



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

**CORRELACIÓN DEL GRADO DE COMPATIBILIDAD HLA CON LA  
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN ALOTRASPLANTE  
DE CÉLULAS HEMATOPOYÉYICAS EN SOLCA EN LA ÚLTIMA  
DÉCADA**

**TÍTULO ACADÉMICO:**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA FERNANDA LYNCH PAULA**

**TUTOR: MSC. DRA. LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA**

**SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE 2017**

## PÁGINA DE APROBACIÓN DEL(A) TUTOR(A)

### HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 25 agosto del 2017

Yo Lourdes González Longoria Boada, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "CORRELACIÓN DEL GRADO DE COMPATIBILIDAD HLA CON LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN ALOTRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉYICAS EN SOLCA EN LA ÚLTIMA DÉCADA" presentado por el alumno María Fernanda Lynch Paula egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de enero a julio del 2017 en el hospital Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA Guayaquil.



---

Dra. Lourdes González Longoria Boada

Reg. Médico # 8814R 1412765

## **PÁGINA DE DEDICATORIA**

El presente trabajo lo dedico a mis padres, a mi papá que desde el cielo me acompaña y disfruta del sueño realizado de ver convertida a su hija en una profesional de la medicina y a mi mamá que día a día me da su permanente amor y apoyo; y que siempre me ha alentado a dar lo mejor de mí al servicio de los demás. A mi hermano por su inmenso cariño y soporte en todo momento y a los pacientes actuales y futuros por los cuales me he esforzado e inspirado para brindarles mi mejor capacidad y esfuerzo en su lucha diaria por recuperar la salud y bienestar en sus vidas.

## **PÁGINA DE RECONOCIMIENTO**

Mi agradecimiento primero a Dios por haberme acompañado durante mi carrera y haberme dado la fortaleza necesaria en los momentos más difíciles y permitirme gozar de la alegría de haber culminado esta etapa importante de mi vida.

A la doctora Bella Maldonado, Jefa de Unidad de Trasplante de Médula Ósea de SOLCA por el apoyo incondicional para la elaboración de esta tesis. Mi gratitud a la doctora Lourdes González Longoria Boada por su guía para la culminación del presente trabajo. A la doctora Sunny Sánchez, Coordinadora Académica, por su aporte invaluable y apoyo permanente a lo largo de la carrera.

Finalmente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer Guayaquil por las facilidades prestadas en el proceso investigativo para la realización del presente proyecto que espero sea de gran utilidad para los valientes pacientes que sufren de cáncer.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO 1 .....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Descripción del problema .....	5
1.3. Justificación .....	6
1.4. Objetivos generales y específicos .....	7
1.4.1. Objetivo general .....	7
1.4.2. Objetivos específicos .....	8
1.5. Formulación de hipótesis de investigación .....	8
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO .....	9
2.1. Histocompatibilidad HLA.....	9
2.2. Hematopoyesis y células madre hematopoyéticas .....	11
2.3. Enfermedad de injerto contra huésped .....	13
2.3.1. Epidemiología .....	13
2.3.2. Fisiopatología .....	14
2.3.3. Clínica .....	15
2.3.4. Diagnóstico .....	20
2.3.5. Tratamiento .....	22
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA .....	24
3.1. Diseño de la investigación .....	24
3.1.1. Tipo de investigación.....	24
3.1.2. Lugar .....	24
3.1.3. Operacionalización de las variables .....	24
3.2. Población y muestra .....	26
3.2.1. Criterios de inclusión.....	26

3.2.2. Criterios de exclusión .....	26
3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación .....	26
3.4. Cronograma .....	28
3.5. Aspectos éticos y legales.....	28
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	30
4.1. Análisis de Resultados.....	30
4.1.1. Características de los participantes de estudio .....	31
4.1.2. Enfermedad de injerto contra huésped .....	33
4.1.3. Grado de compatibilidad HLA donante-receptor .....	34
4.1.4. Descripción de pacientes con Enfermedad de injerto contra huésped.....	36
4.1.5. Características clínicas de enfermedad de injerto contra huésped en individuos sometidos a trasplante.....	38
4.1.6. Relación entre variables de estudio y GVHD .....	40
4.2. Discusión de resultados.....	42
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	47
5.1. Conclusiones .....	47
5.2. Recomendaciones .....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS.....	62

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los participantes de estudio.....	31
Tabla 2. Prevalencia de Enfermedad de Injerto contra Huésped en la población de estudio.....	33
Tabla 3. Grados de compatibilidad HLA en participantes de estudio.....	34
Tabla 4. Descripción de pacientes con Enfermedad de injerto contra huésped.....	36
Tabla 5. Forma clínica de Enfermedad de injerto contra huésped.....	38
Tabla 6. Manifestaciones clínicas en individuos con GVHD aguda .....	38
Tabla 7. Manifestaciones clínicas en individuos con GVHD crónica.....	39
Tabla 8. Relación Enfermedad de Injerto contra Huésped vs diagnósticos primarios más frecuentes.....	40
Tabla 9. Relación Enfermedad de injerto contra huésped vs evolución del paciente .....	41

## **INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Distribución de la población de estudio.....	30
--	----



## RESUMEN

El trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) ha sido utilizado principalmente como tratamiento curativo para malignidades hematológicas y no hematológicas. El objetivo del estudio es determinar la relación entre el grado de compatibilidad HLA del receptor de alotrasplante de células hematopoyéticas y la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) en SOLCA en la última década. Es un estudio observacional, retrospectivo y transversal, en pacientes sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas, durante el periodo Junio-2006 a Diciembre-2016; quienes también contaban con pruebas inmunológicas y moleculares de compatibilidad HLA. Se aplicó una ficha recolectora de datos que contiene las variables: edad, sexo, diagnóstico primario, tipo de trasplante, índice de compatibilidad HLA, presencia de enfermedad injerto contra huésped, forma y manifestaciones clínicas. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos de Excel y se analizarán con el Software estadístico SPSS aplicando métodos de relación para el cumplimiento de los objetivos propuestos. Dentro de los resultados se encontró que un 17.39% de los pacientes incluidos en este estudio desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped; a pesar de tener una compatibilidad HLA del 100%. EL 75% correspondió al género masculino, presentándose con más frecuencia en menores de 35 años; con un diagnóstico oncológico primario de leucemia linfocítica aguda (21.4%). La forma de presentación de GVHD más común fue la aguda, en la cual se evidenció más comúnmente el desarrollo de síntomas mucocutáneos, digestivos y hepáticos. Además, no se observa una relación significativa entre las variables género, y diagnóstico primario; a diferencia de evolución que presentó relación con la enfermedad de injerto contra huésped. Al concluir el análisis se identificó una elevada prevalencia del cuadro. Se observó así mismo que aquellos pacientes fueron sometidos a trasplante de tipo alogénico, y presentaron una compatibilidad HLA de 100% entre el donante escogido y el receptor.

**Palabras clave:** Enfermedad injerto contra huésped, compatibilidad HLA, trasplante alogénico, donante, huésped.

## **Abstract**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) has been used primarily as a curative treatment for hematological and non-haematological malignancies. The objective of the study is to determine the relation between the degrees of HLA compatibility of hematopoietic cell transplant recipient and graft versus host disease in SOLCA in the last decade. It is an observational, retrospective and cross-sectional study in patients submitted to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation during the period January-2006 to December-2016; who also had immunological and molecular evidence of HLA compatibility. A datasheet containing the variables: age, sex, primary diagnosis, type of transplantation, HLA compatibility index, presence of graft versus host disease, form and clinical manifestations were applied. The obtained data will be stored in an Excel database and will be analyzed with the SPSS statistical software applying relationship methods for the fulfillment of the proposed objectives. The results were the following: 17.39% of the patients included in this study developed GVHD; despite having 100% HLA compatibility. 75% corresponded to the masculine gender, appearing more frequently in children under 35 years; with a diagnosis of acute lymphocytic leukemia (21.4%). The most common form of presentation was manifested with mucocutaneous, digestive and hepatic symptoms. A high prevalence of the disease was identified. It was observed that those patients underwent an allogeneic type transplant, and presented 100% HLA compatibility between the selected donor and the recipient.

**Keywords:** Graft versus host disease, HLA compatibility, allogeneic transplantation, donor, host.

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (TCMHA) ha sido utilizado principalmente como tratamiento curativo para malignidades hematológicas y no hematológicas<sup>1</sup>. En el caso de neoplasias malignas hematológicas, el injerto-vs-tumor (GVT, por sus siglas en inglés) mediado por células T derivadas de donantes ayuda a eliminar las células malignas en el receptor. Sin embargo, una complicación mayor a largo plazo es la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), que ocurre en el 30-70% de los pacientes, siendo más afectados los adultos en comparación a niños<sup>2</sup>.

La enfermedad de injerto contra huésped es la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Se presenta como una enfermedad inflamatoria autoinmune que puede afectar un sólo órgano, pero se presenta con frecuencia como una patología multiorgánica que afecta la piel (75%), mucosa oral (51-63%), hígado, ojos y tracto gastrointestinal (22-51%)<sup>2,3</sup>. La enfermedad de la mucosa oral puede afectar glándulas salivares o producir esclerosis de la lámina propia o submucosa. Otros tejidos incluyendo el pulmón, esófago, articulaciones, músculos y genitales también pueden estar involucrados.

Puede presentarse como una forma aguda o crónica. La primera, se identifica dentro de los primeros 100 días después del trasplante; aunque puede persistir por más tiempo. Mientras la segunda, se observa posterior a los 100 días de la cirugía. GVHD se reconoce como causa común de mortalidad-no recaída, que hace referencia a mortalidad no relacionada con la malignidad o enfermedad primaria en pacientes que sobreviven más de dos años<sup>4</sup>. De igual forma, infecciones o neoplasias malignas secundarias pueden interferir y complicar el cuadro.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo del cuadro se considera una historia de GVHD aguda documentada, observado en el 40-60% de los pacientes, uso de células madre de sangre periférica (CMSP), una combinación de donante femenino-receptor masculino, edad de paciente, discordancia de HLA o donantes<sup>5,6</sup>. Tales factores parecen explicar el aumento de la incidencia que se ha reportado a largo plazo, que es considerable a pesar del progreso significativo en la comprensión de dichas variables.

Aunque las células T derivadas de donantes todavía se consideran los mediadores preeminentes de la GVHD, las células B aberrantes desempeñan claramente un papel importante en la promoción de la autoinmunidad y la inflamación, otorgando susceptibilidad a infecciones graves, a menudo mortales<sup>7</sup>. Los avances en la comprensión de la inmunobiología y patobiología de este cuadro son significativos, en conjunto se actualizaron recientemente directrices para el desarrollo y validación de biomarcadores que permitan un mejor abordaje del cuadro<sup>8</sup>. Las áreas de enfoque sugeridas para la validación incluyen biomarcadores que son pronósticos, y a su vez estratifican el riesgo de GVHD o son predictivos de enfermedad futura.

