

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA**



**“MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS EN  
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED DE  
PACIENTES POST TRASPLANTADOS DE CÉLULAS  
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN UN  
HOSPITAL DEL NORESTE DE MÉXICO”**

**POR**

**DRA. ANA CRISTINA FLORES DOMÍNGUEZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**ENERO 2025**

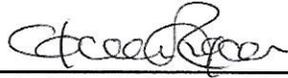
**“Manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dra. med. Laura Villarreal Martínez**  
**Director de la tesis**



---

**Dra. med. Gloria María Rosales Solís**  
**Co-Directora de la tesis**



---

**Dra. med Idalia Aracely Cura Esquivel**  
**Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. Fernando García Rodríguez**  
**Coordinador de Investigación**

---

**Dr. med. Fernando Félix Montes Tapia**  
**Jefe de Servicio o Departamento**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA

*“Nunca se te da un sueño sin que también se te dé el poder de hacerlo realidad.*

*Sin embargo, tendrás que esforzarte” -Richard Bach*

Este trabajo es el fruto de años de esfuerzo y perseverancia, un camino lleno de desafíos que no hubiera sido posible recorrer sin el apoyo incondicional de quienes han estado a mi lado.

Con profundo cariño dedico este logro a mi madre, **Elvira**, quien ha sido mi mayor fuente de inspiración y fortaleza a lo largo de mi vida. Gracias a tu inquebrantable apoyo, tu amor incondicional y tus sabios consejos, he llegado a ser la mujer que soy hoy.

## AGRADECIMIENTOS

- A mis **hermanos, Margarita y Aldo**, y a aquellos que la vida y la carrera me regalaron como hermanos, **Ana Lidia, Mara, Katia y Oscar**. Gracias por ser mis pilares inquebrantables a lo largo de estos años, por brindarme ánimos y palabras de aliento en los momentos más difíciles.

- A mis **maestros de Pediatría**, por confiar en mis habilidades, su compromiso con mi formación ha dejado una huella imborrable en mi desarrollo profesional.

- A mis **asesoras de tesis, Dra. med. Laura Villarreal Martínez y Dra. med. Gloria María Rosales Solís**, por su confianza en este proyecto. Su guía constante me brindó la oportunidad de aprender valiosas lecciones, enriqueciendo tanto mi formación profesional como personal.

- A mis **compañeras de residencia** con quienes compartí estos 3 años, gracias por los momentos de alegría, tristeza y aprendizaje que hicieron de este camino más llevadero y enriquecedor.

- Por último y no menos importante, a mis **pequeños pacientes**, quienes, sin saberlo, han sido mis más grandes maestros. Gracias por permitirme aprender y acompañarlos en sus momentos difíciles. Es por ustedes que he crecido no solo en conocimiento, sino también en humanidad y empatía.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I. Resumen .....	1
Capítulo II. Marco teórico .....	4
Capítulo III. Hipótesis .....	17
Capítulo IV. Objetivos .....	18
Capítulo V. Material y métodos .....	20
Capítulo VI. Resultados .....	30
Capítulo VII. Discusión.....	39
Capítulo VIII. Conclusión .....	46
Capítulo IX. Referencias .....	47
Capítulo X. Anexos .....	52
X.I Hoja de recolección de datos.....	52
X.II Formato de Consentimiento Informado para padres.....	56
X.III Formato de Asentimiento para menores de 7 a 17 años.....	62
Capítulo XI. Resumen Autobiográfico .....	64

## INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. <b>Tabla 1.</b> Características demográficas de 49 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron Enfermedad Injerto contra Huésped.....	31
2. <b>Tabla 2.</b> Regímenes de acondicionamiento para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de 49 pacientes que desarrollaron Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).....	32
3. <b>Tabla 3.</b> Comparación de tipo de trasplante, manejo clínico y mortalidad de 49 post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el tipo de EICH que desarrollaron.....	34
4. <b>Tabla 4.</b> Presentación clínica de 42 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH agudo.....	35
5. <b>Tabla 5.</b> Presentación clínica de 25 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH crónico.....	36
6. <b>Tabla 6.</b> Manifestaciones cutáneas de 42 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH agudo.....	37
7. <b>Tabla 7.</b> Manifestaciones cutáneas 25 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH crónico.....	38

