

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED:
REPORTE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TESIS QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DEL CURSO AVANZADO EN

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

KARINA HERLINDA FERIA SALDAÑA

TUTORES
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
M. EN C. IGNACIO MORA MAGAÑA

MÉXICO

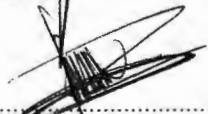
MMVIII

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED:

REPORTE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA



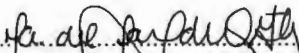
.....
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



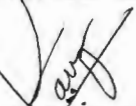
.....
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



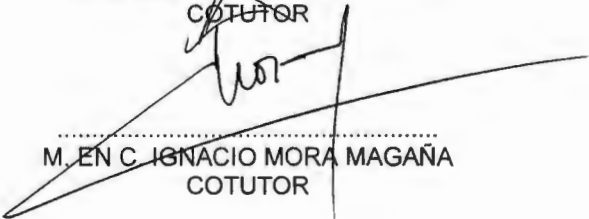
.....
DR. RAMON RUIZ MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



.....
DRA. MARIA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ
TUTOR DE TESIS



.....
DR. ALBERTO OLAYA VARGA
COTUTOR



.....
M. EN C. IGNACIO MORA MAGAÑA
COTUTOR

DEDICATORIA

A Dios

Por darme la vida, y la fortaleza
para terminar este proyecto.

A Mis Padres

Por su apoyo constante. Gracias,
los quiero mucho.

A mi esposo

Por su gran amor y comprensión.

A mi Hijo Antonio

Por su amor y las alegrías que me brinda.

AGRADECIMIENTOS

Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez.

Por sus enseñanzas, su amistad, su tiempo y constante ayuda para la realización de esta tesis.

M. en C. Ignacio Mora Magaña

Por su tiempo, paciencia y ayuda para la realización de esta tesis.

Dr. Alberto Olaya Vargas

Por su ayuda para la realización de esta tesis

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Material y Métodos	10
Tipo y diseño del estudio	10
Material	10
Población	10
Criterios de selección	10
Tamaño de muestra	11
Método	11
Análisis estadístico	11
Definiciones operacionales y formato de recolección de datos	12
Resultados	13
Discusión	20
Conclusiones	28
Referencias	29
Cuadros	34
Gráficas	37
Figuras	38
Anexos	40

RESUMEN

Antecedentes: Enfermedad injerto contra huésped (EICH), es el término utilizado para describir las manifestaciones clínicas e histopatológicas secundarias a una reacción del injerto contra el huésped. La incidencia y severidad de la EICH está en relación con las diferencias del donador y receptor en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La causa más frecuente de EICH es el trasplante de médula ósea; otras causas: transfusiones de productos sanguíneos no irradiados, transplante de órganos sólidos y transfusión materno-fetal. **Objetivos:** describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EICH en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero de 1993 a Diciembre del 2006. **Material y Métodos:** es un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo y retrolectivo. **Resultados:** Se reportan 15 casos de EICH, el 73% fue de sexo masculino, el promedio de edad fue de 56 ± 74 meses. La causa de EICH fue en 8(53%) casos por transfusión de productos sanguíneos, en 5(33%) casos por transplante de células progenitoras hematopoyéticas y 2 (13%) casos correspondieron a transfusión materno-fetal. El 53% presentó lesiones máculo-papulares. La mortalidad fue de 80%. **Conclusiones:** La primera causa de EICH fueron las transfusiones de productos sanguíneos, lo cuál nos debe alertar para tomar las medidas preventivas necesarias en los pacientes con factores de riesgo para desarrollarla. Recibieron tratamiento 8 pacientes. Fallecieron 12 pacientes, lo que representa un 80% de mortalidad.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped (EICH), transfusión, transplante.

ANTECEDENTES

Enfermedad injerto contra huésped (EICH), es el término utilizado para describir las manifestaciones clínicas e histopatológicas secundarias a una reacción del injerto contra el huésped.^{1,2}

La primera observación de una EICH en humanos fue hecha posterior a un trasplante alogénico de médula ósea incompatible, después de la segunda guerra mundial.¹⁻³ Desde entonces se han realizado avances significativos en el conocimiento de la enfermedad y en su prevención. El uso de metotrexate, globulina antitimocito, globulina antilinfocito, ciclosporina, anticuerpos monoclonales específicos y el mejor entendimiento de la enfermedad han llevado a un incremento en la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.¹⁻³

La EICH se clasifica en dos formas: aguda y crónica. La forma aguda aparece en los 100 primeros días posteriores al trasplante, habitualmente entre los días 7 y 21. La forma crónica se presenta después de un plazo promedio de 4 meses, aunque puede aparecer desde los 40 días postrasplante.^{2,4}

La incidencia y severidad de la EICH está en relación con las diferencias del donador y receptor en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o antígeno leucocitario humano (HLA). Entre otros factores de riesgo se encuentran: la edad avanzada del receptor, diferencias de sexo entre donador y receptor, uso de

radioterapia en el régimen condicionante, e incremento en el número de células presentadoras de antígenos en el injerto. La incidencia de EICH agudo entre los receptores de trasplante de un hermano con HLA idéntico es del 25% al 40%, dicha incidencia aumenta hasta el 50% con la diferencia en un antígeno.^{2, 3, 5-7} La EICH crónica ocurre en 15% a 50% de los pacientes que han presentado EICH agudo, y puede ocurrir de *novo* en 20% a 30% de los pacientes sometidos a trasplante.^{3,5}

La causa mas frecuente de EICH es el trasplante de médula ósea, también se produce por transfusiones de productos sanguíneos no irradiados, trasplante de órganos sólidos y transfusión materno-fetal.^{1, 3, 6, 8, 9}

Los trasplantes hematopoyéticos (TH) se pueden dividir de acuerdo a la relación del donador con el receptor, en trasplante de donador relacionado o no relacionado (si es familiar o no respectivamente) y éstos a su vez en HLA idéntico (gemelo univitelino), alogénico HLA idéntico (hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos HLA idénticos al receptor), alogénico parcialmente compatible ("mismatched", el donador es un familiar no compatible o parcialmente compatible) y cuando el donador es el mismo receptor se denomina autólogo. Los compartimientos de los cuales se pueden obtener los progenitores hematopoyéticos son la médula ósea, la sangre periférica y el cordón umbilical. Dependiendo de la enfermedad de base, por la cual se realizó el trasplante, y el tipo de trasplante la mortalidad atribuida al trasplante varia, así por ejemplo en

un estudio retrospectivo de 84 niños con leucemia aguda linfoblástica, la mortalidad fue del 12% en los alogénicos y del 5% en los autólogos.¹⁰

Los productos sanguíneos no irradiados contienen células inmunológicamente viables capaces de inducir EICH en huéspedes susceptibles. Las transfusiones de sangre total, paquetes globulares, leucocitos, plaquetas y plasma fresco congelado pueden inducir EICH. La EICH asociada a transfusiones es mas frecuente en pacientes sometidos a transplante de médula ósea, o con linfomas, inmunodeficiencias congénitas y transfusiones perinatales.^{1,3,11}