La alta mortalidad de esta enfermedad injerto contra huésped en los pacientes trasplantados con células hematopoyéticas, ha motivado a determinar características de esta enfermedad que se relacionen con su comportamiento, en el centro que se llevará a cabo el presente trabajo<sup>9</sup>.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1. Antecedentes**

GVHD es una reacción inmunológica generada por el receptor de un alotrasplante de células hematopoyéticas en el caso de donante no idéntico, en la cual las células del injerto reconocen al huésped como extraño originando reacciones inmunológicas que pueden presentarse de manera aguda o crónica. Representa una de las respuestas inflamatorias más intensas observadas en los pacientes, posterior al trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas. El acondicionamiento del huésped facilita el injerto de las células del donante, pero la lesión del tejido causada por el procedimiento comienza los primeros pasos críticos en el desarrollo de la GVHD<sup>10</sup>.

Entre los aproximadamente 8000 trasplantes de células hematopoyéticas alogénicos realizados cada año en los Estados Unidos [1], se espera el desarrollo de GVHD en al menos el 35% de los receptores que requieren tratamiento sistémico<sup>11</sup>; de tal manera que la incidencia total es de aproximadamente 3000 por año. La prevalencia total se estima que es de aproximadamente 10.000<sup>12</sup>.

La patogénesis de GVHD refleja un proceso complejo que implica la desregulación inmune en el contexto de la recuperación de células donantes inmunocompetentes en receptores de TCMHA. Las células T donantes desempeñan un papel central en el proceso patológico de la GVHD aguda. Sin embargo, los datos emergentes en los últimos 15 años han demostrado un papel clave para las células presentadoras de antígenos (APC) donantes o receptores, derivadas tanto de células hematopoyéticas como no hematopoyéticas<sup>10</sup>.

La importancia de esta patología ha orientado la investigación en la búsqueda de biomarcadores y opciones terapéuticas que permitan realizar un abordaje adecuado y disminuir su incidencia. Lo que incentivó el estudio de receptores de antígenos quiméricos, que dirigen el reconocimiento de células tumorales frente a células T transferidas. Un ejemplo, es el CD19, que representa un objetivo atractivo que se expresa en la mayoría de células B malignas, así como células B sanas. Por ello, ensayos clínicos emplean células T autólogas dirigidas a CD19 como una promesa notable para diversas neoplasias malignas de células B<sup>13</sup>.

Se ha indicado que estos receptores aumentan el riesgo de aparición de GVHD, aunque esto no se ha reportado en pacientes que han sido infundidos con células T CD19 derivadas de donantes post trasplantes. Un análisis reciente por el Centro Internacional de Investigación de Sangre y Médula Transmitida (CIBMTR, por sus siglas en inglés) de más de 26,000 TCMHA indica que la incidencia de la GVHD está aumentando en todo el mundo, por lo que es imperativo optar por medidas frente a esta patología<sup>14</sup>. En los pacientes con GVHD, la mortalidad-no recaída ha disminuido con el tiempo, pero a los 5 años no hubo diferencias significativas entre diferentes períodos de tiempo.

Muchos estudios han validado diversos aspectos en relación al diagnóstico y abordaje de la GVHD; incluyendo severidad, categorías, consensos de estadificación, entre otros<sup>15,16</sup>. Hasta el momento, el estudio de validación retrospectiva más grande fue realizado por el grupo de Seattle en los pacientes que se sometieron al TCMHA después del acondicionamiento mieloablativo<sup>12</sup>. Sin embargo, se encontró un diagnóstico del cuadro en el 62% de los pacientes, aplicando criterios previamente establecidos.

De igual forma, otro estudio evalúa la incidencia de GVHD, encontrándose en el 53.7% de los participantes, mientras que la incidencia de GVHD de inicio tardío fue de 2.8%<sup>17</sup>. Debido al impacto que genera y el avance tecnológico, en la actualidad se realizan estudios que permiten la identificación de la compatibilidad entre donante y receptor; con el objetivo de disminuir la presentación del cuadro en los pacientes<sup>18</sup>. A pesar de las tasas de incidencia y prevalencia reportadas, el número de pacientes disponibles para la inscripción de ensayos clínicos es limitado; por lo que se opta por la instauración de protocolos de prevención mediante la determinación de compatibilidad HLA<sup>18</sup>.

Se considera la realización de pruebas de compatibilidad HLA donante-receptor, lo cual constituye una forma de disminuir la enfermedad injerto contra huésped, en el paciente post-trasplante, así como la alta mortalidad. Se ha analizado y buscado validación de biomarcadores que eventualmente podrían ser utilizados en el diagnóstico clínico o planificación del tratamiento, centrándose en proteínas y biomarcadores de células inmunes, a pesar de que el ARN también podría tener utilidad para dicho propósito<sup>19</sup>.

## **1.2. Descripción del problema**

GVHD presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad. Una serie de citocinas y quimiocinas producidas por diferentes tipos de células inmunitarias junto a células T y B median la inflamación y el daño a tejidos diana en esta complicación. Muchos de estos reguladores inmunes han sido analizados como biomarcadores potenciales<sup>1</sup>. Por ello, se ha sugerido su utilidad en la determinación del pronóstico de la enfermedad y planificación del seguimiento clínico a largo plazo en tales pacientes.



El éxito del procedimiento de trasplante está muy influenciado por el grado de compatibilidad HLA entre el donante y el receptor<sup>20</sup>. Un donante adulto óptimo para trasplante coincidirá con el receptor en el HLA-A, HLA-B, HLA-C, y HLA-DRB1 loci (es decir, un 8/8 de alta resolución HLA partido). El no coincidir en uno de estos loci (una combinación de HLA 7/8) reduce la tasa de supervivencia general a 5 años en aproximadamente 8%<sup>21</sup>.

En Ecuador, la subsecuente identificación de antígenos (sistema HLA) y aplicación de técnicas de criobiología para congelar y descongelar células hematopoyéticas, permiten una mejor difusión del procedimiento. La tipificación HLA se realiza a partir de muestras de sangre obtenidas de donantes potenciales, mediante métodos serológicos se detecta la cantidad de antígenos de Clase I y II; y con métodos moleculares se redefine la compatibilidad<sup>22</sup>.

No obstante, no se cuenta con información que evidencie el estado actual de GVHD, las presentaciones clínicas del cuadro más frecuentes; así como los grados de compatibilidad entre individuos donantes y receptores del medio. Por tanto, se busca la identificación de los grados de compatibilidad HLA de los individuos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (HCT por sus siglas en inglés), así como las manifestaciones clínicas frecuentes en aquellos que presentaron GVHD, para responder a la pregunta: ¿Cuál es el comportamiento de la GVHD en individuos con HCT?

### **1.3. Justificación**

Debido a la información expuesta previamente, queda en evidencia la importancia de realizar intervenciones oportunas frente a este cuadro

clínico. La disparidad HLA entre donante-receptor es una de las primeras causas de esta enfermedad y existen diversas maneras de realizar estas pruebas de compatibilidad.

Las nuevas técnicas permiten realizar pruebas que corroboren los grados de compatibilidad y de esta forma realizar procedimientos más certeros y seguros. La importancia de este tema consiste en que además de no conocerse la prevalencia exacta de la enfermedad; mediante la determinación de la compatibilidad entre donante y receptor previa a un trasplante, se puede prevenir y no exponer a los pacientes a la misma, la cual puede llevar a consecuencias fatales. Además, las distintas técnicas que existen para su determinación nos dan distintos niveles de seguridad al momento de obtener los resultados, y al identificar las diferencias entre estas se puede optar por la cual genere los resultados más exactos para la seguridad de los pacientes trasplantados.

La identificación de las características de esta enfermedad y evaluar si tiene relación con la tipificación HLA del donante-receptor en este medio, permitirá tomar las medidas pertinentes para disminuir la incidencia y mortalidad de la enfermedad. De igual forma, la información obtenida constituye una base para el diseño y realización de nuevos estudios a mayor escala en relación con el tema en cuestión.

#### **1.4. Objetivos generales y específicos**

##### **1.4.1. Objetivo general**

Determinar la relación entre el grado de compatibilidad HLA del receptor de alotrasplante de células hematopoyéticas y la enfermedad injerto contra huésped en SOLCA en la última década.

#### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Determinar las características de la enfermedad.
- Identificar el grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor.
- Relacionar el grado de compatibilidad HLA con la presencia de la enfermedad.

#### **1.5. Formulación de hipótesis de investigación**

El grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor tiene relación significativa con el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped.

## CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Histocompatibilidad HLA

El principal medio de protección de la mayoría de los vertebrados contra las moléculas exógenas y ciertos autoantígenos se denomina complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Este es una región del genoma formada por loci genéticos descubiertos durante el estudio del rechazo tisular, debido a esto se adopta el término “histo” (tejido) compatibilidad. Esta región genética juega un papel importante en la inmunidad humoral y celular. Los genes del MHC se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) caracterizados por un alto grado de polimorfismo, una de las razones por la cual tienen una gran importancia en la práctica clínica<sup>23</sup>. Los mismos son genes codominantes, ya que se hereda un par de alelos de cada padre, los cuales son expresados independientemente, es decir, la expresión de uno no limita la expresión del otro<sup>24</sup>.

El MHC codifica 3 productos genéticos: MHC tipo I que presentan antígenos localizados en citoplasma o antígenos endógenos a los linfocitos Tc-CD8 o citotóxicos. El MHC tipo II que presentan antígenos intravesiculares o exógenos a los linfocitos Th-CD4 o cooperadores. El MHC tipo III se localiza entre las regiones MHC tipo I y II y codifica factores del complemento que a pesar de participar en la respuesta inmune no comparten ni funciones ni características con el MHC, por lo cual no se lo incluye dentro del estudio de este complejo <sup>25</sup>.

Únicamente una porción de los genes del MHC participan en la respuesta inmune, los cuales codifican proteínas que participan en la presentación de antígenos de una célula presentadora de antígeno a un linfocito T en la inmunidad celular <sup>23</sup>. Las variaciones producidas en estos genes son las causantes, en muchas ocasiones de las respuestas autoinmunitarias de los individuos. Además su importancia radica en que

las secuencias HLA son utilizadas para evaluar la compatibilidad entre donante y receptor en caso de trasplantes<sup>26</sup>.

Debido a que las moléculas HLA son una de las principales involucradas en el reconocimiento y diferenciación de antígenos propios y externos, toma gran importancia en la respuesta generada posterior a trasplantes alogénicos y es importante estudiarlas y conocerlas, principalmente debido a las grandes variaciones que se presentan entre las mismas dentro de la población. El método que se utiliza es la tipificación HLA, la cual mediante serología, biología molecular y estudios celulares, permite analizar los alelos HLA presentes en los individuos que se sometan a estas pruebas, generalmente realizadas con el propósito de evaluar la compatibilidad HLA entre donante y receptor previo a un trasplante<sup>27</sup>.