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped

**EICHa:** Enfermedad de injerto contra huésped aguda

**EICHc:** Enfermedad de injerto contra huésped crónica

**MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**Th:** Células T colaboradoras o helper

**Tc:** Células T citotóxicas

**IL:** Interleucina

**Treg:** Células T reguladoras

**NIH:** Institutos Nacionales de Salud

**CyPT:** Ciclosporina post trasplante

**MMF:** Micofenolato de mofetilo

**MTX:** Metrotexato

**CE:** Corticoesteroide

**TKI:** Inhibidores de la tirosina quinasa

**UV:** Ultravioleta.

**ATG:** Globulina antitimocítica

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** La EICH es una enfermedad compleja con presentaciones agudas y crónicas, compromiso multiorgánico, manejo multiespecializado y muchas opciones terapéuticas. La enfermedad de injerto contra huésped cutánea, la presentación más temprana y común, puede presagiar un peor pronóstico en algunos pacientes. Los dermatólogos juegan un papel integral en el diagnóstico y manejo de la EICH. La incidencia de la EICH es tan alta como del 40% al 60% de los pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas. En esta enfermedad potencialmente letal, la mortalidad puede acercarse al 15%.

**Objetivo:** Evaluar las manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.

**Material y métodos:** El presente estudio es observacional, transversal, ambispectivo, descriptivo. Criterios de selección: Criterios de inclusión: Pacientes post trasplantados de trasplante alogénico de células hematopoyéticas, Sexo indistinto, Edad: menores de 18 años, Diagnóstico confirmado EICH agudo y/o crónico mucocutáneo, Pacientes con reporte de biopsias de la lesión, Atención en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Que el paciente consienta a participar en el estudio (proceso de consentimiento informado escrito). Metodología: Se incluyeron pacientes que cumplían los criterios de selección. Se documentaron las características sociodemográficas al diagnóstico, tipo de enfermedad de base, fecha del trasplante, tipo de trasplante, terapia de acondicionamiento para el trasplante recibida, profilaxis post trasplante

recibida, tiempo al inicio del EICH (fechas de inicio), se documentó si fue agudo, crónico u ambas (sobreposición). Se documentaron los síntomas mucocutáneos que presentaron los pacientes. Se reportaron la frecuencia de hallazgos histopatológicos de las biopsias de los pacientes. Análisis Estadístico: En la estadística descriptiva se midieron frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media o mediana y desviación estándar o rangos).

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, de los cuales 35 (71.4%) fueron hombres y 14 (28.6%) mujeres. La mayoría tenía entre 11 y 15 años (40.8%). Las principales enfermedades de base fueron leucemia linfoblástica aguda de células B (59.2%), leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (12.2%), leucemia mieloblástica aguda (12.2%) y anemia aplásica (10.2%). El 85.7% de los pacientes desarrollaron enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo, el 51% EICH crónico, y el 36.7% presentó ambas formas. La mayoría recibió un trasplante haploidéntico (85.7%) y el régimen de acondicionamiento más común fue ciclofosfamida-fludarabina-melfalán (22.6%). Las manifestaciones cutáneas más frecuentes en EICH agudo fueron erupción maculopapular (81%), prurito (28.6%) y eritema (23.8%), mientras que en EICH crónico fueron úlceras (48%), hiperpigmentación (40%) y prurito (36%). La severidad fue predominantemente limitada en ambas formas, con topografías características como extremidades y tronco en EICH agudo y boca y uñas en EICH crónico. La mortalidad general fue del 12.2%.