En transplantes de órganos sólidos los leucocitos del donador pasan al receptor y si éste se encuentra inmunosuprimido, se puede desencadenar una EICH. Los transplantes pancreático-esplénico e intestinal tienen mayor riesgo de presentar EICH por la cantidad de tejido linfoide co-transplantado. Otros factores de riesgo son una cantidad preoperatoria disminuida de leucocitos del receptor, e inmunosupresión por fármacos o la propia enfermedad.³

La EICH puede ocurrir en neonatos inmunodeficientes debido a una transfusión materno-fetal de células inmunes durante la gestación. Ésto se ha reportado en neonatos con déficit de linfocitos T, incluyendo inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndromes con hipoplasia tímica.^{1,3}

En 1966 Billingham describió tres condiciones esenciales para que ocurriera la EICH: 1) un receptor inmunosuprimido (sobretudo inmunidad celular), 2) el injerto debe contener células linfoides inmunocompetentes en suficiente cantidad, 3) el injerto debe presentar antígenos diferentes al receptor.^{1-3,5}

La EICH aguda afecta piel, hígado y aparato gastrointestinal. El compromiso a nivel cutáneo varía desde erupciones máculo-papulares, hasta eritrodermia y/o un cuadro clínico similar a necrolisis epidérmica tóxica. A nivel hepático se observan hepatomegalia, ictericia e incremento de las transaminasas. El síntoma gastrointestinal característico es la diarrea, la cuál puede llegar a ser abundante y grave, también se reporta dolor abdominal, náuseas y vómitos.^{1-3, 5, 9,}

12

La EICH aguda en la población pediátrica se clasifica en cuatro estadios, teniendo en cuenta el grado de afectación en piel, hígado y sistema gastrointestinal, como puede verse en el cuadro 1. La frecuencia de EICH agudo según el estadio se presenta de acuerdo con algunos reportes en estadio II-IV del 15 – 44%, estadio III-IV 0 – 17%.¹⁰

La EICH crónica en la fase temprana se caracteriza por la presencia de lesiones muy similares a “liquen plano” con afectación de mucosas hasta en un 90% de los casos. En la forma tardía se presentan lesiones esclerodermiformes.^{1-5,}

9, 13

Se considera que la EICH es el resultado de la interrelación de linfocitos T del donador y un receptor con antígenos histoincompatibles.¹ En la EICH aguda se ha planteado un modelo de tres fases. La primera o el régimen condicionante ocurre antes de que las células o tejido donador sean transferidos al receptor; se realiza con radioterapia o quimioterapia que daña los tejidos del huésped (hepático, piel o mucosa intestinal). El tejido dañado responde con la producción de factores, como citoquinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 1 (IL-1), incremento en la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y moléculas de adhesión, favoreciendo un reconocimiento del CMH y/o antígenos menores de histocompatibilidad por las células T maduras del donador. En la segunda fase las células T del donador reconocen antígenos diferentes, proliferan, secretan interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN γ), con lo que se induce una expansión de células T, linfocitos T citotóxicos y células natural killer (NK), y adicionalmente favorecen que los fagocitos mononucleares liberen FNT α e IL-1. El óxido nítrico (ON) es liberado por los macrófagos contribuyendo al daño tisular. En la tercera fase, los linfocitos T citotóxicos y células NK atacan a los tejidos del huésped.^{14,15} Estas células median su daño a través de la granzima B (perforina), inducción de la apoptosis mediante Fas-FasLigando y citoquinas directas.¹⁴⁻²⁰ Existen algunos estudios en los cuales también se ha evidenciado apoptosis en la patogenia de EICH crónica pero el mecanismo no está del todo definido.²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría no se dispone de la descripción sistematizada de pacientes con EICH.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) busca en su misión, realizar investigación con rigor metodológico para poder dar una atención médica del más alto nivel de calidad. Al ser el INP un centro de referencia de cuarto nivel de atención, tiene la necesidad de contar con el conocimiento acerca de los padecimientos que tienen poca incidencia en el país. Por ello mismo es necesario describir el perfil clínico de la EICH para poder brindar una atención íntegra y de calidad a los pacientes con este padecimiento.

La finalidad que persigue el describir el perfil clínico de los pacientes con EICH es dar a conocer al médico las características demográficas, clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de estos pacientes.

En el INP se realizan entre 4 y 5 trasplantes de médula ósea al año (según datos obtenidos del archivo clínico en el periodo comprendido de 1995 a 2007). Durante los 14 años de estudio se realizaron 55 trasplantes de médula ósea y se presentaron 5 casos de EICH, estableciendo una frecuencia de EICH del 11%.

Existen pocos reportes de EICH en población pediátrica, y en la mayoría de los reportes se describen casos pediátricos dentro de una población mixta de adultos y niños (en el cuadro 2 se observan los reportes en casos pediátricos en los cuales se pudieron obtener los datos de interés. Existen otros estudios en los que se incluye población pediátrica y adulta, pero no se especifica la información sobre los pacientes pediátricos), por lo cuál se hace de interés describir las características epidemiológicas y clínicas en una población puramente pediátrica.

Los resultados obtenidos, se presentarán en reuniones internacionales de la especialidad, además serán publicados en una revista de impacto internacional. De igual manera se publicarán en formato de tesis para obtener la diplomación del Curso Avanzado de Dermatología Pediátrica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y demográficas de la EICH en el INP en el periodo comprendido de Enero de 1993 a Diciembre del 2006.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la frecuencia de EICH en el INP.

Describir características demográficas de la EICH.

Describir características clínicas que están asociadas a la EICH.

Comparar los resultados con la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

Este es un estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo y retrolectivo.

Población:

P Objetivo

Pacientes pediátricos, con diagnóstico clínico e histopatológico de Enfermedad Injerto contra Huésped

P Elegible

Que hayan sido evaluados por el servicio de dermatología del INP en el periodo comprendido del Enero de 1993 a Diciembre de 2006.

Criterios de Selección

C de Inclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Con diagnóstico histopatológico y clínico de EICH
- Con manifestaciones dermatológicas
- En el periodo comprendido de Enero de 1993 a Diciembre de 2006.

C de Exclusión

- Pacientes cuyo expediente no exista en el archivo clínico

- Pacientes cuyos expedientes tengan datos incompletos o inadecuados que imposibiliten la obtención de datos confiables

Tamaño de la muestra

Se omite el cálculo de tamaño de muestra en virtud de que se analizaron el total de los pacientes identificados en el INP.

Métodos

Se recolectaron los datos de los archivos de dermatopatología comprendidos en el período señalado. Posteriormente se revisaron los expedientes recolectando datos con la ficha clínica (Anexo 1) registrando edad, sexo, diagnóstico por el cual se realiza el injerto, régimen previo al injerto, tipo de injerto, fecha de injerto, sexo del donador, inicio de lesiones en piel, topografía, distribución, síntomas asociados, compromiso gastrointestinal (diarrea), pruebas de función hepática, tratamiento y evolución.

Análisis estadístico

Se realizó para las variables demográficas y clínicas, análisis estadístico univariado, que comprendió medidas de resumen y tendencia central (media, mediana, desviación estándar) así como tasas y proporciones. Para las asociaciones se utilizó χ^2 o prueba exacta de Fisher cuando fue necesario y t-student o ANOVA.

Definiciones operacionales y formato de recolección de datos

Se describen las variables de interés, definiciones conceptuales y operacionales, de las variables seleccionadas para la realización de este estudio. (Anexo 1).