Existen diversos tipos de trasplantes que pueden realizarse de acuerdo al tipo de donante elegido: singénico/ isotrasplante o de un gemelo, es decir, con perfecta compatibilidad HLA; autólogo en el cual el HLA es también idéntico ya que la fuente es el mismo individuo trasplantado; y finalmente el tercer tipo es el alogénico, en el cual el donante puede ser un familiar, donante externo o sangre de cordón umbilical en el cual la concordancia HLA puede ser caracterizada como idéntica, aploidéntica o no coincidente<sup>23</sup>.

El trasplante alogénico tiene especial importancia, ya que es crucial la realización de una tipificación HLA previa debido a la alta probabilidad de rechazo. Dentro de la tipificación serológica se evalúa la concordancia antigénica mediante métodos serológicos identificando antígenos del donante y receptor, se lo utiliza principalmente cuando se evalúa a otro miembro de la familia ya que los 4 tipos de moléculas HLA van a ser

compartidas en distintas combinaciones dentro de ellos. Sin embargo, en caso de un donante externo, estas pruebas no son suficientes ya que no asegura que los individuos en estudio compartan la misma secuencia HLA<sup>28</sup>.

Actualmente los métodos más utilizados son los moleculares ya que identifican alelos en lugar de antígenos, por lo cual evalúa el genoma de los individuos en estudio. Este es un método obligatorio para la comparación de la compatibilidad en pacientes que no son familiares y es preferible utilizarlo también en quienes sí lo son. Existen distintos grados de resoluciones para realizar estas pruebas. La tipificación de alta resolución identifica a los alelos que codifican la misma secuencia proteica para la región de unión antigénica y excluye a alelos que no se expresen como proteínas de superficie. La tipificación de baja resolución por el contrario identifica al grupo de alelos pero no a las proteínas HLA específicas que se expresan<sup>28</sup>.

## **2.2. Hematopoyesis y células madre hematopoyéticas**

La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se lleva a cabo la formación de los componentes sanguíneos tanto durante el desarrollo embrionario como durante la etapa adulta. La misma tiene lugar en dos etapas. La primera se denomina etapa primitiva y tiene lugar en el saco vitelino, en la cual un progenitor eritroide origina a los eritrocitos y macrófagos durante el desarrollo embrionario con el propósito de aumentar la oxigenación tisular para el desarrollo embrionario rápido, sin embargo estas células no tienen la capacidad de autorenovación<sup>29</sup>.

La segunda etapa es la hematopoyesis definitiva la cual ocurre en el desarrollo posterior y origina a las células madre hematopoyéticas que

tienen la capacidad de originar a todos los componentes sanguíneos del adulto<sup>29</sup>. Esta segunda ola ocurre en las células madre hematopoyéticas con características hemogénicas principalmente en la aorta dorsal y en los vasos sanguíneos placentarios. Estas células madre migran luego hacia el hígado y bazo fetales y aumentan su número antes de migrar nuevamente, en esta ocasión a la médula ósea donde se mantienen durante toda la vida adulta<sup>30</sup>.

Las células madre hematopoyéticas (HSC) o progenitoras son células que tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares sanguíneos tanto eritrocitos, leucocitos y plaquetas, teniendo lugar este proceso en la médula ósea. Estas células pluripotenciales circulan tanto en la sangre fetal como en la del adulto en una concentración de 0.01-0.1% y en la médula ósea se encuentran en un 1%<sup>31</sup>.

Pueden clasificarse de dos maneras. Según su capacidad de diferenciación se dividen en: totipotenciales, las cuales potencialmente pueden generar a un organismo en su totalidad; las pluripotenciales que pueden generar cualquiera de las 3 capas germinales llamadas endodermo, mesodermo y ectodermo; y las células multipotenciales, que son capaces de formar todos los tipos celulares provenientes de un mismo tipo de tejido. El segundo tipo de clasificación se basa en el tejido de origen, pudiendo ser estas: células madre embrionarias, las cuales se derivan de la masa celular interna del blasto; y células adultas que pueden dar lugar a todos los tipos celulares de un mismo tipo tisular<sup>31</sup>.

La médula ósea es el principal sitio de hematopoyesis del organismo. Sin embargo la localización de las HSC es controversial. Ciertos estudios las ubican en el endostio, mientras que otros la localizan en contacto con

el endotelio sinusoidal con gran cercanía a vasos sanguíneos. Esto permite identificar que las mismas prefieren áreas de gran vascularización<sup>32</sup>.

Debido a las propiedades de estas células madre, se ha desarrollado el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con afectación medular que así lo requieran. A los cuales se les realiza inicialmente un esquema mieloablativo con el propósito de destruir sus grupos celulares restantes y para luego ser infundidos con este nuevo grupo celular<sup>33</sup>.

### **2.3. Enfermedad de injerto contra huésped**

La forma más conocida del rechazo de trasplante es la ocurrida por la reacción inmunológica producida por el receptor al ponerse en contacto con un tejido externo. Sin embargo, muchos de los injertos son tejidos vivos; es decir, se acompañan de su propia inmunidad siendo capaz de rechazar al receptor, esta es la llamada enfermedad de injerto contra huésped<sup>23</sup>. Esto sucede en caso de trasplantes alogénicos en los cuales la concordancia HLA no es idéntica.

#### **2.3.1. Epidemiología**

Aunque se han identificado factores de riesgo, no se dispone de estimaciones confiables de la incidencia de GVHD debido a la variabilidad de la identificación, medición y documentación. La compatibilidad HLA sigue siendo uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de GVHD tanto aguda como crónica y por lo tanto los esfuerzos iniciales para identificar donantes emparejados han sido el pilar de la evaluación de donantes antes del trasplante<sup>34</sup>.



La GVHD aguda clínicamente significativa ocurre en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) a pesar de la profilaxis intensiva con agentes inmunosupresores. La incidencia exacta de GVHD aguda después de HCT alogénica es desconocida. Las tasas de incidencia reportadas oscilan entre el 9 y el 50% en los pacientes que reciben un trasplante alogénico de un donante genótipicamente HLA- idéntico<sup>6,35</sup>.

Además de la compatibilidad HLA, se han identificado como potenciales factores de riesgo la disparidad de género (donante femenino a beneficiario masculino), intensidad de régimen de acondicionamiento de trasplante, esquema profiláctico de GVHD empleado y fuente de injerto (sangre periférica o médula ósea mayor que sangre del cordón umbilical)<sup>36</sup>. Otros factores menos establecidos incluyen la edad de crecimiento del huésped, infecciones asociadas con citomegalovirus (CMV) y Virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>37</sup>, entre otras. También se ha identificado un aumento de la incidencia y severidad en individuos con comorbilidades pre trasplante<sup>38</sup>.

### **2.3.2. Fisiopatología**

Para la comprensión de la patogénesis de GVHD se han utilizado modelos animales. Billingham, hace 50 años, explicó 3 requerimientos para que un paciente desarrolle dicha enfermedad<sup>39</sup>. Primero, el injerto debe tener células inmunocompetentes, siendo estas los linfocitos T; segundo, el receptor debe expresar antígenos que no se encuentren en el tejido del injerto; y tercero el receptor debe ser incapaz de generar una respuesta inmune para atacar a las células trasplantadas. Las proteínas que más comúnmente son reconocidas por el tejido del donante son el HLA, es por esto que a mayor incompatibilidad demostrada mediante tipificación entre donante y receptor, mayor número de casos de la GVHD<sup>39</sup>.

El daño del sistema gastrointestinal por el régimen de acondicionamiento parece desempeñar un papel en el desarrollo inicial de la GVHD. Se cree que el daño permite la translocación bacteriana o la estimulación mejorada de los receptores tipo toll (TLR), lo que da lugar a una mayor liberación de citoquinas por macrófagos/monocitos y activación de células T.

Las células T trasplantadas circulantes se activan mediante la interacción con el endotelio vascular, TCR-péptido-MHC, y a través de una segunda señal coestimuladora suministrada por una célula presentadora de antígeno. Una vez que una célula T trasplantada circulante se activa y comienza a proliferar, libera una variedad de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) que es un potente mediador proinflamatorio e inmunorregulador conocido por desempeñar un papel en muchos trastornos reumatológicos.

A pesar de que gran parte del rechazo de un trasplante ocurre por incompatibilidad HLA, existe un 40% de casos en que el donante y receptor son HLA idénticos, y aun así se desarrolla la enfermedad<sup>40</sup>. Se ha estudiado que la causa de esto, son los antígenos menores de compatibilidad. Los mismos son receptores de superficie celular de tejidos trasplantados que debido a una acumulación de mutaciones genéticas, actúan como aloantígenos, generando una respuesta por parte de los linfocitos T, llevando a la GVHD<sup>39,40</sup>.

### **2.3.3. Clínica**

Esta patología tiene una afectación sistémica, dando clínica gastrointestinal, dermatológica, hepática, pulmonar, y en la mayoría de casos genera una supresión de la médula ósea sin infección asociada<sup>41</sup>.

Existen dos formas principales de presentación, la aguda y crónica, aunque también se menciona una forma precoz denominada hiperaguda.

Esta última no es común y se produce por una reacción inmediata mediada por anticuerpos contra el grupo ABO por la alta vascularización de ciertos tejidos, contra las moléculas HLA u otros antígenos endoteliales. Al entrar en contacto se activa la cascada de complemento y también inician mecanismos de coagulación que activan a su vez la cascada de inflamación llevando a una formación de trombos que limitan la circulación del injerto causando su muerte<sup>23</sup>.

### **GVHD Aguda**

Los signos y síntomas iniciales ocurren con mayor frecuencia en el momento del injerto de glóbulos blancos. Aunque las definiciones iniciales de GVHD aguda requirieron un inicio de los síntomas antes de los 100 días después del trasplante, los actuales criterios de consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) usan los hallazgos clínicos, en lugar de un período de tiempo establecido, para diferenciar entre la GVHD aguda y crónica<sup>42</sup>.

La piel, tracto gastrointestinal e hígado son los principales órganos diana en estos pacientes. Esta se caracteriza por un eritema clásico, cólico abdominal, diarrea y elevación progresiva de la bilirrubina sérica<sup>43,44</sup>. En la mayor parte de los pacientes, la primera manifestación es una erupción maculopapular, que suele ocurrir cerca del momento del injerto; esta suele ser la manifestación más común. Tal erupción involucra la nuca, orejas, hombros, palmas de manos y plantas de pies. En la forma severa, la erupción evoluciona a ampolla con necrólisis epidérmica tóxica imitando el síndrome de Steven Johnson.