**Conclusión:** Las manifestaciones dermatológicas en EICH fueron heterogéneas, con diferencias claras en la presentación clínica y temporal entre las formas aguda y crónica. Este estudio resalta la importancia de un manejo interdisciplinario para identificar, tratar y prevenir complicaciones dermatológicas en pacientes post trasplantados, especialmente en el contexto de trasplantes haploidénticos y regímenes de acondicionamiento modernos.

## Capítulo II. Marco teórico

### 1. Marco teórico

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es un fenómeno inmunológico adverso que se observa después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.<sup>1</sup> Rara vez se observa después de una transfusión de hemoderivados, trasplantes de órganos sólidos o trasplante autólogo de células hematopoyéticas.<sup>2-4</sup>

La EICH verse como una manifestación exagerada e indeseable de la inflamación normal, en la que los linfocitos del donante interactúan con antígenos extraños en un contexto que promueve la inflamación.<sup>5</sup>

La incidencia de la EICH es tan alta como del 40% al 60% de los pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>6,7</sup> En esta enfermedad potencialmente letal, la mortalidad puede acercarse al 15%.<sup>6</sup>

La EICH es una enfermedad compleja con presentaciones agudas y crónicas, compromiso multiorgánico, manejo multiespecializado y muchas opciones terapéuticas. La enfermedad de injerto contra huésped cutánea, la presentación más temprana y común, puede presagiar un peor pronóstico en algunos pacientes.<sup>8</sup> Los dermatólogos juegan un papel integral en el diagnóstico y manejo de la EICH.<sup>9</sup> Más comúnmente, se puede recurrir a la dermatología para ayudar

a diagnosticar y manejar la EICH en pacientes oncológicos con antecedentes de otros trastornos linfoproliferativos.

### **Enfermedad de injerto contra huesped agudo**

En la EICH aguda (EICHa), ocurren 3 procesos que conducen a esta enfermedad.<sup>5</sup> En primer lugar, la quimioterapia y la radioterapia durante la fase de acondicionamiento antes de la infusión del injerto desencadenan el daño tisular y la posterior liberación de numerosos exógenos (como lipopolisacáridos) y endógenos (como factor de necrosis tumoral alfa) activadores moleculares de la respuesta inmunitaria.<sup>10</sup> Este proceso conduce a una mayor expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y moléculas de adhesión, lo que da como resultado un mayor reconocimiento de los aloantígenos del huésped por parte de las células T del donante.<sup>11</sup>

En el siguiente paso, las células T del donante interactúan con las células presentadoras de antígeno del huésped en la fase temprana posterior al trasplante hematopoyético (y las células presentadoras de antígeno del donante más tarde), lo que proporciona señales coestimuladoras que conducen a la activación y expansión de las células T del donante en T colaboradoras o helper (Th) 1, T citotóxico (Tc) y los subtipos Th17/Tc17.<sup>12,13</sup>

En el paso final, las células T efectoras citotóxicas alcanzan los órganos diana (como la piel) a través de atrayentes moleculares e interacciones con los receptores, causando daño tisular. Además, los fagocitos mononucleares son

activados por los lipopolisacáridos liberados durante el primer paso (daño tisular), lo que genera un circuito de retroalimentación que amplifica la respuesta de la EICHa.<sup>11,14</sup>

### **Enfermedad de injerto contra huesped crónico**

La fisiopatología de la EICH crónico (EICHc) se puede describir en 3 fases. En la fase 1, la lesión tisular por lesión citotóxica, infecciones y EICHa activa las células inmunitarias innatas, así como las células no hematopoyéticas, como las células endoteliales y los fibroblastos.<sup>15</sup> Los mediadores inflamatorios, incluidos los patrones moleculares asociados al daño, como la interleucina (IL)-33 y los patrones moleculares asociados, como los lipopolisacáridos, se liberan a la circulación y al espacio extracelular.<sup>15</sup>