RESULTADOS

En el periodo de estudio se encontraron 15 casos de EICH aguda, estableciéndose una prevalencia 1.5 casos por 10,000 hospitalizaciones. La frecuencia de los casos en relación a los años se muestra en la gráfica 1.

SEXO

De los 15 casos, 11 (73%) pacientes fueron de sexo masculino y, 4 (27%) pacientes fueron del sexo femenino, con una relación hombre-mujer de 2.75:1 (ver cuadro 3).

EDAD

El promedio de edad fue de 56 ± 74 meses (mínimo 18 días, máximo 196 meses). El promedio de edad según el sexo fue diferente; en los varones fue de 37 ± 68 meses, en las niñas fue de 108 ± 79 meses, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (ver gráfica 2).

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE BASE

Los diagnósticos de la enfermedad de base fueron: inmunodeficiencia en 9 (60.0%) casos, leucemia aguda mieloblástica (LAM) en 3(20%) casos, anemia aplásica en 2 (13%) casos y tumor de Wilms en 1(7%). De los pacientes con inmunodeficiencias: 3(20%) presentaban síndrome de Omenn, 3(20%) pacientes con inmunodeficiencia combinada severa, 2(13%) pacientes con síndrome de

Wiskott Aldrich, y 1(7%) caso correspondió a síndrome de Di George. De los pacientes con LAM 2(67%) correspondieron al tipo M4 y 1(33%) al tipo M3 (ver cuadro 3).

CAUSA DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

En nuestros pacientes la causa de la EICH fue en 8(53%) casos por transfusión de productos sanguíneos, en 5(33%) casos por trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y 2 (13%) casos correspondieron a transfusión materno-fetal (ver cuadro 3).

En los 8 pacientes cuya causa fueron las transfusiones de productos sanguíneos, se realizaron 15 transfusiones de las cuales 6 (40%) correspondieron a paquete globular, 5 (33%) a concentrados plaquetarios, 3 (20%) a plasma fresco congelado y 1(7%) a transfusión de granulocitos.

De los 5 pacientes que tuvieron el antecedente de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, todos recibieron como régimen condicionante quimioterapia y solo 1 (20%) paciente recibió dosis mieloablativa. Con respecto al tipo de trasplante, 1(20%) fue de médula ósea, 1(20%) de sangre periférica y 3(60%) de cordón umbilical. Las características del injerto fueron: 3 (60%) trasplantes no relacionados HLA parcialmente compatible, 1(20%) trasplante relacionado HLA parcialmente compatible, y 1(20%) trasplante relacionado HLA idéntico. De los injertos 2(40%) tuvieron 66% de compatibilidad, 2(40%) tuvieron

83% de compatibilidad, y 1 (20%) tuvo el 100% de compatibilidad. No se encontraron diferencias significativas con respecto al tipo, características o compatibilidad del trasplante.

Hubo 2 pacientes con síndrome de Omenn que desarrollaron EICH materno-fetal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

MORFOLOGÍA

En relación a las lesiones dermatológicas, la presencia de pápulas fue la más frecuente en 10(67%) de los pacientes, seguida por máculas en 9 (60%) pacientes y eritema en 6(40%) pacientes. El promedio de lesiones elementales en los pacientes fue de 2 lesiones, y la mayoría presentaba lesiones máculo-papulares: 8(53%) pacientes (figura 1). Otras lesiones observadas fueron Petequias en 3 pacientes, placas en un paciente (figura 2), púrpura en un paciente y lesiones urticarianas en un paciente (ver cuadro 3).

TOPOGRAFÍA

Todos los pacientes tuvieron afectación de más de un segmento corporal. La mayoría de los pacientes presentaba una dermatosis generalizada: 11(73%) pacientes. En 3 (20%) pacientes se observó una dermatosis diseminada a tres segmentos (cabeza, tronco y extremidades superiores o tronco y extremidades superiores e inferiores) y 1 paciente (7%) con dermatosis diseminada a 2

segmentos (tronco y extremidades inferiores). Cuatro pacientes presentaron afectación de palmas y plantas y en 2 pacientes se afectaron las mucosas.

SINTOMAS

Tres (20%) pacientes presentaron prurito. En los demás casos no se refería en el expediente ningún tipo de sintomatología asociada.

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS BLANCO

Gastrointestinal

En tres (20%) pacientes se presentó compromiso gastrointestinal constituido por evacuaciones diarreicas, 2 de características sanguinolentas y 1 mucoide. No se registró el volumen de las mismas.

Hepático

Se presentó afectación hepática, manifestada por incremento de bilirrubina total en 8 (73%) de los 11 pacientes en quienes se determinó este valor. Tres (37%) pacientes correspondieron al estadio 1, 3 (37%) al estadio 2 y 2 (26%) al estadio 3.

El promedio de bilirrubina total con EICH establecida fue de 3.9 ± 4.1 mg/dl vs 1.9 ± 3.2 mg/dl antes de EICH. El promedio de bilirrubina directa con EICH establecida fue de 2.1 ± 2.2 mg/dl vs 0.46 ± 0.6 mg/dl antes de EICH. El promedio

de bilirrubina indirecta con EICH establecida fue de 1.9 ± 2.0 mg/dl vs 1.2 ± 2.8 mg/dl antes de EICH.

En 14 de los pacientes se obtuvieron datos de TGO y TGP durante la EICH y en 12 antes de la EICH. El promedio de TGO con EICH establecida fue de 195.6 ± 421.1 IU/L en comparación a 31.9 ± 20.7 IU/L antes de EICH, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa. El promedio de TGP con EICH establecida fue 303.0 ± 586.0 IU/L vs 28.7 ± 19.3 IU/L antes de EICH. No se encontró diferencia estadística.

TRATAMIENTO

De los quince pacientes, en 4 se instaló tratamiento específico para EICH y en 4 pacientes se dio tratamiento para la enfermedad de fondo que ayudó a la EICH. Los tratamientos establecidos fueron metilprednisolona o metilprednisolona y ciclosporina. En 3(38%) pacientes se administró metilprednisolona y en 5 (62%) pacientes metilprednisolona y ciclosporina (ver cuadro 3).

EVOLUCIÓN

Fallecieron 12(80%) de los 15 pacientes. De estos 5(42%) recibieron tratamiento y 7 (58%) no. Los 3 pacientes que sobrevivieron recibieron tratamiento. Uno de los pacientes progresó a EICH crónica (ver cuadro 3).

CAUSAS DE MUERTE

La causa de muerte mas frecuente fue el choque séptico en 6 (50%) pacientes, seguido por falla orgánica múltiple en 2(17%) pacientes. Otras causas de muerte fueron acidosis metabólica persistente, sepsis, dificultad respiratoria y muerte cerebral en 1(7%) caso, respectivamente.

MORTALIDAD

Sexo

De los pacientes varones 10 (91%) fallecieron, y de las mujeres 2 (50%). De todos los pacientes que murieron, el 83% fueron varones.

Diagnóstico de enfermedad de base

No se encontró relación entre la enfermedad de base y la mortalidad.

Tiempo de sobrevida

El promedio del tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de EICH y la muerte fue de 1.5 ± 2.2 meses.

Morfología

No se encontró relación entre el tipo de lesión cutánea y la mortalidad por EICH. Los dos pacientes que tuvieron afectación de mucosas fallecieron.