Al realizar el examen histopatológico se observa cambios en dermis y epidermis<sup>45</sup>. Los hallazgos incluyen linfocitos, queratinocitos epidermales, afectación folicular, linfocitos satélites adyacentes o circulante e infiltración linfocítica perivascular dérmica. La característica histológica más consistente es la muerte celular individual (apoptosis) en la base de las criptas<sup>46</sup>. El grado de compromiso de la piel se clasifica según el grado y la gravedad de las lesiones de la siguiente manera:

- Etapa 1: erupción maculopapular <25% del área corporal.
- Etapa 2: erupción maculopapula de 25 a 50% del parea corporal.
- Etapa 3: eritroderma generalizado
- Etapa 4: eritroderma generalizado con formación bulosa, a menudo descamación.

Por otro lado, el la afectación del tracto gastrointestinal suele presentarse con diarrea y dolor abdominal, acompañado de náuseas, vómitos y anorexia. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la evaluación patológica del tejido obtenido por endoscopia superior, biopsia rectal o colonoscopia. El diagnóstico requiere evaluación anatomopatológica del tejido. Y el grado de afección gastrointestinal se clasifica en función de la gravedad de la diarrea:

- Etapa 1: diarrea 500 a 1000 ml/día.
- Etapa 2: diarrea 1000 a 1500 ml/día.
- Etapa 3: diarrea 1500 a 2000 ml/día
- Etapa 4: diarrea >2000 ml/día

La etapa de la afectación gastrointestinal se combina con información sobre la etapa de la piel y el hígado participación para determinar el grado de gravedad general de GVHD aguda<sup>42</sup>. Las manifestaciones de tracto

gastrointestinal inferior, es a menudo grave y se caracteriza por diarrea, asociada o no con hematoquezia y cólico abdominales. Y la confirmación se realiza por biopsia rectal o colonoscopia. Continuando, el tracto gastrointestinal superior se presenta con síntomas como anorexia, dispepsia, intolerancia alimentaria, náuseas y vómitos. Los pacientes también pueden presentar gingivitis, aunque estos hallazgos son más comúnmente debido a los efectos de los regímenes de acondicionamiento<sup>47</sup>.

A estas dos manifestaciones por lo general se suma la afectación hepática. En raras ocasiones, los pacientes presentan depresión GVH hepática moderada a grave sin evidencia de otra afección de órganos. Aunque la afectación hepática puede ser sugerida por las anomalías en las pruebas de función hepática en la configuración de GVHD cutánea o gastrointestinal, la biopsia del hígado se requiere para documentar GVHD del hígado<sup>42</sup>.

La afectación hepática se manifiesta por pruebas anormales de la función hepática, siendo el hallazgo más temprano y común un aumento de los niveles séricos de bilirrubina conjugada y fosfatasa alcalina. El colesterol sérico suele ser elevado, mientras que la coagulopatía y la hiperamonemia son muy raras, pero pueden desarrollarse en casos graves. Los pacientes también pueden demostrar hepatomegalia dolorosa, orina oscura, heces pálidas, retención de líquidos y prurito. La fiebre, la anorexia y la náusea son síntomas comunes no específicos.

Aunque la presencia concurrente de la erupción característica proporciona pruebas clínicas sugestivas, la biopsia es el método más definitivo para diagnosticar la GVHD del hígado. Sin embargo, esto puede

no ser factible debido a la posibilidad de sangrado agudo debido a trombocitopenia grave poco después de trasplante. Se puede preferir una biopsia hepática transyugular si se puede obtener una cantidad adecuada de tejido. El hallazgo histológico primario es un daño extenso en el conducto biliar (Ej., Atipia y degeneración del conducto biliar, pérdida de células epiteliales, infiltración linfocítica de pequeños conductos biliares), dando lugar a colestasis ocasionalmente grave<sup>48</sup>.

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

- Etapa 1: bilirrubina 2 a 3 mg/dL
- Etapa 2: Bilirrubina 3 a 6 mg/dL
- Etapa 3: Bilirrubina 6 a 15 mg/dL
- Etapa 4: Bilirrubina >15 mg/dL

La etapa de afección hepática se combina con información sobre la etapa de la afectación del tracto cutáneo y del tracto gastrointestinal para determinar el grado de gravedad general de la GVHD aguda<sup>42</sup>.

### **GVHD Crónica**

La forma crónica puede ocurrir meses o años luego del trasplante. Es ocasionado por mecanismos inflamatorios que activan la inmunidad tanto humoral como celular. Esto lleva a un deterioro de la vascularización del tejido con disminución de su luz y progresiva reducción del aporte sanguíneo al mismo hasta lograr su isquemia.

Clásicamente se lo define como aquel rechazo que ocurre posterior a los primeros 100 días de realizado el trasplante; sin embargo al igual que en el rechazo agudo, la principal sospecha diagnóstica se da por el tipo de clínica que se manifiesta. Dentro de ella se encuentra afectación cutánea similar a liquen plano o escleroderma, sequedad de mucosa oral con ulceración, esclerosis del tracto gastrointestinal, y elevación progresiva de la bilirrubina<sup>35</sup>.

La piel, el hígado, el tracto gastrointestinal y los pulmones son los principales órganos diana implicados en pacientes con la forma crónica de la enfermedad. Las manifestaciones cutáneas incluye: cambios en la piel uña, vellos, boca, ojos y genitales. Mientras, las manifestaciones hepáticas incluyen anormalidades en marcadores de función hepática sin mayores complicaciones.

Los síntomas gastrointestinales suelen ser los más frecuentes e incluyen cambios en la mucosa oral, xerostomía, mucocele, atrofia de la mucosa, pseudomembranas, úlceras, gingivitis, eritema, dolor, entre otras. También se ha reportado síntomas y signos como anorexia, náusea, vómitos, diarrea crónica mala absorción, retraso en desarrollo (sobre todo en niños), etc. Finalmente, la afección pulmonar está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con GVHD crónica y puede manifestarse con patrón restrictivo u obstructivo.

#### **2.3.4. Diagnóstico**

El diagnóstico debe considerarse en cualquier paciente que haya sido sometido a TCMHA. Puede ocurrir en cualquier momento en el post trasplante. Usualmente, las manifestaciones clínicas pueden orientar a la complicación, aunque en muchos casos el diagnóstico es menos directo y

deben considerarse y excluirse otros diagnósticos diferenciales. Por ejemplo, una erupción por sí sola puede ser causada por antibióticos u otros fármacos con los que estos pacientes son tratados a menudo, la diarrea puede ser de naturaleza infecciosa, y la hiperbilirrubinemia puede estar relacionada con los biliarres o un efecto secundario de múltiples fármacos<sup>42</sup>.

Por tanto, se requiere de métodos confirmatorios que ayuden a establecer el diagnóstico de la enfermedad. Uno de ellos es la confirmación histológica, que puede ser útil para corroborar una impresión clínica de posible GVHD aguda. La piel y el tracto gastrointestinal son relativamente fáciles de biopsiar.

### **Criterios de consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH)**

Los criterios utilizados para el diagnóstico de GVHD clasifican las manifestaciones como “diagnóstico” y “distintivo” de la GVHD crónica o como común a la GVHD aguda y crónica. Los pacientes con GVHD se subclasifican sobre la base del momento de presentación y las características presentes<sup>35</sup>:

- **GVHD agudo clásico:** casos presentes dentro de 100 días de trasplante y características de la exhibición de GVHD agudo. Las características diagnósticas y distintivas de la GVHD crónica están ausentes.
- **GVHD aguda persistente recurrente de inicio tardío:** Los casos se presentan más de 100 días después de trasplante con características de GVHD aguda. Las características diagnósticas y distintivas de la GVHD crónica están ausentes.
- **GVHD crónica clásica:** Los casos pueden presentarse en cualquier momento después del trasplante. Las características diagnósticas y



distintivas de la GVHD crónica están presentes. No hay rasgos de GVHD aguda.

- **Síndrome de superposición:** Los casos pueden presentarse en cualquier momento después del trasplante con características de GVHD crónica y GVHD aguda. En ocasiones, esto se conoce coloquialmente como GVHD "aguda en crónica".

## **Biomarcadores**

El uso de biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico de GVHD aguda es un área de investigación activa. Un biomarcador ideal podría predecir la aparición y gravedad de la GVHD clínica aguda y ayudar a guiar a la administración. Ningún biomarcador individual o combinación de biomarcadores está todavía listo para la aplicación clínica. Sin embargo, algunas propuestas incluyen: ST2, REG3alpha y TNFR<sup>49-51</sup>.

### **2.3.5. Tratamiento**

La elección de la terapia inicial para los pacientes con GVHD grave a pesar de la profilaxis depende de los órganos implicados, la gravedad de los síntomas, el régimen profiláctico utilizado y, en cierta medida, la importancia de un efecto injerto contra tumor. La severidad de la GVHD aguda se determina mediante una evaluación del grado de implicación de la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal<sup>42</sup>.

Para la mayoría de los pacientes con GVHD cutánea leve (grado I), se recomienda el uso de esteroides tópicos y la optimización de medidas profilácticas (por ejemplo, niveles de ciclosporina) en lugar del uso de terapias sistémicas. No obstante, para aquellos con GVHD grado II o superior, se recomienda el uso de glucocorticoides sistémicos además de la optimización de medidas profilácticas con o sin uso de esteroides tópicos

para lesiones cutáneas. El régimen más utilizado es la metilprednisolona 2 mg/kg por día en dosis divididas. Los esteroides se continúan durante varias semanas en los respondedores y luego disminuyen gradualmente durante un período de varios meses<sup>52</sup>.

Para los pacientes con GVHD con compromiso gastrointestinal, sugerimos el uso de glucocorticoides sistémicos más los esteroides orales no absorbibles en lugar de la terapia sistémica sola<sup>53</sup>. Muchos pacientes requieren soporte nutricional y en el octreotide puede reducir la diarrea. Los pacientes que se someten a un TCMH están en riesgo de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, cuya evolución varía en el período posterior al trasplante, de acuerdo con el grado de deficiencia inmune y citopenia inducida por el procedimiento de trasplante<sup>42</sup>.

Estos pacientes deben ser evaluados diariamente para detectar evidencias de complicaciones relacionadas con la enfermedad. Debería realizarse una evaluación más formal los días 5 y 7 después del inicio del tratamiento para evaluar la gravedad. Los pacientes que demuestran la progresión de la enfermedad en el día 5 o la no respuesta en el día 7 se considera que tienen resistencia a los glucocorticoides<sup>54</sup>.

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1. Diseño de la investigación

#### 3.1.1. Tipo de investigación

Estudio observacional, retrospectivo y transversal, que tiene como finalidad identificar el grado de compatibilidad HLA donante-receptor en pacientes sometidos a TCMH. Se tomaran para este estudio los casos reportados durante el periodo Junio-2006 a Diciembre-2016.