Las células Th17 también están implicadas porque un bloqueo de IL-12 que suprime las células Th17 reduce las manifestaciones de EICHc en la piel, el hígado y las glándulas salivales.<sup>15</sup> La superfamilia IL-1 es liberada en respuesta al daño tisular asociado con EICHa y su receptor aumenta en la sangre de pacientes con EICHc.<sup>15</sup>

La fase 2 se caracteriza por una hiperreactividad del sistema inmunitario adaptativo y la reducción de los reguladores de las células inmunitarias (15). Hay una respuesta inmunitaria al huésped extraño proteínas del MHC, lo que resulta en una regulación positiva de las células Th1, Th2 y Th17 con una reducción en las células inmunitarias reguladoras como r células T reguladoras (Treg).<sup>15</sup>

La fase 3 implica la reparación anormal de tejidos promovida por macrófagos activados que producen factor de transformación- $\beta$  y factor de crecimiento derivado de plaquetas que conducen a la activación de fibroblastos. Los fibroblastos activados producen colágeno de la matriz extracelular y biglicano, que se entrecruzan colágeno, lo que contribuye a la rigidez del tejido. Este proceso se ve reforzado por las células Th17 que aumentaron durante la fase 2. Debido a la profunda inmunosupresión en la EICHc, las infecciones recurrentes son un factor clave que contribuye a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con EICHc.<sup>15</sup>

### **Órganos afectados y afección dermatológica**

La EICH es un trastorno multisistémico que puede afectar a varios órganos, incluidos los pulmones, el sistema hepatobiliar, el sistema musculoesquelético, el tracto gastrointestinal y la piel. Las manifestaciones de órganos internos generalmente son manejadas por los respectivos especialistas.<sup>16-19</sup> Las manifestaciones cutáneas son la presentación más común (y más temprana).<sup>7</sup>

El EICHa comúnmente ocurre en el período posterior al trasplante temprano. Las definiciones anteriores de EICHa requerían el inicio de los síntomas dentro de los 100 días posteriores al trasplante, sin embargo, los criterios de consenso actuales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH,) usan hallazgos clínicos para diferenciar entre EICHa y EICHc en lugar de un límite de 100 días.<sup>17-19</sup>

Localización	Manifestaciones clínicas	Severidad
Piel	Erupción maculopapular, eritema folicular, epidermólisis, prurito	<p><b>Etapa 1:</b> erupción maculopapular en &lt;25% del área corporal</p> <p><b>Etapa 2:</b> erupción maculopapular en 25% a 50% del área corporal</p> <p><b>Etapa 3:</b> eritrodermia generalizada</p> <p><b>Etapa 4:</b> eritrodermia generalizada con formación de ampollas, a menudo con descamación</p>
Cavidad oral	Eritema, erosiones, úlceras, lesiones liquenoides, xerostomía y dolor	NA

En 2014, el informe del NIH Working Group para el diagnóstico y la estadificación de la EICHc estableció los criterios para el diagnóstico por diversos síntomas clínicos, incluidos los cutáneos. Los hallazgos clínicos son suficientes para hacer el diagnóstico. Los hallazgos distintivos se pueden observar en EICHc, pero no

son diagnósticos. Los otros hallazgos pueden ser parte de la presentación de EICHc si el diagnóstico se confirma con otros hallazgos. Los hallazgos comunes pueden ser observados tanto en EICHa como EICHc.<sup>17</sup>