Topografía

El análisis de la mortalidad asociada a la topografía se observa en el cuadro

4.

Otros órganos relacionados

Todos los pacientes con afectación gastrointestinal murieron.

No se encontró diferencia estadística al relacionar el estadio de afectación hepática con la mortalidad.

Tratamiento

No hubo diferencia en relación a mortalidad, entre los pacientes que recibieron tratamiento y aquéllos que no lo recibieron.

DISCUSIÓN

En el lapso de estudio se diagnosticaron por consenso clínico-patológico 15 casos de EICH. La prevalencia de EICH en el INP fue de 1.5 casos por 10,000 hospitalizados. Once (73%) de los pacientes fueron de sexo masculino, lo cual es semejante a lo reportado en la literatura, donde se refiere que los receptores de sexo masculino tienen un riesgo incrementado de desarrollar EICH, especialmente después de recibir un trasplante de médula ósea de un donador femenino.³ En los casos reportados el 33% fueron debido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de éstos, 4 fueron de sexo masculino y una de sexo femenino, todos los donadores fueron de sexo masculino. Con respecto a la transfusión sanguínea es muy difícil determinar el sexo del donador de la transfusión, y además debido a la enfermedad de base de los pacientes, éstos fueron sometidos a múltiples transfusiones.

La causa de EICH en más de la mitad de los casos (53%) fue debida a trasfusiones de productos sanguíneos. Todos los productos celulares sanguíneos como glóbulos rojos, plaquetas, concentrado de granulocitos y aún el plasma fresco contienen linfocitos T inmunocompetentes capaces de desencadenar una EICH y todos estos productos han sido implicados en EICH asociado a transfusiones (**EICH-T**).^{3,11}

Dentro de los factores que incrementan significativamente el riesgo para desarrollar EICH-T, se encuentran los síndromes de inmunodeficiencias primarias o congénitas (los niños tienen un alto riesgo de desarrollarla debido a que pueden ser trasfundidos antes de que el diagnóstico de inmunodeficiencia se realice), trasplante de médula ósea alogénica y autóloga, transfusiones de productos sanguíneos de familiares, transfusiones intrauterinas, transfusiones de plaquetas HLA idéntico, enfermedad de Hodgkin y pacientes tratados con drogas análogas de purina.^{3,11} Han sido reportados niños con inmunodeficiencias severas y algún otro síndrome como Wiskott-Aldrich. En este trabajo, 3 pacientes con algunos tipos de inmunodeficiencias: inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Di George y síndrome de Wiskott-Aldrich, desarrollaron EICH secundaria a transfusiones.

Las neoplasias hematológicas malignas, también constituyen un factor de riesgo para desarrollar EICH-T, esto debido a la quimioterapia intensiva usada en su tratamiento.^{3,11} En este estudio, 2 pacientes con leucemia desarrollaron EICH-T.

Los pacientes con tumores sólidos también desarrollan EICH-T, ya que estos pacientes reciben tratamiento inmunosupresivo y mieloablativo; además requieren múltiples transfusiones lo cual incrementa el riesgo de EICH-T.¹¹ En nuestro reporte un paciente con tumor de Wilms desarrollo EICH-T.

Dos de nuestros pacientes con anemia aplásica desarrollaron EICH-T. Teniendo en cuenta que esta enfermedad consiste en una alteración en la producción de células sanguíneas a nivel medular, es fácil entender que existe la posibilidad de desarrollar EICH por transfusión de células inmunocompetentes.^{24,25}

La segunda causa de EICH fue debido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 5 pacientes: 3 de cordón umbilical, 1 de de médula ósea y otro por transfusión de sangre periférica. Se sabe que la EICH es una de las complicaciones más importantes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y está asociado con una importante mortalidad y morbilidad.²⁶ El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas está indicado para el tratamiento de leucemias, linfomas, anemia aplásica e inmunodeficiencias primarias, entre otros.³ En 4 de nuestros pacientes el diagnóstico era una inmunodeficiencia primaria y en uno LAM.

En los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, los receptores del trasplante fueron 4 de sexo masculino y 1 de sexo femenino, mientras que todos los donadores fueron del sexo masculino. Como ya se refirió previamente los receptores de sexo masculino tienen un riesgo incrementado de EICH, particularmente después de recibir el trasplante de un donador femenino; un paciente varón que recibe un trasplante HLA-idéntico de una hermana tiene un riesgo mayor que una paciente de sexo femenino que recibe un trasplante de médula de un hermano parcialmente compatible (53% vs 42% respectivamente).³

La tercera causa de EICH en nuestros pacientes fueron las transfusiones materno-fetales (o EICH neonatal), presentándose en 2 de los casos. La EICH puede ocurrir en neonatos inmunodeficientes debido al paso materno-fetal de células inmunocompetentes durante la gestación, habiéndose reportado en pacientes con déficit de linfocitos T, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndromes con hipoplasia del timo.³ Los 2 pacientes con EICH neonatal padecían síndrome de Omenn, subtipo de la inmunodeficiencia combinada severa, caracterizado por eritrodermia, hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina E elevada y alteración en la función de los linfocitos T. Dado que las características clínicas del Omenn pueden ser muy semejantes a las de la EICH, el diagnóstico de EICH se puede confirmar con la presencia de quimerismo²⁷, el cuál pudo ser corroborado en uno de los casos.

En la EICH aguda las manifestaciones clínicas en piel son usualmente las primeras y más frecuentes en presentarse. Según algunos reportes la frecuencia varía entre el 73% y el 97%.^{3, 26, 28, 29, 30} Usualmente se presenta como una erupción macular o papular eritematosa, pruriginosa o con sensación de ardor. Afecta palmas, plantas, pabellones auriculares, cuello y tronco. Las lesiones pueden confluir y llegar a formar placas.^{3, 11, 26, 31, 32} En este estudio, el 66% de los pacientes presentó pápulas, seguida por máculas en el 60% de pacientes y eritema en 40% de los pacientes. La asociación de lesiones máculo-papulares se observó en 53% de los pacientes. Llama la atención que el prurito sólo se reportó en 3 pacientes.

Con respecto a la topografía, el 73% de los pacientes presentó una dermatosis generalizada. Se podría suponer que dado que el porcentaje de afectación corporal es mayor, y éste es uno de los criterios para clasificar la severidad de la EICH, estos pacientes tuvieran peor evolución, sin embargo en este grupo se encontraron los tres pacientes que sobrevivieron. En 4(27%) pacientes se consignó afectación de palmas y plantas. Desafortunadamente en las notas clínicas de los expedientes no se consignó ni la localización inicial de las lesiones ni el porcentaje de piel afectada.

El compromiso hepático es el segundo en frecuencia en EICH. Su forma más frecuente de presentación es una ictericia colestásica, con elevación de bilirrubina directa y posteriormente alteración de transaminasas. Como se refirió anteriormente, la clasificación del estadio de EICH se realiza teniendo en cuenta los valores de bilirrubina total. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad venooclusiva hepática y hepatopatías tóxicas, y si fuera necesario se deberá realizar biopsia hepática.^{10,33} En nuestra serie de de los 11 pacientes en quienes se registró el valor de bilirrubina total, 8(73%) tuvieron elevación de las mismas, sin que existiera relación entre el estadio de la EICH y la mortalidad.