#### 3.1.2. Lugar

El estudio es realizado en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, SOLCA Guayaquil. Centro de referencia nacional en abordaje y tratamiento de patologías onco-hematológicas benignas y malignas.

#### 3.1.3. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTOS DE MEDICION	ESTADISTICA
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino en pacientes sometidos a TCMH	Masculino Femenino	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y su intervención quirúrgica.	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y su intervención quirúrgica en pacientes sometidos a TCMH	1 a 18 años. 19 a 25 años 26 a 35 años 36 a 45 años 46 a 55 años 56 a 65 años 66 a 75 años 76 a 85 años >85 años	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

Diagnóstico primario	Patología hematológica primera que presentan los pacientes	Patología hematológica primera que presentan los pacientes sometidos a TCMH	-Leucemia Mieloide Aguda -Leucemia Mieloide Crónica -Leucemia Linfocítica Aguda -Leucemia Linfocítica crónica -Leucemia Linfoblástica Crónica -Aplasia Medular -Linfoma no Hodgkin -Linfoma Hodgkin -Mieloma Múltiple -Otros	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Evolución	Curso clínico de la enfermedad de injerto contra huésped	Curso clínico de la enfermedad de injerto contra huésped en pacientes sometidos a TCMH	Vivo -Muerto	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Tipo de trasplante	Acción que consiste en trasplantar una parte de tejido o un órgano, células madre	Acción que consiste en trasplantar una parte de tejido o un órgano, células madre en pacientes sometidos a TCMH	-Alogénico -Autólogo -Trasplante de sangre de cordón umbilical	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Compatibilidad HLA	Grado de identidad entre el donante y el receptor de los antígenos del sistema HLA	Grado de identidad entre el donante y el receptor de los antígenos del sistema HLA en pacientes sometidos a TCMH	-100% -90% -80%	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Enfermedad de injerto contra huésped	Afección que se produce cuando la médula ósea o las células madre de un donante atacan al receptor	Afección que se produce cuando la médula ósea o las células madre de un donante atacan al receptor en pacientes sometidos a TCMH	-Positivo -Negativo	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Tipo de GVHD	Forma clínica manifestada de enfermedad de injerto contra huésped	Forma clínica manifestada de enfermedad de injerto contra huésped en pacientes sometidos a TCMH	-Agudo -Crónico	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje
Características clínicas de GVHD	Manifestaciones clínicas presentada en enfermedad de injerto contra huésped	Manifestaciones clínicas presentada en enfermedad de injerto contra huésped en pacientes sometidos a TCMH	-Mucocutáneas -Digestivas -Hepáticas -Respiratorias -Urinarias	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia; Porcentaje

### **3.2. Población y muestra**

La población del estudio está conformada por todos los pacientes sometidos a TCMH durante el periodo Junio-2006 a Diciembre-2016. Mientras, la muestra corresponde a los pacientes con diagnóstico de GVHD.

#### **3.2.1. Criterios de inclusión**

- Individuos sometidos a HCT con diagnóstico de GVHD.
- Individuos que tengan pruebas inmunológicas y moleculares de compatibilidad HLA.

#### **3.2.2. Criterios de exclusión**

- Individuos con datos insuficientes en historia clínica.

### **3.3. Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación**

Para la realización de esta investigación se elaborará una ficha clínica que contendrá:

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico primario
- Evolución
- Tipo de trasplante realizado
- Índice de compatibilidad HLA para HLA-A; HLA-B; HLA C; HLA-DRB1
- Presencia de enfermedad de injerto contra huésped
- Forma clínica de GVHD
- Características clínicas de GVHD

Debido al diseño del estudio, se optó por elaborar fichas clínicas que ofrecen la facilidad de obtener información que se encuentra almacenada en grandes bases de datos que las poseen instituciones que son referencia nacional, como es el caso de SOLCA.

Se seleccionó los pacientes durante el periodo estipulado según los criterios de inclusión mencionados previamente. Una vez identificados se procedió a acceder a las carpetas con historial clínico de dichos pacientes para completar la ficha clínica requerida. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos de Excel y se analizaron con el Software estadístico SPSS aplicando métodos de correlación para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Para ello, se presenta un análisis estadístico descriptivo de la población general en relación a edad, sexo, diagnóstico primario, tipo de trasplante realizado, evolución, manifestación de GVHD. Misma descripción se presenta para los individuos positivos para GVHD, sumando la forma y características clínicas de la GVHD.

A su vez, se realiza un análisis de relación con el método Chi cuadrado ( $X^2$ ) entre las variables diagnóstico primario y evolución con la presencia de GVHD en los individuos estudiados.

### 3.4. Cronograma

Actividad	Responsable	MESES												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1. Elaboración de ficha técnica.	Ma. Fernanda Lynch	X	X	X										
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Ma. Fernanda Lynch				X	X								
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Ma. Fernanda Lynch				X	X								
4. Elaboración de anteproyecto.	Ma. Fernanda Lynch						X	X						
5. Entrega del primer borrador	Ma. Fernanda Lynch							X						
6. Aprobación del anteproyecto.	Ma. Fernanda Lynch							X						
7. Recolección de datos.	Ma. Fernanda Lynch				X	X	X	X	X					
8. Procesamiento de datos.	Ma. Fernanda Lynch								X	X				
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Ma. Fernanda Lynch								X	X	X	X		
10. Entrega final de tesis.	Ma. Fernanda Lynch											X	X	
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Ma. Fernanda Lynch													X
12. Sustentación de tesis.	Ma. Fernanda Lynch													X

### 3.5. Aspectos éticos y legales

Estudio aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Además, de contar con aprobación del departamento de docencia e investigación de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA.

Los datos obtenidos serán manejados con estricta confidencialidad y se asignarán códigos numéricos que aseguren la privacidad de los pacientes. Toda la información será transcrita a fichas clínicas previa aprobación del encargado de área estadística y médicos tratantes. Se debe aclarar que el procedimiento de este estudio no representa ningún riesgo para los pacientes seleccionados, ya que los datos para el estudio se tomarán de las historias clínicas, por lo que tampoco se realiza consentimiento

informado a los pacientes. No obstante, la información obtenida generará líneas bases para un abordaje adecuado.

### **Marco legal**

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados se detallan a continuación<sup>55,56</sup>:

- Art. 350 de la Constitución de la República del Ecuador: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...” (Asamblea Constituyente).
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional;(Asamblea Nacional, 2010).
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica e todos los niveles y modalidades del sistema;”
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”



## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1. Análisis de Resultados

Se seleccionó una población de 180 individuos; de los cuales 19 pacientes fueron excluidos del estudio por tener datos insuficientes en la historia clínica. De esta forma, 161 participantes sometidos a HCT que cumplieron con los criterios de inclusión fueron considerados para el estudio; de los cuales 28 presentaron enfermedad de injerto contra huésped.

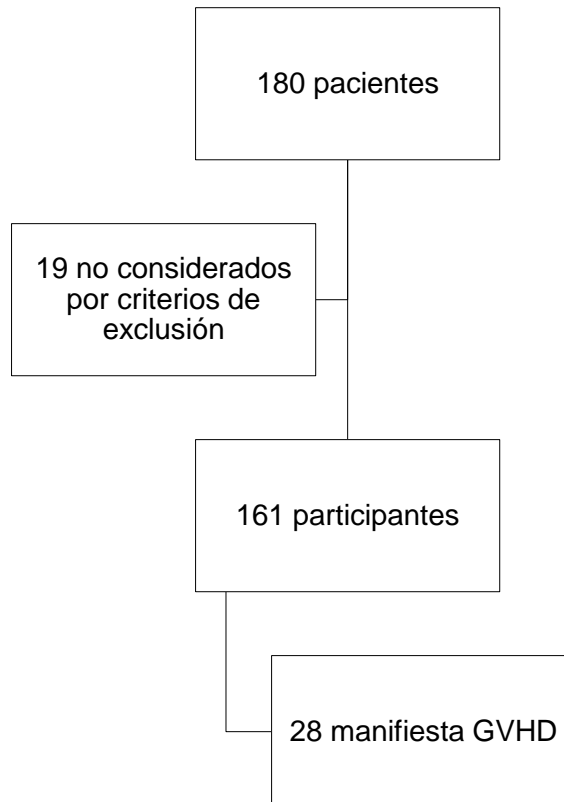


Figura 1. Distribución de la población de estudio

Fuente: Elaborado por autor

#### 4.1.1. Características de los participantes de estudio

<b>Tabla 1. Características de los participantes de estudio</b>				
	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Género</b>				
Masculino	98	60,9	60,9	60,9
Femenino	63	39,1	39,1	100,0
Total	161	100,0	100,0	
<b>Grupo etáreo</b>				
1-18 años	73	45,3	45,3	45,3
19-25 años	19	11,8	11,8	57,1
26-35 años	17	10,6	10,6	67,7
36-45 años	15	9,3	9,3	77,0
46-55 años	21	13,0	13,0	90,1
56-65 años	16	9,9	9,9	100,0
Total	161	100,0	100,0	
<b>Diagnóstico oncológico primario</b>				
Leucemia Mieloide Aguda	23	14,3	14,3	14,3
Leucemia Mieloide Crónica	6	3,7	3,7	18,0
Leucemia Linfocítica Aguda	50	31,1	31,1	49,1
Leucemia Linfoblástica Crónica	6	3,7	3,7	52,8
Aplasia Medular	8	5,0	5,0	57,8
Linfoma No Hodgkin	7	4,3	4,3	62,1
Linfoma Hodgkin	12	7,5	7,5	69,6
Mieloma Múltiple	32	19,9	19,9	89,4
Otros*	17	10,6	10,6	100,0
Total	161	100,0	100,0	
<b>Tipo de trasplante</b>				
Alogénico	75	46,6	46,6	46,6
Autólogo	67	41,6	41,6	88,2
TSCU (DnE)**	19	11,8	11,8	100,0
Total	161	100,0	100,0	
<b>Evolución</b>				
Vivo	115	71,4	71,4	71,4
Fallecido	46	28,6	28,6	100,0
Total	161	100,0	100,0	

\*Talasemia menor, anemia de Fanconi, Anemia drepanocítica, tumor germinal, osteopetrosis, mielofibrosis idiopática, neuroblastoma, hemagobinuria paroxística nocturna.

\*\*Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado.

Fuente: Elaborado por autor

Se observa que gran parte de la población participante corresponden al género masculino (60.87%), lo que indica que los hombres manifiestan enfermedades hemato-oncológicas que requieren trasplante como medida terapéutica con una mayor frecuencia comparada con individuos del sexo femenino (39.13%).