Localización afectada	Hallazgos clínicos	Hallazgos distintivos	Otros hallazgos	Hallazgos comunes
Piel	Poiquilodermia  Cambios en la piel similares al liquen plano esclerosis de la piel  Cambios en la piel similares a la esclerosis del liquen	Despigmentación  Lesiones papuloescamosas	Hipohidrosis  Ictiosis  Queratosis pilar  Hipopigmentación  Hiperpigmentación	Eritema  Erupción maculopapular  Prurito
Uñas	-	Distrofia  Surcos longitudinales,	Cambios en la textura del cabello	

		rajaduras o uñas quebradizas Onicólisis Pterigión unguis Pérdida de uñas	Adelgazamiento irregular del cabello del cuero cabelludo Encanecimiento prematuro	
Cuero cabelludo y pelo	-	Alopecia cicatricial o no cicatricial de nueva aparición Pérdida de vello corporal Escalada		
Boca	Cambios similares al liquen plano	Xerostomía Mucocelos Atrofia mucosa Úlceras Pseudomembranas		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
Genitales	Rasgos parecidos al liquen plano Características similares a	Erosiones Fisuras Úlceras		

	la esclerosis del liquen			
Mujeres	Cicatrización vaginal o aglutinación del clítoris/labial			
Hombres	Fimosis o cicatrización o estenosis uretral/meatus			

## Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de EICHa se realiza por las manifestaciones clínicas que se desarrollan en pacientes que se han sometido a trasplante alogénico hematopoyético. Clásicamente, los pacientes presentan una erupción maculopapular, calambres abdominales con diarrea y aumento del nivel de bilirrubina sérica generalmente dentro de los primeros 100 días.<sup>18</sup> La confirmación histológica con una biopsia de piel o del tracto gastrointestinal puede ayudar a respaldar el diagnóstico de EICHa y descartar otras causas posibles, que incluyen erupciones por drogas e infecciones. Los criterios de consenso del NIH clasifican 2 categorías de EICHa que ocurren sin diagnóstico o características distintivas de EICHc:<sup>17</sup>

- EICHa clásico, que involucra características clínicas de EICHa que ocurren dentro de los 100 días posteriores al trasplante
- EICHa persistente, recurrente y de inicio tardío, que involucra características clínicas de EICHa después de 100 días. <sup>17</sup>

El síndrome de superposición tiene características tanto de EICHa como de EICHc (17). El diagnóstico de EICHc requiere la presencia de al menos 1 manifestación diagnóstica o 1 característica distintiva confirmada por biopsia, pruebas de laboratorio o radiología en el mismo órgano o en uno separado. <sup>13-16</sup>

En la EICH, la biopsia puede ser fundamental para diferenciar esta afección de la erupción por fármacos u otras causas.<sup>20</sup> En la EICHa, los cambios histológicos incluyen degeneración vacuolar focal/difusa de las células basales, espongirosis, hendiduras subepidérmicas, infiltrado perivascular mononuclear por grupo de diferenciación (CD) 4 y linfocitos T CD8, e incluso la pérdida completa de la epidermis en casos graves.<sup>18-21</sup> El daño epidérmico puede ocurrir en las puntas de las crestas de las redes y los folículos pilosos.<sup>22</sup> Los hallazgos en la EICHc pueden incluir lesiones liquenoides con acantosis e hipergranulosis en forma de cuña similar a liquen escleroso idiopático. La hiperparaqueratosis y la esclerosis dérmica también pueden ser evidentes.<sup>23</sup>

La clasificación de EICHa se basa en el grado de compromiso de la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Existen 2 sistemas de calificación: el grado de Glucksberg (I-IV) y el sistema de calificación del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (A-D).<sup>24-25</sup>

- Grado I (A) Erupción maculopapular <25% del cuerpo sin compromiso hepático o gastrointestinal
- Grado 2 (B) Erupción maculopapular en 25 a 50% del cuerpo, diarrea de 500 a 1500 ml/día y bilirrubina de 2 a 6 mg/100 ml
- Grado 3 (C) Eritrodermia generalizada, diarrea de 1500 a 2000 ml/día y bilirrubina de 6.1 a 15.0 mg/dl
- Grado 4 (D) Eritrodermia generalizada con formación de ampollas, diarrea >2000 ml/día o dolor o íleo, bilirrubina >15 mg/dL

La clasificación de EICHc se basa en los criterios de consenso del NIH y se basa en la cantidad de órganos o sitios involucrados y la gravedad dentro del órgano afectado. <sup>26</sup>