El compromiso gastrointestinal en EICH aguda se estima en al menos el 22% de los casos,⁷ siendo una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes. La diarrea es el síntoma característico, pero también se puede presentar náusea, vómito, dolor abdominal y anorexia. La severidad de la diarrea

varía dependiendo de la extensión de la mucosa intestinal afectada. El diagnóstico diferencial es amplio incluyendo el efecto tóxico de la quimioterapia, infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias; de allí que su diagnóstico confirmatorio se tiene que realizar con estudio histopatológico.^{1-3, 5, 9, 12, 34, 35}

En nuestra serie 3 pacientes, con diagnósticos de síndrome de Omenn, síndrome de Di George y anemia aplásica, presentaron compromiso gastrointestinal. Como es sabido los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden cursar con cuadros diarreicos que pueden ser secundarios a la inmunodeficiencia en sí o debido a alguna sobreinfección agregada.³⁶ El paciente que tenía como diagnóstico anemia aplásica recibió quimioterapia que podría explicar la afección gastrointestinal.^{7, 12, 34} En nuestros pacientes no se realizaron estudios histopatológicos de mucosa gastrointestinal para confirmar el diagnóstico de EICH, haciéndose difícil definir si el compromiso gastrointestinal fue realmente debido a EICH, pero todos ellos fallecieron.

El reconocimiento de la EICH es de vital importancia, para instalar el tratamiento en forma temprana. El éxito del tratamiento de la EICH aguda afecta favorablemente la supervivencia.^{3,37} La primera línea de tratamiento consiste en uso de corticoides sistémicos (metilprednisolona 2-3 mg/kg/día). En los pacientes que no responden a este tratamiento se ha utilizado globulina antitimocito (ATG) y ciclosporina. Otros tratamientos utilizados son el anticuerpo monoclonal del receptor de IL-2 (BB-BIO), anticuerpo monoclonal anti-CD3, anticuerpo

monoclonal anti-CD147, tacrolimus, anticuerpos antiTNF, mofetilmicofenolato, con respuesta variable.^{3, 10, 37, 38} Hay respuesta al tratamiento en un 30-70% de los casos, dependiendo de la severidad y los órganos comprometidos. Si el paciente responde al tratamiento hay una mortalidad baja; si no hay respuesta al tratamiento de primera línea la mortalidad es alta (más del 60%). El inicio precoz de EICH, afectación gastrointestinal, alto grado de disparidad donante receptor y sobretodo falta de respuesta a tratamiento son factores de mal pronóstico.^{10, 38}

En los pacientes con EICH-T en la mayoría de los casos el tratamiento es poco efectivo, a diferencia de los pacientes con EICH secundario a trasplante de médula ósea que si responden a corticoides, globulina antitímocito, ciclosporina y/o factores de crecimiento. Sin embargo, existen algunos reportes en la literatura de resolución espontánea o respuesta a tratamiento combinado de ciclosporina y anticuerpo monoclonal anti-CD3 o globulina antitímocito y corticoides.¹¹ La sobrevida del EICH-T es menor, describiéndose una mortalidad del 80-90%, y esto se explicaría por: el mal contexto clínico en que se desarrolla (pacientes susceptibles y/o portadores de enfermedades de pronóstico reservado) y el mayor compromiso de médula ósea ya que el 60–70% evolucionan a aplasia y pancitopenia progresiva que favorece la presencia de sobreinfecciones graves con muerte secundaria a ella.^{11, 23, 39} En nuestro reporte fallecieron 12 (80%) de los pacientes; si bien es cierto la mayoría de los pacientes tuvieron EICH por transfusiones, siendo ésta de alta mortalidad, solo 8 (53%) pacientes recibieron tratamiento y no hubo diferencia con respecto a mortalidad y tratamiento.

Esto pone en evidencia que es de suma importancia el acercamiento entre los servicios involucrados en el manejo de estos pacientes, ya que al revisar los expedientes no hubo una valoración integrada.

Es importante tener en cuenta que los estudios retrospectivos, como éste, tienen sesgos y los datos consignados en los expedientes fueron registrados con el único y exclusivo fin de atender el estado de salud del paciente, en ningún momento fueron consignados para este estudio de investigación. De esta forma se limita de manera importante la calidad del estudio y probablemente el hecho de que algunas asociaciones no fueran significativas.

CONCLUSIONES

La EICH aguda es una complicación del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, transfusiones de productos sanguíneos (en pacientes susceptibles), y transfusión materno-fetal. En nuestro estudio la primera causa de EICH fueron las transfusiones de productos sanguíneos, lo cual nos debe alertar para tomar medidas preventivas necesarias en los pacientes con factores de riesgo para desarrollar EICH. Los diagnósticos de enfermedad de base fueron en orden de frecuencia inmunodeficiencias, leucemia y anemia aplásica. La afectación en piel se caracterizó por ser en la mayoría de los casos, una dermatosis generalizada, con una morfología máculo-papular.

Llama la atención que siendo ésta un enfermedad severa solo hayan recibido tratamiento 8 pacientes. Fallecieron 12 pacientes, lo que representa un 80% de mortalidad; ésto nos debe hacer reflexionar acerca del enfoque y el manejo de estos pacientes, el cual debería realizarse de manera conjunta entre los servicios que intervienen en su diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Harper J, Orange A, Prose N . (2000). *Textbook of Pediatric Dermatology* vol 2: 1700-1709.
2. Bologna J, Jorizzzo J, Rapini R (2004). *Dermatology*, vol 1: 190-194.
3. Lewis J, Ragland E. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(3):369-92.
4. Centeno A, Ruiz-Lascano A. Variedad esclerodermiforme de enfermedad injerto contra huésped. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34(1):21-24.
5. http://www.emedicine.com/derma/topic_478_Graft_Versus_Host_Disease_Article_by_html.
6. Massi D, Franchi A, Pimpinelli N, Laszlo D, Bosi A, Santucci M. A reappraisal of the histopathologic criteria for the diagnosis of cutaneous allogeneic acute Graft-vs-Host Disease. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 791-800.
7. Washington K, Bentley RC, Green A, Olson J, Treem WR, Krigman HR. Gastric Graft-versus-Host Disease: A Blinded Histologic Study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(9): 1037-46.
8. Mazariego GV, Abu-Elmagd K, Jaffe R, et al. Graft Versus Host disease in Intestinal Transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(9): 1459-65.
9. Weedon David, Strutton Geoffrey.(2002). *Piel Patología Vol I*: 44-45.
10. Rivera Luna Roberto (2006). "Hemato Oncología Pediátrica" Principios Generales.487-521.