En relación a la distribución por edades de la población, se reportan que el 45.34% de los participantes se encuentran por debajo de los 18 años. Lo que sugiere que la mayor parte de los pacientes que se presentan con cuadros hemato-oncológicos corresponde a niños y adolescentes, cuyo sistema inmune no se encuentra desarrollado a plenitud. Mientras se observan frecuencias menores en edades más avanzadas.

Al analizar los diagnósticos primarios más frecuentes entre los participantes, se informa que la Leucemia linfocítica aguda es la patología oncológica más común (31.06%), seguida del Mieloma múltiple (19.88%) y la Leucemia mieloide aguda (14.29%). Menores frecuencias se indicaron para patologías como Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica crónica aplasia medular y linfomas Hodgkin y No Hodgkin. De igual forma en la categoría "otras" se agrupan patologías cuyas frecuencias fueron mínimas (1 a 2%) entre los participantes, aunque en conjunto representan una cifra considerable dentro del estudio.

Al describir los tipos de trasplantes realizados, se encuentra que el trasplante alogénico es el más frecuente (46.58%), aunque seguido de cerca por el trasplante autólogo (41.61%). Mientras una mínima cantidad de pacientes se sometieron a trasplante de sangre de cordón umbilical. Se

considera que estos resultados se deben a la disponibilidad de donantes, además de la compatibilidad que presentan con el huésped.

Identificar la evolución de los pacientes trasplantados representa un valor importante, puesto que es una medida de la efectividad del tratamiento y proceso de trasplante como medida terapéutica frente al diagnóstico primario. En esta tabla, se observa que el 71.43% de los pacientes han tenido una evolución favorable una vez sometidos al trasplante y tratamiento adecuado a la patología que presentan.

#### 4.1.2. Enfermedad de injerto contra huésped

**Tabla 2. Prevalencia de Enfermedad de Injerto contra Huésped en la población de estudio.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivo	28	17,4	17,4	17,4
Negativo	133	82,6	82,6	100,0
Total	161	100,0	100,0	

Fuente: Elaborado por autor

Se realiza la determinación de la frecuencia de enfermedad de injerto contra huésped entre los participantes de estudio, encontrándose una prevalencia de 17.39%; lo que se considera un número elevado considerando las pruebas moleculares que se aplican en la actualidad como screening para la realización de trasplantes de tejidos o células.

### 4.1.3. Grado de compatibilidad HLA donante-receptor

**Tabla 3. Grados de compatibilidad HLA en participantes de estudio**

			Enf. Injerto contra Huésped		
			Positivo	Negativo	Total
HLA-A	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-B	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-C	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DQA1	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DQB1	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DRB1	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DPB1	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-BRB3	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DRB4	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%
HLA-DRB5	100%	Recuento	28	133	161
		% del total	17,4%	82,6%	100,0%

Fuente: Elaborado por autor

Al evaluar el grado de compatibilidad se observa que en el 100% de los participantes positivos y negativos para GVHD existió una compatibilidad HLA de 100% entre donante-receptor. Esto se debe a que el centro hospitalario requiere una compatibilidad completa para realizar trasplantes

a los pacientes, como medida para disminuir la incidencia y prevalencia de reacciones inmunológicas post-trasplante.

Por tanto, se continúa con una evaluación de las características de los pacientes GVHD positivos, con la finalidad de encontrar relaciones significativas entre las variables de estudio.

#### 4.1.4. Descripción de pacientes con Enfermedad de injerto contra huésped

	Frecuencia (N°)	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Género</b>				
Masculino	21	75,0	75,0	75,0
Femenino	7	25,0	25,0	100,0
Total	28	100,0	100,0	
<b>Grupo etáreo</b>				
1-18 años	7	25,0	25,0	25,0
19-25 años	4	14,3	14,3	39,3
26-35 años	8	28,6	28,6	67,9
36-45 años	5	17,9	17,9	85,7
46-55 años	3	10,7	10,7	96,4
56-65 años	1	3,6	3,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	
<b>Diagnóstico oncológico primario</b>				
Leucemia Mieloide Aguda	5	17,9	17,9	17,9
Leucemia Mieloide Crónica	4	14,3	14,3	32,1
Leucemia Linfocítica Aguda	6	21,4	21,4	53,6
Leucemia Linfoblástica Aguda	4	14,3	14,3	67,9
Aplasia Medular	3	10,7	10,7	78,6
Otros*	6	21,4	21,4	100,0
Total	28	100,0	100,0	
<b>Tipo de trasplante</b>				
Alogénico	28	100,0	100,0	100,0
<b>Evolución</b>				
Vivo	12	42,9	42,9	42,9
Fallecido	16	57,1	57,1	100,0
Total	28	100,0	100,0	

\*Síndrome mielodisplásico, Mielofibrosis Primaria, Hemoglobinuria paroxística nocturna

Fuente: Elaborado por autor

Al determinar la distribución por género de los participantes con enfermedad de injerto contra huésped, se evidenció que el 75.0% corresponden al género masculino; lo cual es de esperarse puesto que la mayor parte de los individuos trasplantados fueron hombres en este estudio.

Al describir el grupo etáreo se observa que la mayor cantidad de GVHD se presentó en individuos entre los 26-35 años, seguido por aquellos que cursan entre 1-18 años y 36-45 años. Lo que indica que en edades tempranas existe una mayor predisposición para el desarrollo de tal complicación.

De igual forma, se encontró que el diagnóstico primario más frecuente en estos pacientes fue leucemia linfocítica aguda (21.43%), seguido por leucemia mieloide aguda (17.86%). Además, se observa una frecuencia similar entre la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda. Mientras, otros diagnósticos obtienen una frecuencia similar a LLA, pero en este grupo se han categorizado diagnósticos que se presentaron con menor proporción en estos pacientes.

También se busca conocer el tipo de trasplante y evolución en estos pacientes. Observándose que el 100% de los pacientes con GVHD fueron sometidos a trasplante alogénico, que ha sido determinado como un factor de riesgo para el cuadro. Mientras que se reporta que la mayor parte de los pacientes ya han fallecido.



#### 4.1.5. Características clínicas de enfermedad de injerto contra huésped en individuos sometidos a trasplante.

##### Forma clínica de GVHD

**Tabla 5. Forma clínica de Enfermedad de injerto contra huésped**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Aguda	20	71,4	71,4	71,4
Crónica	8	28,6	28,6	100,0
Total	28	100,0	100,0	

Fuente: Elaborado por autor

Identificar la forma clínica de GVHD, supone un factor importante para el abordaje del cuadro. En este estudio se evidencia que el 71.43% de los pacientes presentaron un cuadro agudo; es decir que los síntomas aparecieron en menos de 100 post-trasplante. Mientras una menor proporción manifestó un cuadro crónico.

##### Manifestaciones clínicas en GVHD aguda

**Tabla 6. Manifestaciones clínicas en individuos con GVHD aguda**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mucocutáneas	NO	17	60,7	60,7	60,7
	SI	11	39,3	39,3	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Digestivas	NO	16	57,1	57,1	57,1
	SI	12	42,9	42,9	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Hepáticas	NO	20	71,4	71,4	71,4
	SI	8	28,6	28,6	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Respiratorias	NO	27	96,4	96,4	96,4
	SI	1	3,6	3,6	100,0
	Total	28	100,0	100,0	

	NO	27	96,4	96,4	96,4
Urinarias	SI	1	3,6	3,6	100,0
	Total	28	100,0	100,0	

Fuente: Elaborado por autor

Se observa que las manifestaciones clínicas que se reportan con más frecuencia incluyen las digestivas (42.9%), que incluye cólicos abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. Seguida por las mucocutáneas (39.3%) que se presentan como enrojecimiento de la piel, prurito y erupción cutánea; y las hepáticas (28.6) en las que predomina la ictericia. Mientras que las manifestaciones del aparato respiratorio y urinario son poco frecuentes en este grupo poblacional.

### Manifestaciones clínicas en GVHD crónica

**Tabla 7. Manifestaciones clínicas en individuos con GVHD crónica**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mucocutáneas	NO	21	75,0	75,0	75,0
	SI	7	25,0	25,0	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Digestivas	NO	27	96,4	96,4	57,1
	SI	1	3,6	3,6	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Hepáticas	NO	22	78,6	78,6	78,6
	SI	6	21,4	21,4	100,0
	Total	28	100,0	100,0	
Respiratorias	NO	28	100,00	100,00	100,0
	SI	-	-	-	-
	Total	28	100,0	100,0	
Urinarias	NO	27	96,4	96,4	96,4
	SI	1	3,6	3,6	100,0
	Total	28	100,0	100,0	

Fuente: Elaborado por autor

El patrón de manifestaciones clínicas observadas en la GVHD crónica difiere al que se evidenció en la forma aguda. Se observa un predominio de las manifestaciones mucocutáneas (25%) seguidas de las hepáticas (21%). Mientras que las manifestaciones digestivas y urinarias tienen una frecuencia mucho menor (3.6%). En este grupo de pacientes no se evidenciaron manifestaciones respiratorias.

#### 4.1.6. Relación entre variables de estudio y GVHD

##### Relación entre GVHD vs Diagnósticos primarios más frecuentes

**Tabla 8. Relación Enfermedad de Injerto contra Huésped vs diagnósticos primarios más frecuentes**

		Enfermedad de Injerto contra Huésped			X <sup>2</sup>
		Positivo	Negativo	Total	
Leucemia Mieloide Aguda	Positivo	5	18	23	0.766
	Negativo	23	115	138	
Total		28	133	161	
Leucemia Linfocítica Aguda	Positivo	6	44	50	0.323
	Negativo	22	89	111	
Total		28	133	161	
Aplasia Medular	Positivo	3	5	8	0.288
	Negativo	25	128	153	
Total		28	133	161	

Fuente: Elaborado por autor

Continuando con el análisis de relación, se compara la variable diagnóstico primario con GVHD; considerando los diagnósticos más frecuentes, y se encuentra que no existe una relación significativa estadísticamente debido a que el valor de significancia es  $>0.005$ ; según se muestra en la tabla previa.

## Relación entre GVHD vs Evolución

**Tabla 9. Relación Enfermedad de injerto contra huésped vs evolución del paciente**

		Evolución		
		Vivo	Fallecido	Total
GVHD	Positivo	12	16	28
	Negativo	103	30	133
Total		115	46	161

Fuente: Elaborado por autor

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	13,558 <sup>a</sup>	1	,000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	11,916	1	,001		
Razón de verosimilitud	12,393	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	13,474	1	,000		
N de casos válidos	161				

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Elaborado por autor

Finalmente, al analizar la relación entre la enfermedad de injerto contra huésped y la evolución clínica de los pacientes se encontró una relación estadísticamente significativa entre las variables. Con ello, se indica una relación de dependencia, sugiriéndose que aquellos que presenten GVHD como complicación de un trasplante; tendrán mayor posibilidad de un desenlace desfavorable.

