;61(6):651.
2. Lirio R. Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: Variceal and Non variceal. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 26. 2016: 63–73
3. Fox VL. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(1):37
4. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, et al. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *CritCareMed.* 1992;20:35.
5. Pai A, Fox V. Gastrointestinal Bleeding and Management. *PediatrClin N Am* 64. 2017: 543–561
6. Sahn B, Mamula P, Friedlander J. Gastrointestinal Hemorrhage. *Pediatric Gastrointestinal and LiverDisease.* 2016. Capítulo 13 (144-154)
7. Grimaldi-Bensouda L, Abenheim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Béra AP, 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 Aug;66(8):831-7.
8. Neidich GA, Cole SR. Gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev.* 2014;35(6):243.
9. Jovel-Banegas L, Cadena-León J, Monserrat Cázares J, Méndez, Ramírez-Mayans J, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, et al. Sangrado del tubo digestivo en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediátrica de México.* 2013;34: 280-287
10. Mortensen PB, et al. The diagnostic value of serum urea/creatinine ratio in distinguishing between upper and lower gastrointestinal bleeding. A prospective study. *Dan Med Bull* 1994;41(2):237–40.
11. Ramos JM, Calabuig M, García J, Polo P. Hemorragia digestiva. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNPN.* Ergon. 2010. p 123-136.
12. Sharmila Z, Samra B, GI Bleeding. *The NASPGHAN fellows Concise Review of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* 2017
13. Erogiu Y, Emerick K, Whitingon P, Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:41–7
14. Feinman M, Haut E, Upper Gastrointestinal Bleeding. *SurgClin N Am* 2014; 94: 43–53.

15. Thomson M, Mringali A, Dumonceau Z, Tavares M, Tabbers J, Furlano R, Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Pediatric gastrointestinal Endoscopy* 2017; 49: 83–91
16. Neidich GA, Cole SR. Gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev.* 2014;35(6):243.
17. Vriesendorp H, Heidt P. History of graft-versus-host disease. *Experimental* 1997
18. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E y Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: *Hematology* 2016;44:674-688.
19. Sahn B, Anupindi S, Dadhania N, et al. Duodenal hematoma following EGD: a 13- year case series and comparison with blunt abdominal trauma induced duodenal hematoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:69–74.
20. Ross W. “Endoscopic biopsy diagnosis of acute gastrointestinal Graft-versus-Host disease: rectosigmoid biopsies are more sensitive than upper gastrointestinal biopsies”. *American Journal of Gastroenterology*, 2008; 103: 982-989.
21. Paczesny S. “Plasma biomarkers in Graft-versus-host disease: a new era? *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 2009; 15: 33-38
22. Volgelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med* 2003;54:29–52
23. Pai A, Fox V. Gastrointestinal Bleeding and Management. *Pediatr Clin N Am* 64. 2017: 543–561
24. Sahn B, Mamula P, Friedlander J. Gastrointestinal Hemorrhage. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 2016. Capitulo 13 (144-154)
25. AU Yachha SK, Khanduri A, Sharma BC, Kumar M SO J. Gastrointestinal bleeding in children. *Gastroenterol Hepatol.* 1996;11(10):903.
26. Dubberke E, Reske K. et al Risk for Clostridium difficile Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Remains Elevated in the Postengraftment Period. *Transplantation DIRECT*
27. Matsuda K, Ono S. et al, Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Annals of Hematology*, disponible en 10.1007/s00277-018-3241-9
28. Spencer G. Shulman H. Et al, Diffuse intestinal ulceration after marrow transplantation: A clinicopathologic study of 13 patients, doi.org/10.1016/S0046-8177(86)80135-6

29. Zhonghua X, Jjiang Q. Et al Severe gastrointestinal bleeding after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation--15 case analysis, 2005 may; 26(5): 277-80
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. DigestiveEndoscopy, 2016.
32. Nydegger A, Catto-Smith A, Tiedemann K y Hardikar W. Diagnosis of Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease—Is Rectal Biopsy Enough?. PediatrBloodCancer 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.