11. Schroeder Marlis L. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 275-287.12.
12. Bombi JA, Nadal A, Carreras E, et al. Assessment of histopathologic changes in the colonic biopsy in acute Graft-versus-Host Disease. *Am J Clin Pathol* 1995; 103(6): 690-95.
13. Meghan A, Higman, Vogelsang G. Chronic graft versus host disease. Review. *Br J Haematol* 2004; 125: 434-35.
14. Jaksch M, Mattson J. The pathophysiology of acute Graft versus Host disease . *Scandinavian J Immunol* 2005; 61: 398-409.
15. Socie G, Mary JY, Lemann M, et al. Prognostic value of apoptotic cells and infiltrating neutrophils in graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract in humans: TNF and Fas expression. *Blood* 2004; 103(1): 50-57.
16. McKee P, Calonje J-E, Granter S-R. *Pathology of Skin (2005) Vol I: 250-255.*
17. Klimczak A, Lange A. Apoptosis of keratinocytes is associated with infiltration of CD8+ lymphocytes and accumulation of Ki67 antigen. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(10): 1077-82.
18. Patey-Mariaud de Serre N, Reijasse D, Verkarre V, Canion D, Colomb V, Haddad E, Brousse N. Chronic intestinal graft-versus-host disease: clinical , histological and immunohistoquimical analysis of 17 children. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 : 223-230.

19. Soares A, Faria P, Magna L, et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 368-73.
20. Salmela M , Karjalainen-Lindsberg M, Jeskanen L, Saarianho-Kere U. Overexpression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-3 in Intestinal and cutaneous lesions of Graft-versus-Host Disease. *Mod Pathol* 2003; 16(2): 108-14.
21. Langley R, Walsh N, Nevill T, et al. Apoptosis is the mode of keratinocyte death in cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2): 187-190.
22. De la Rosa E, Bologna R, Vega M. Graft-versus-host disease, an eight case report and literatura review. *Med Oral Cir Bucal* 2006; 11 E486-92.
23. Wegner A, Pacheco S , Céspedes P, et al. Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión . *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (5): 500-510.
24. Young N, Maciejewski J. Mechanisms of Disease: The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. *NEJM* 1997; 336(19): 1365-1372.
25. <http://www.emedicine.com/derma/topic> Aplastic Anemia Article by html.
26. Hatice S, Pelin E, Mutlu A, et al. Clinical Manifestations of Graft-versus-host Disease after Allogeneic Haematopoietic cell transplantation: Long-term Follow-up Results in a Single Turkish Centre. *Acta Derm Venereol* 2004;84:296-301.

27. Wada K, Takei M, Kudo S, et al. Characterization of immune function and analysis of *RAG* gene mutations in Omenn syndrome and related disorders. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 148-155
28. Schimuth M, Weinlich R, Margreiter R , et al. Cutaneous lesions as the presenting sign of acute graft-versus-host disease following liver transplantation. *Br J Dermatol* 1999;141:901-904.
29. Arslan Ö,Üstün C, Arat M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in acute non-lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol* 1998;16:155-162.
30. Shin J, Hong W, Song H, et al. Atypical Acute Graft-versus-host Disease. *Am J Dermatopathol* 2007; 29(6): 576-577.
31. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134:602-612.
32. Canninga-van M, Sanders C, Verdonck L, et al. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplanatation. *Histopathology* 2003; 42: 313-330.
33. Demetris A. Immune Cholangitis: Liver allograft rejection and graft-versus-host disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1998; 73(4): 367-379.
34. Ponc R, Hackman R , McDonald G . Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointestinal endoscopy* 1999; 49 (5): 612-621.
35. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A, et al. Impac of small bowel exploration using video-capsule endoscopy in the management of acute

gastrointestinal graft-versus-host disease. *Transplantation* 2004;78(11): 1697-1701.

36. Ortega L, López J, Peña J. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Paediatrica* 2000; 8(2): 30-34.

37. Antin JH. Approaches to graft-vs-host disease. *Pediatr Transplantation* 2005; 9 (Suppl 7): 71-75.

38. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007;137: 87-98.

39. Hull RJ, Bray R, Hillyer C, et al. Transfusion-associated chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 3: 327-32.

CUADROS

Cuadro 1**Estadios de la Enfermedad Injerto contra Huésped**

Estadio	Piel (superficie corporal afectada)	Gastrointestinal (volumen de diarrea)	Hepático (bilirrubina total)
1	≥25% superficie	10 - 15 ml/kg/día	2 - 3 mg/dl
2	25 – 50%	16 - 20 ml/kg/día	3.1 – 6 mg/dl
3	Eritrodermia	21 – 25 ml/kg/día	6.1 – 15 mg/dl
4	Descamación y ampollas	Mas de 25 ml/kg/día	Mas de 15 mg/dl

Cuadro 2**Revisión de casos de EICH en pacientes pediátricos**

Autor	Año	Número de pacientes	Edad (años)	Sexo	Localización de lesiones	Tipo de injerto
Klimezak A, et al ¹⁷	2000	7	8-17	2F 5M	No descrito	1 TCP, 6 TMO
Salmela M, et al ²⁰	2003	2	11-17	M	No descrito	TMO
Mazariegos G, et al ⁸	2004	8	1-15	5F 3M	Mucosa oral	Transplante intestinal
De la Rosa E, et al ²²	2004	1	16	F	No descrito	TMO
Wegner A, et al ²³	2007	1	0.5	M	Generalizado: máculo-papular	Transfusión

F: femenino. M: masculino. TCP: transplante de células periféricas. TMO: transplante de médula ósea

Cuadro 3: Características clínicas de los casos de EICH

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico de base	Causa de EICH	Lesiones cutáneas	Tratamiento	Evolución
1	8 años	F	Anemia aplásica	Transfusión	Mácula, pápula	Metilprednisolona	Muerte
2	8 meses	M	Inmunodeficiencia	Transfusión	Mácula, pápula	No	Muerte
3	3 meses	M	Tumor de Wilms	Transfusión	Mácula, pápula	No	Muerte
4	18 días	M	Inmunodeficiencia	Transfusión	Eritema, escama	No	Muerte
5	16 años	F	LAM ^o	Transfusión	Mácula, pápula	Metilprednisolona	Remisión
6	7 meses	M	Inmunodeficiencia	Transfusión	Mácula	No	Muerte
7	10 años	F	Anemia aplásica	Transfusión	Mácula, pápula	Metilprednisolona y ciclofosfamida	Muerte
8	13 años	M	LAM ^o	Transfusión	Urticarioforme	No	Muerte
9	5 meses	F	Inmunodeficiencia	Transplante de células periféricas	Pápula, eritema	Metilprednisolona y ciclofosfamida	Progresión EICH crónica
10	1 año 7 meses	M	Inmunodeficiencia	Trasplante de cordón umbilical	Mácula, pápula, eritema	Metilprednisolona y ciclofosfamida	Muerte
11	2 meses	M	Inmunodeficiencia	Trasplante de cordón umbilical	Mácula, eritema	Metilprednisolona y ciclofosfamida	Muerte
12	15 años	M	LAM ^o	TMO [•]	Mácula, pápula	Metilprednisolona	Muerte
13	1 año	M	Inmunodeficiencia	Trasplante de cordón umbilical	Mácula, pápula	Metilprednisolona y ciclofosfamida	Remisión
14	2 meses	M	Inmunodeficiencia	Transfusión materno fetal	Eritema, escama y pústula	No	Muerte
15	4 meses	M	Inmunodeficiencia	Transfusión materno fetal	Eritema, escama	No	Muerte