- Leve: 2 o menos órganos/sitios sin deterioro funcional
- Moderado: 3 o más órganos/sitios sin deterioro funcional clínicamente significativo o al menos 1 órgano/sitios con deterioro clínicamente funcional sin discapacidad importante
- Grave: gran discapacidad

## **2. Planteamiento del problema**

El trasplante alogénico de células hematopoyética se plantea como un tratamiento importante que permite asociarse con mejores desenlaces clínicos y supervivencia en pacientes con enfermedades hematológicas, hemato-oncológicas, inmunodeficiencias primarias, etc. Sin embargo, un problema importante es la comorbilidad asociada a sus complicaciones, como sucede con la EICH.

Los estudios que realizan una descripción específica de las manifestaciones cutáneas más frecuentes en esta población son escasos y no existen en nuestro medio. Además, resulta importante la investigación de este campo en nuestro medio, debido a que se trata de un tratamiento ampliamente realizado en nuestro Hospital, y aunque las complicaciones dermatológicas del EICH son frecuentes, no se reportan de manera estandarizada o no se buscan de manera intencionada ciertas condiciones en específico, sobre todo cuando el manejo que se ofrece al paciente no resulta de ser multidisciplinario.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuáles son las manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México?

### **3. Justificación**

La EICH es la principal complicación del TCPH. Las manifestaciones cutáneas son la presentación más común (y más temprana). Como tal, la comprensión de las presentaciones cutáneas agudas y crónicas puede ayudar al diagnóstico y evaluar la respuesta clínica al tratamiento.<sup>7</sup>

Debido a que en nuestro hospital hay una tasa importante de trasplantes en pacientes hemato-oncológicos, mediante el presente estudio buscamos describir las principales manifestaciones dermatológicas que desarrollen los pacientes con EICH cutáneo mediante un estudio retrospectivo en nuestra población. De esta forma, podremos identificar posibles factores involucrados en su desarrollo y así crear estrategias de detección temprana y atención oportuna para brindar mayor calidad de vida a nuestros pacientes.

## Capítulo III. Hipótesis

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

## **Capítulo IV. Objetivos**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características demográficas de los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.
2. Describir de manera clínica e histopatológica los casos de EICH
3. Determinar cuál es la enfermedad base más frecuente de los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas previo a que desarrollaron EICH en un hospital del noreste de México.
4. Determinar las terapias de acondicionamiento que presentan con mayor frecuencia los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.
5. Determinar si existe una relación entre la profilaxis que se emplea para EICH y el desarrollo de la patología.

6. Determinar la presentación de prurito como síntoma primario en los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan EICH cutáneo.
7. Categorizar el EICH que desarrollan los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.
8. Determinar el tratamiento de EICH empleado en la población en estudio y su respuesta.
9. Determinar la mortalidad de la EICH según la presentación clínica.

## **Capítulo V. Material y métodos**

### **Duración y lugar donde se realizará el estudio**

Servicio de Hematología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Facultad de Medicina, UANL, durante el periodo entre 2011 a 2022.

### **Diseño del estudio**

El presente estudio fue observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

### **Población de estudio**

Población objetivo: pacientes con diagnóstico de Enfermedad Injerto contra huésped.

Población elegible: pacientes que sean trasplantados con células progenitoras hematopoyéticas en el servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y hayan desarrollado enfermedad injerto contra huésped.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas
- Sexo indistinto
- Edad: menores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado EICH agudo y/o crónico mucocutáneo
- Pacientes con reporte de biopsias de la lesión
- Atención en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
- Que el paciente consienta a participar en el estudio (proceso de consentimiento informado escrito)

#### **Criterios de exclusión**

- EICH no clasificado
- Diagnóstico histopatológico de enfermedad diferente a EICH mucocutáneo.