## 4.2. Discusión de resultados

Cuando se realizó el primer trasplante de células hematopoyéticas hace seis décadas, se utilizó como terapia de último recurso en un intento de administrar altas dosis de radiación y quimioterapia a pacientes con tumores malignos incurables<sup>57</sup>. Desde entonces, el trasplante de células hematopoyéticas se ha convertido en un procedimiento salvavidas para millones de pacientes. El éxito de HCT ha sido el resultado de avances continuos en el campo. Los recientes avances de mayor impacto se pueden agrupar en tres categorías principales: 1) reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con el trasplante, 2) expansión de las opciones de los donantes y 3) reducción de la recaída tras el trasplante<sup>58</sup>.

GVHD sigue siendo una de las principales complicaciones después del trasplante alogénico. A pesar de realizarse una investigación muy intensa, no se han hecho grandes avances en el manejo médico de la GVHD durante las últimas dos décadas. Una heterogeneidad significativa y una patogénesis muy compleja de la enfermedad, así como la falta de objetivos terapéuticos específicos bien definidos; pueden explicar esta escasez de éxito probado de nuevas terapias con fármacos en pacientes con GVHD<sup>58</sup>.

Sin embargo, en las dos últimas décadas, la disminución de la frecuencia y gravedad de la GVHD ha llevado a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante<sup>59</sup>. Esto puede explicarse por cambios en la práctica clínica asociados a una prevención más eficaz de la GVHD aguda y crónica. La selección de donantes independientes mejor adaptados debido al uso de la tipificación de compatibilidad HLA de alta resolución, el aumento del uso de acondicionamiento no mieloablativo y la disminución del uso de la irradiación total en los últimos años pueden estar asociados con una reducción de la gravedad de GVHD aguda<sup>60</sup>.

Actualmente, se realizan pruebas de compatibilidad HLA para identificar potenciales donantes. Sin embargo, debido a pequeños receptores celulares, en ocasiones se originan reacciones de rechazo a pesar de una compatibilidad del 100%. En este estudio se ha observado que GVHD se presentó en un 17.4% de los pacientes sometidos a trasplante, cuyo reporte de compatibilidad fueron del 100%. Se ha indicado la influencia de otros factores de riesgo, que condicionan el desarrollo del cuadro. Situación que se observa en un estudio donde se evidenció mayor incidencia y gravedad de GVHD en individuos con neoplasias mieloides o linfoides asociados a comorbilidades pulmonares, cardíacas, hepáticas, renales, entre otras<sup>38</sup>.

GVHD es un desorden causado por una respuesta inmune que ocurren cuando las células derivadas de un donante reconocen y atacan los tejidos del receptor<sup>61</sup>. Este trastorno involucra múltiples órganos incluyendo la piel, hígado, boca, tracto gastrointestinal y ojos; siendo una de las principales causas de morbilidad tras el trasplante de médula ósea<sup>62</sup>. Por ello, la frecuencia de presentación del cuadro es variada. En un estudio se encontró que el 75% de los participantes tuvieron GVHD, manifestándose con síntomas gastrointestinales<sup>63</sup>. De igual forma, una revisión retrospectiva encontró una prevalencia de 69% de GVHD<sup>64</sup>, a pesar de los controles de compatibilidad realizados. Estas cifras difieren de lo reportado en esta investigación; aunque la frecuencia es considerable para esta población.

Según el análisis de la población, la mayor cantidad de participantes del estudio corresponde al género masculino y el grupo etáreo se ubica por debajo de los 18 años; lo que ha sugerido que la mayor parte de las neoplasias ocurren a temprana edad en niños<sup>42,65</sup>. Además, se encontró como diagnóstico primario más frecuente la leucemia linfocítica aguda, que es reconocida como el cáncer más común en la infancia según datos

previamente publicados<sup>66</sup>. Estos datos concuerdan con los hallados en diversos estudios en los cuales se encontró que esta patología fue más común en la población pediátrica con predominancia de manifestaciones mucocutáneas<sup>65</sup>. Así también en un estudio retrospectivo de cohorte en el cual se evidenciaron datos similares, sin embargo se obtuvo una mayor mortalidad en pacientes mayores y aquellos en los cuales se realizó un trasplante de donante femenino a receptor masculino<sup>60</sup>.

Entre los tipos de trasplantes realizados a los pacientes el alogénico, autólogo fueron los más frecuentes y TSCU (NnE) en menor proporción. Debido a la introducción de pruebas moleculares para la detección de donantes los dos primeros tipos son los más practicados en el área oncológica, con una buena evolución y sobrevida en los pacientes<sup>67,68</sup>. No obstante, se han generado reportes de alta incidencia y prevalencia en GVHD en individuos sometidos a trasplantes alogénicos<sup>14</sup>. Situación que se replica en este estudio, puesto que el 100% de los individuos que manifestaron GVHD recibieron un TCM alogénico; a pesar de la compatibilidad HLA expresada en el 100%. Lo que sugiere que existen otros factores o moléculas que intervienen en la patogénesis de la enfermedad y que requieren ser estudiadas.

Al analizar a los individuos positivos para GVHD, se encontró que los grupos etáreos más afectados incluyen: entre 26-35 años y 1-18 años, lo que sugiere que el cuadro se está presentando en la población más joven. Sin embargo, se debe considerar que es en esta población donde se presentan con más frecuencias neoplasias malignas, condicionando a estos pacientes a una mayor cantidad de riesgos. Se ha descrito en la literatura que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de GVHD<sup>42,60</sup>. De igual forma, la manifestación de esta complicación afecta la evolución y pronóstico de los pacientes, como se observa en el estudio donde el

57.14% de los individuos con GVHD han fallecido en el transcurso del tiempo.

GVHD ha sido diagnosticada por manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y efectos patológicos hasta ahora, pero recientemente el descubrimiento de biomarcadores específicos está cuestionando este enfoque<sup>69</sup>. Sin embargo, aun predominan los criterios clínicos para el diagnóstico. Para ello, se ha diferenciado en dos formas clínicas: aguda y crónica, dependiendo del tiempo de presentación de los síntomas. Indicándose que la forma aguda es la más frecuente, según estudios previos<sup>36,70</sup>. Reconocido por la presencia de manifestaciones cutánea, hepáticas y digestivas predominantemente<sup>42</sup>, situación que se ha reproducido en esta investigación según el análisis estadístico.

Finalmente, se realiza una relación entre las variables con mayor impacto de la investigación y se observaba que el diagnóstico primario no tiene una relación estadísticamente significativa con la presencia de la enfermedad pero la variable evolución sí la tiene; es decir, que tiene una relación de dependencia entre sí. Lo que se ha corroborado en la literatura, pues aquellos que manifiestan el cuadro se corresponden con un aumento de la morbimortalidad y es frecuente en trasplantes alogénicos<sup>14,42,54</sup>.

GVHD se asocia con una disminución de la calidad de vida, deterioro del estado funcional y la necesidad continua de medicamentos inmunosupresores. La incidencia está aumentando debido a la expansión de la población de donantes más allá de los hermanos idénticos a HLA, la edad de receptor más antigua, el uso de células de sangre periférica como fuente de injerto y la infusión de linfocitos donantes para el tratamiento de tumores malignos recurrentes después de TCMH<sup>71</sup>. Por tanto, requiere



estudios que contribuyan a su identificación y permitan generar intervenciones adecuadas en estos pacientes.

## **CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. Conclusiones**

- Se evidenció que aproximadamente una quinta parte de los pacientes incluidos en el estudio presentaron enfermedad injerto contra huésped, correspondiente a individuos jóvenes menores de 35 años; de los cuales el total se sometió a trasplante alogénico, con una compatibilidad HLA de 100%. Además, se evidenció un aumento desfavorable en la evolución de este grupo poblacional.
- La forma clínica más común fue la aguda, presentándose con síntomas digestivos, mucocutáneos y hepáticos como la manifestación más frecuente.
- Además, no se encontró una relación significativa entre GVHD diagnóstico primario de los pacientes; mientras fue significativa al relacionarse con la variable evolución.

## **5.2. Recomendaciones**

- Se corrobora que a pesar de los protocolos aplicados, aún se reportan complicaciones potencialmente severas para los pacientes; lo que indica la necesidad de realizar investigaciones más profundas que permitan identificar factores que contribuyen a la GVHD.
  
- Se recomienda la realización de un estudio a gran escala que incluya investigación molecular y receptores más pequeños que permitan identificar grados de incompatibilidad, que no se reconocen con las técnicas de screening actuales. Además, del establecimiento de una línea base epidemiológica para el desarrollo de planes de intervención, tratamiento y prevención en este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Presland RB. Biology of chronic graft-vs-host disease: Immune mechanisms and progress in biomarker discovery. *World J Transplant.* 24 de diciembre de 2016;6(4):608-19.
2. Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;134-41.
3. Karadurmus N, Sahin U, Basgoz BB, Arpaci F, Demirer T. Review of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in solid tumors excluding breast cancer. *World J Transplant.* 24 de diciembre de 2016;6(4):675-81.
4. Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1 de julio de 1999;341(1):14-21.
5. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 17 de marzo de 2011;117(11):3214-9.

6. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. marzo de 2015;21(3):389-401.e1.
7. Forcade E, Kim HT, Cutler C, Wang K, Alho AC, Nikiforow S, et al. Circulating T follicular helper cells with increased function during chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2489-97.
8. Paczesny S, Hakim FT, Pidala J, Cooke KR, Lathrop J, Griffith LM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mayo de 2015;21(5):780-92.
9. Farhadfar N, Hogan WJ. Overview of the progress on haploidentical hematopoietic transplantation. *World J Transplant*. 24 de diciembre de 2016;6(4):665-74.
10. Toubai T, Mathewson ND, Magenau J, Reddy P. Danger Signals and Graft-versus-host Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Front Immunol*. 2016;7:539.

11. Pasquini M, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides [Internet]. CIBMTR. 2014. Disponible en: <http://www.cibmtr.org>.
12. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem H-P, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 16 de julio de 2009;114(3):702-8.
13. Ghosh A, Smith M, James SE, Davila ML, Velardi E, Argyropoulos KV, et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus-lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity. *Nat Med*. febrero de 2017;23(2):242-9.
14. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. febrero de 2015;21(2):266-74.
15. Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, Pulanic D, Cowen EW, Mitchell SA, et al. National Institutes of Health chronic graft-versus-host disease staging in severely affected patients: organ and global scoring correlate with established indicators of disease severity and prognosis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. abril de 2013;19(4):632-9.

16. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, Chai X, Storer B, Pavletic S, et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica*. marzo de 2012;97(3):451-8.
17. Thepot S, Zhou J, Perrot A, Robin M, Xhaard A, de Latour RP, et al. The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. noviembre de 2010;24(11):1852-8.
18. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de agosto de 2015;21(8):1343-59.
19. Levine JE, Paczesny S, Sarantopoulos S. Clinical applications for biomarkers of acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. enero de 2012;18(1 Suppl):S116-124.
20. Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 31 de octubre de 2013;122(18):3220-9.

21. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 15 de diciembre de 2007;110(13):4576-83.
22. Alvear JWO, Carrasco CS, Drouet RSC, Maridueña MAB, Chang AJT. Trasplante de células hematopoyéticas. *Rev Med*. 2003;9(2):174–185.
23. Rittenhouse-Olson K, Nardin E. *Contemporary Clinical Immunology and Serology*. USA: Pearson; 2013. 440 p.
24. Tiwari J, Terasaki P. HLA and Disease Associations [Internet]. USAQ: Springer Science & Business Media; 2013. Disponible en: <http://www.springer.com/in/book/9781461385479>
25. Robledo V, Bertha G. Complejo mayor de histocompatibilidad. 2010;52(2):1-3.
26. Erlich RL, Jia X, Anderson S, Banks E, Gao X, Carrington M, et al. Next-generation sequencing for HLA typing of class I loci. *BMC Genomics*. 18 de enero de 2011;12:42.
27. de la Guardia Peña OM, García García M de los Á, Ustariz García C, Morera Barrios LM. Estudios inmunológicos en la pareja donante/receptor para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2016;32:0-0.



28. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, Taves C, Wagenknecht DR, Eisenbrey AB, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood*. 1 de diciembre de 2011;118(23):e180-183.
29. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Dev Camb Engl*. junio de 2013;140(12):2463-7.
30. Babovic S, Eaves CJ. Hierarchical organization of fetal and adult hematopoietic stem cells. *Exp Cell Res*. 10 de diciembre de 2014;329(2):185-91.
31. Pérez J, Almaguer D. *Hematología: la sangre y sus enfermedades*. McGraw-Hil; 2012. 337 p.
32. Anthony BA, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. *Trends Immunol*. enero de 2014;35(1):32-7.
33. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ, et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol*. 2016;7:470.
34. Spellman S, Setterholm M, Maiers M, Noreen H, Oudshoorn M, Fernandez-Vina M, et al. Advances in the selection of HLA-compatible donors: refinements in HLA typing and matching over the first 20 years of the National Marrow Donor Program Registry. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. septiembre de 2008;14(9 Suppl):37-44.

35. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. diciembre de 2005;11(12):945-56.
36. Hahn T, McCarthy PLJ, Zhang M-J, Wang D, Arora M, Frangoul H, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2008;26(35):5728-34.
37. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de julio de 2016;34(19):2212-20.
38. Sorrow ML, Martin PJ, Storb RF, Bhatia S, Maziarz RT, Pulsipher MA, et al. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*. 10 de julio de 2014;124(2):287-95.

39. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl*. 2 de mayo de 2009;373(9674):1550-61.
40. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1 de febrero de 1996;334(5):281-5.
41. Shono Y, Ueha S, Wang Y, Abe J, Kurachi M, Matsuno Y, et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1 de julio de 2010;115(26):5401-11.
42. Chao N. Clinical manifestations, diagnosis, and grading of acute graft-versus-host disease [Internet]. UptoDate. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease?source=search\\_result&search=enfermedad%20de%20injerto%20contra%20hu%C3%A9sped&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-grading-of-acute-graft-versus-host-disease?source=search_result&search=enfermedad%20de%20injerto%20contra%20hu%C3%A9sped&selectedTitle=1~150)
43. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. abril de 1986;67(4):1172-5.

44. Saliba RM, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 1 de abril de 2007;109(7):2751-8.
45. Bridge AT, Nelson RPJ, Schwartz JE, Mirowski GW, Billings SD. Histological evaluation of acute mucocutaneous graft-versus-host disease in nonmyeloablative hematologic stem cell transplants with an observation predicting an increased risk of progression to chronic graft-versus-host disease. *Am J Dermatopathol*. febrero de 2007;29(1):1-6.
46. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB, Farmer ER, Horn TD. Clinical, laboratory, and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol*. octubre de 1992;99(4):397-402.
47. Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, Torbenson M, Hallick JP, Anders V, et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. enero de 2003;9(1):46-51.
48. Snover DC, Weisdorf SA, Ramsay NK, McGlave P, Kersey JH. Hepatic graft versus host disease: a study of the predictive value of liver biopsy in diagnosis. *Hepatology*. 2014;4(1):123-30.
49. Korngold R, Marini JC, de Baca ME, Murphy GF, Giles-Komar J. Role of tumor necrosis factor-alpha in graft-versus-host disease and graft-

- versus-leukemia responses. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mayo de 2003;9(5):292-303.
50. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, Ritz J, Ho VT, Antin JH, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. N Engl J Med. 8 de agosto de 2013;369(6):529-39.
  51. Ferrara JLM, Harris AC, Greenson JK, Braun TM, Holler E, Teshima T, et al. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. Blood. 15 de diciembre de 2011;118(25):6702-8.
  52. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. Blood. 15 de mayo de 2007;109(10):4119-26.
  53. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. febrero de 2014;49(2):168-73.
  54. Bolanos-Meade J. Update on the management of acute graft-versus-host disease. Curr Opin Oncol. marzo de 2006;18(2):120-5.
  55. Asamblea Nacional. Constitución del Ecuador [Internet]. Asamblea Nacional del Ecuador. 2008. Disponible en:  
[http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion\\_de\\_bolsillo.pdf](http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf)

56. CES. Ley Organica de Educación Superior [Internet]. Consejo de Educación Superior. 2010. Disponible en:  
[http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137](http://www.ces.gob.ec/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:ley-organica-de-educacion-superior&Itemid=137)
57. Thomas E, Lochte HJ, Lu W, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 12 de septiembre de 1957;257(11):491-6.
58. Norkin M, Wingard JR. Recent advances in hematopoietic stem cell transplantation. *F1000Research*. 2017;6:870.
59. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 25 de noviembre de 2010;363(22):2091-101.
60. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 5 de enero de 2012;119(1):296-307.
61. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol*. 2017;8:79.
62. Pallua S, Giesinger J, Oberguggenberger A, Kemmler G, Nachbaur D, Clausen J, et al. Impact of GvHD on quality of life in long-term

survivors of haematopoietic transplantation. Bone Marrow Transplant. octubre de 2010;45(10):1534-9.

63. Ma C, Maluf HM, Liu T-C. Acute graft-versus-host disease is more prevalent and severe in the lower than the upper gastrointestinal tract. Hum Pathol. octubre de 2015;46(10):1480-7.
64. Chung CP, Sargent RE, Chung NT, Lacey JVJ, Wakabayashi MT. Graft-versus-Host Disease-Associated Vulvovaginal Symptoms after Bone Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. febrero de 2016;22(2):378-9.
65. Shi CR, Huang JT, Nambudiri VE. Pediatric cutaneous graft versus host disease: A review. Curr Pediatr Rev. 14 de junio de 2017;
66. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2016;20:37-9.
67. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mayo de 2003;14(5):737-44.
68. Picleanu AM, Novelli S, Monter A, Garcia-Cadenas I, Caballero AC, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for

non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. Ann Hematol. mayo de 2017;96(5):787-96.

69. Nomura S, Ishii K, Fujita S, Nakaya A, Satake A, Ito T. Associations between acute GVHD-related biomarkers and endothelial cell activation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Immunol. 4 de julio de 2017;
70. Atilla E, Toprak SK, Demirer T. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol. 1 de marzo de 2017;34(1):1-9.
71. Mistrik M, Bojtarova E, Sopko L, Masakova L, Roziakova L, Martinka J, et al. Graft-versus-host disease management. Bratisl Lek Listy. 2016;117(7):388-96.



## ANEXOS

Facultad de  
Ciencias Médicas



Guayaquil, 30 de mayo de 2016

Dr. Guido Panchana Egüez  
JEFE DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Sra. Nora de Ayala  
DIRECTORA DE TALENTO HUMANO  
Hospital Oncológico SOLCA

De mi consideración:

Por la presente, solicito, a nombre de la Facultad Enrique Ortega Moreira de Ciencias Médicas, autorización para que estudiantes de último año de la carrera de Medicina, pertenecientes a esta Facultad, puedan realizar su trabajo de titulación en la institución de su dirección, las mismas que serían realizadas en el periodo que corresponde a agosto del 2016 a mayo del 2017.

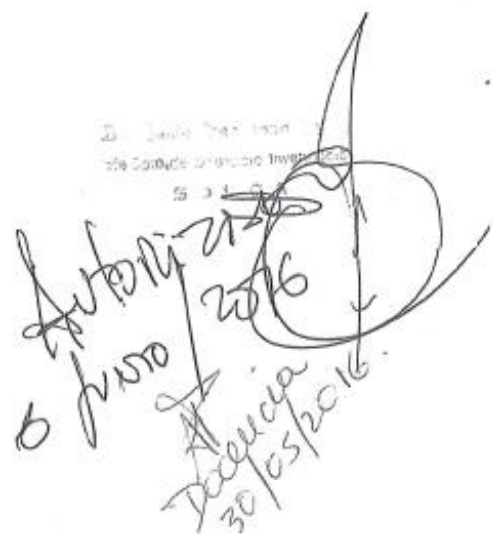
Las estudiantes son:

2009100230 ASPIAZU GARCÍA, ARIANA MARÍA  
2010100467 LYNCH PAULA, MARÍA FERNANDA

Confiada de la acogida a esta solicitud, expreso a Ud. el agradecimiento de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y reitero nuestro respeto y admiración por las actividades y logros de su Institución.

De usted, con toda cordialidad,

  
Dr. Guido Panchana Egüez  
Decano  
Facultad de Medicina

  
Sra. Nora de Ayala  
Directora de Talento Humano  
Hospital Oncológico SOLCA  
Autorización  
0 junio 2016  
Facultad de Medicina  
30/05/2016

## ANEXO 2

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA RECOLECTORA DE DATOS		
<b>EDAD</b>		
<b>SEXO</b>		
<b>CODIGO</b>		
<b>DIAGNOSTICO PRIMARIO</b>		
<b>TIPO DE TRASPLANTE REALIZADO</b>		
<b>EVOLUCIÓN</b>		
<b>COMPATIBILIDAD HLA</b>		
HLA-A		
HLA-B		
HLA-C		
HLA-DRB1		
<b>ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED</b>	<b>SI:</b>	<b>NO:</b>
<b>FORMA CLÍNICA</b>	<b>AGUDA:</b>	<b>CRONICA:</b>
<b>CLÍNICA</b>		
MUCOCUTANEAS		
DIGESTIVAS		
HEPÁTICAS		
RESPIRATORIAS		
URINARIAS		