^o Leucemia aguda mieloblástica. [•] Transplante de Médula Ósea

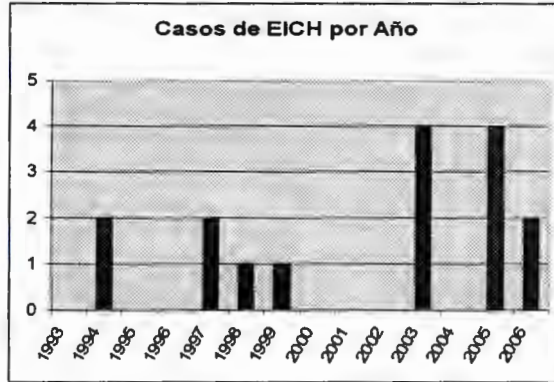
Cuadro 4**Topografía de lesiones cutáneas y muerte**

Topografía	Muerte	
	No N°(%)	Sí N°(%)
Tronco y extremidades inferiores	0	1 (8)
Cabeza, tronco y extremidades superiores	0	1 (8)
Tronco y extremidades superiores e inferiores	0	2 (17)
Generalizada	3(20)	8 (67)
Total	3(20)	12(80)

GRAFICAS

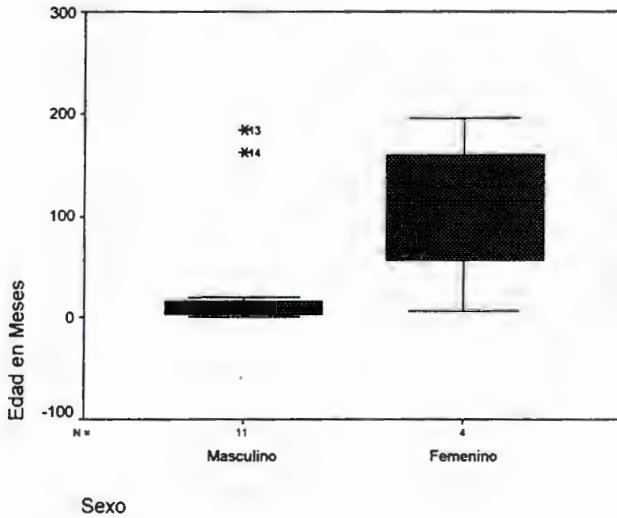
Gráfica 1

Frecuencia de EICH en los años de estudio



Gráfica 2

Relación de edad y sexo



FIGURAS

Figura 1

Paciente masculino de 7 meses con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa quién desarrolla exantema máculo-papular generalizado por transfusión.

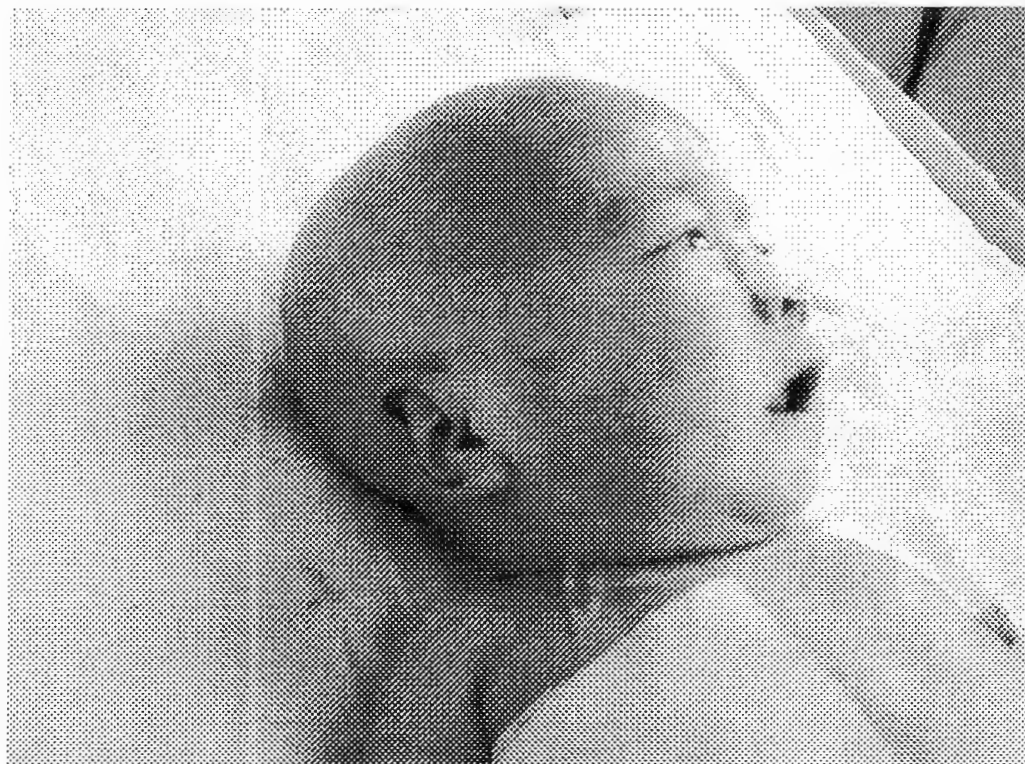
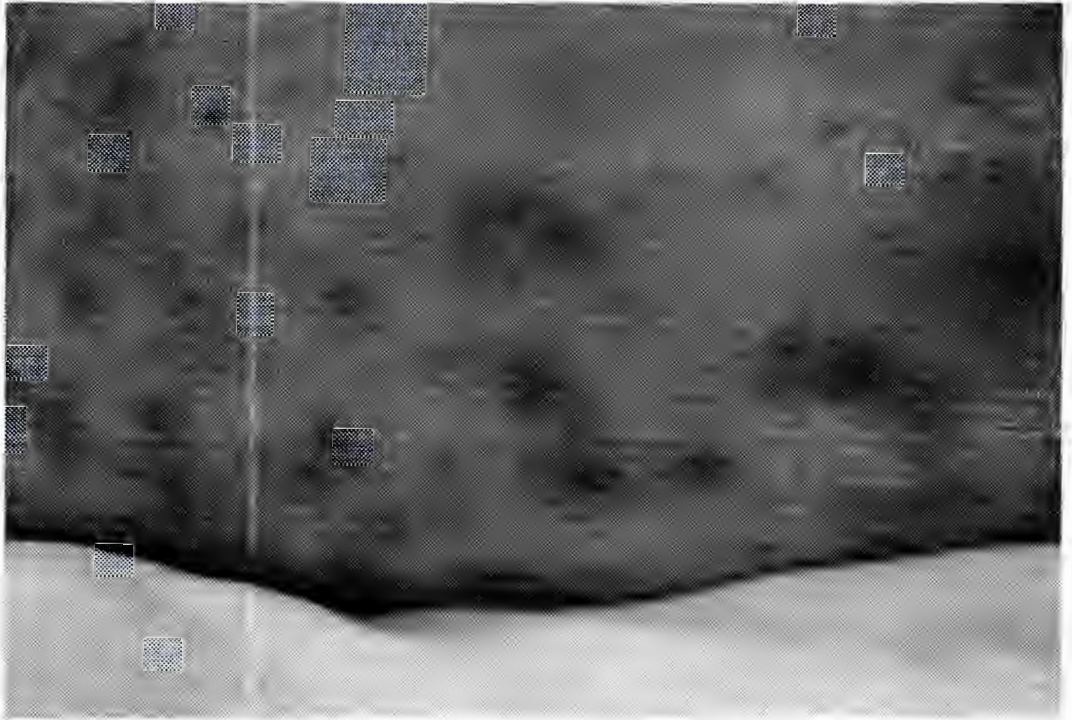


Figura 2

Paciente masculino de 13 años con diagnóstico de LAM, quién desarrolló placas eritematosas secundarias a transfusión.



ANEXOS

Anexo 1

Ficha Clínica

Característica de Interés	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable
A.- IDENTIFICACION			
1.-Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	1.-Masculino 2.- Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
2.-Edad al diagnóstico	Momento en el cual se diagnosticó Enfermedad injerto contra huésped (EICH)	1.- Neonato de 0 a 30 días 2.- Lactante : 30 días a 12 meses 3.- Infante mas de 12 meses a 24 meses 4.- Preescolar de 2 años a 6 años 5.- Escolar de 6 año a 12 años 6.- Adolescente de 12 años a 17 años 29 días	Cuantitativa, discreta
B.- ANTECEDENTES			
1.- Diagnóstico no dermatológico	Diagnóstico motivo por el cual va ser sometido al injerto.		Cualitativa Nominal, politómica.
2.- Fecha de diagnóstico no dermatológico	Constituye día , mes y año en el cual se realizó el diagnóstico por el cual fue sometido al injerto		Cuantitativa continua
3.-Régimen previo al injerto	Tratamiento recibido antes del injerto	1.- Radioterapia 2.- Quimioterapia	Cualitativa Nominal dicotómica

3.1.- No Ablativo		1.- Si 2.- No	Cualitativa Nominal dicotómica
3.2.- Mieloablatoivo		1.- Si 2.- No	Cualitativa Nominal Dicotómica
4.- Injerto			
4.1.- Tipo de injerto	Tipo de células o tejido que fue injertado en el huésped	1.- Transplante de células hematopoyéticas 2.- Transplante de órganos sólidos 3.- Transfusiones sanguíneas 4.- Transfusiones materno-fetales	Cualitativa Nominal Politomica
4.2 Transfusión de células hematopoyeticas		1.- Medula ósea 2.- sangre periférica 3.- Cordón umbilical	Cualitativa Nominal
4.3.Fecha del injerto	Día, mes y año de realizado el injerto		Cuantitativa Continua
4.4. Sexo	Sexo del donante	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Nominal Dicotomica
4.5.Relación del donante			
4.5.1 Relacionado	El donador es familiar del receptor	1.- HLA idéntico 2.- HLA parcialmente compatible	Cualitativa Nominal Dicotomica
4.5.2 No relacionado	El donador no tiene relación con el receptor	1.- HLA identico 2.- HLA parcialmente compatible	Cualitativa Nominal Dicotomica
4.5.3 Si es parcialmente compatible		Porcentaje de diferencia	
4.5.- Parentesco	Parentesco del	1.Padre	Cualitativa

del donante	donante con el receptor	2. Madre 3.- Hermano 4.- Otro familiar 5.- Ningún parentesco	Nominal policotomica
C.- CLINICA			
1.- Piel	Manifestaciones clínicas de EICH en piel.	1.- Maculas 2.- Pápulas 3.- Placas 4.- Ampollas 5.- Exfacelación 6.- Otros	Cualitativa Nominal Plicotomica
1.1.- Inicio de lesiones	Fecha en la cual se registra la aparición de lesiones en piel, expresada en día , mes y año		Cuantitativa continua
1.2.- Topografía	Ditribucion de las lesiones en la superficie corporal	0. Nada 1. Piel cabelluda 2.-Mejillas 3.- labios 4.-pabellones auriculares 5.-cuello 6.-tronco anterior 7.-tronco posterior 8.- Antebrazo 9.- Brazo 10.- Mano 12.-Palma 13.-Gluteos 14.-Muslo 15.- Pierna 16.- Dorso de pie 17.- Planta 18.- Otros	Cualitativa nominal Policotomica
1.4.- Distribución	Patrón de distribución de las lesiones en piel	1. Simétrico 2. Asimetrico	Cualitativa Nominal dicotomica .
1.5.- Superficie corporal comprometida	El porcentaje de afectación de la superficie corporal	1.- Menos del 25% 2.-25 – 50% 3.- Eritrodermia 4.-Descamacion y	Cualitativa Nominal Policotomica

		ampollas	
1.6- Síntomas asociados	Síntomas en relación a lesiones dérmicas	1. Prurito 2. Dolor 3.- Otro	Cualitativa Nominal Policotomica
2.- Gastrointestinal			
2.1 Fecha de inicio	Fecha en día, mes y año de iniciado los síntomas gastrointestinales (diarrea)		Cuantitativa continua
2.2.-Volumen de diarrea	Volumen de evacuaciones / día expresado en mililitros	1.-10- 15 ml/kg/día 2.-16- 20 ml/kg/día 3.-21- 25 ml/kg/día 4.-Dolor y/o íleo	Cuantitativa Discreta Policotomica
2.3.- Características	Características macroscópicas de las evacuaciones	1.- Acuosa 2.- Mucoide 3.- Sanguinolento 4.- Otro	Cualitativa Nominal Policotomico
3.- Hepático			
3.1.-TGO	Enzima hepática, transaminasa glutamicooxalacética, su elevación significa destrucción celular Valores normales: 5-40UI/ml		Cuantitativa Continua
3.2.-TGP	Enzima hepática, cuya función es formación de glucosa Valores normales: 5 – 30 UI /ml		Cuantitativa Continua
3.3.- Bilirrubinas totales	Producto de la degradación de hemoglobina	1.- 2 - 3 mg/dl 2.- 3.1 – 6 mg/dl 3.- 6.1 – 15 mg/dl 4.- mayor de 15 mg/dl	Cuantitativo Discreto
3.4.- Bilirrubinas directas	Bilirrubina que se conjuga con el ácido glucorónico en hígado		Cuantitativo Continuo
3.5.- Bilirrubinas indirectas	Bilirrubina producto directo de la		Cuantitativo Continuo

	degradación de hemoglobina antes de su paso por el hígado		
4.- Diagnóstico	El tipo de EICH diagnosticado en el paciente	1. EICH aguda 2.EICH crónica	Cualitativa Nominal Dicotomica.
D.- TRATAMIENTO			
1.- Droga	Medicamento administrado para el tratamiento de la EICH		Cualitativo Nominal Policotomica
1.1.- Dosis	Cantidad de medicamento administrado por kilo de peso		Cuantitativo Continuo
1.2.- Inicio	Fecha en la cual se registra, el inicio del tratamiento para la EICH, expresada en día , mes y año		Cuantitativo Continuo
1.3.-Término	Fecha en la cual se registra la ultima dosis del medicamento para el tratamiento de la EICH, expresada en día , mes y año		Cuantitativo Continuo
E.- EVOLUCIÓN			
1.- Remisión	Respuesta al tratamiento para la EICH, instalado en la primera semana	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica
2.- No remisión	A pesar del tratamiento no hubo mejoría	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica
3.-Sin variación	A pesar de tratamiento no variación del cuadro	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica

	de EICH		
4.- Fallecimiento	Muerte del paciente en la evolución de la EICH	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica
5.- Se desconoce	No hay evidencia de la evolución con el tratamiento en el expediente	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica
6.- Progresión a EICH crónico	Si el paciente tuvo EICH aguda y esta progreso a EICH crónica	1.- Si 2- No	Cualitativo Nominal Dicotomica