#### **Criterios de eliminación**

- Traslado para atención en otro centro
- Que el paciente retire el consentimiento para participar en el estudio

### **Tamaño de la muestra y tipo de muestreo**

Para el presente estudio, se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionando a todos los pacientes pediátricos post-trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas atendidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el período entre 2011 a 2022 que cumplan con los criterios de inclusión.

Este enfoque fue adecuado dado el tamaño limitado y específico de la población objetivo, lo que permite una evaluación exhaustiva de los casos disponibles de EICH. Aunque el muestreo por conveniencia puede introducir sesgo de selección, se mitigó este riesgo mediante la inclusión de todos los casos elegibles y la comparación de los resultados con estudios previos en poblaciones similares.

Esta estrategia maximiza la representatividad dentro de las limitaciones del entorno clínico y garantiza la viabilidad del estudio.

## **Descripción general del estudio**

Se incluyeron pacientes que cumplan los criterios de selección. El proceso de obtención del consentimiento informado se describe más adelante.

Se documentaron las características sociodemográficas al diagnóstico, tipo de enfermedad de base, fecha del trasplante, tipo de trasplante, terapia de acondicionamiento para el trasplante recibida, profilaxis post trasplante recibida, tiempo al inicio del EICH (fechas de inicio), documentar si fue agudo, crónico u ambas (sobreposición). Se documentaron los síntomas mucocutáneos que presentaron los pacientes, si se realizaron biopsias de piel a pacientes de recién diagnóstico, el tipo de tratamiento de EICH que recibieron los pacientes y la respuesta alcanzada, y si los pacientes fallecieron posteriormente, así como la fecha de fallecimiento o última visita. Se reportaron la frecuencia de hallazgos histopatológicos de las biopsias de los pacientes.

## Descripción de las variables

Variable	Tipo	Medición	Descripción
Edad	Cuantitativa	Años	Años transcurridos al diagnóstico de EICH
Sexo	Cualitativa	M/F	Masculino o Femenino
Tipo de enfermedad de base	Cualitativo	Diagnóstico	Diagnóstico del paciente
Fecha del trasplante	Cualitativo	Día/Mes/Año	Fecha del calendario en la que se efectuó el trasplante
Tipo de trasplante	Cualitativo dicotómico	Autólogo/Alogénico o	Tipo de trasplante recibido
Terapia de acondicionamiento para el trasplante	Cualitativo		
Profilaxis post	Cualitativo		

trasplante			
Fecha del inicio de la IECH	Cualitativo	Día/Mes/Año	Fecha del calendario en la que se detectó la IECH por primera vez
Tipo de IECH	Cualitativo	Agudo, crónico, mixto según lo descrito en la historia clínica	Clasificación del IECH de acuerdo a al tiempo de aparición y a los síntomas
Síntomas mucocutáneos	Cualitativo	Determinación de la presencia de cada síntomas de acuerdo a su historia clínica	Presencia de síntomas como erupciones cutáneas, ampollas, úlceras, mucositis oral, mucositis gastrointestinal, conjuntivitis, otros.

## **Análisis Estadístico**

En la estadística descriptiva se midieron frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media o mediana y desviación estándar o rangos).

Se compararon los grupos por medio de pruebas de chi cuadrada de Pearson en el estudio para las variables categóricas. Se consideró un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS IBM Corp. Versión 25 (Armonk, NY: IBM Corp).

## **Aspectos éticos y mecanismos de confidencialidad de los datos**

Los datos del sujeto en investigación fueron resguardados por medio de las iniciales del paciente y un folio individual asignado a cada uno de ellos. Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y enmendada en 1989, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. El diseño del estudio fue sin riesgo porque no se realizarán intervenciones en el paciente, sino que solamente se recabarán datos del expediente clínico. La información recabada cumplió con la finalidad de obtención de la información para este trabajo.

## **Proceso de obtención del consentimiento informado**

La valoración de EICH es una evaluación médica obligada por los médicos tratantes, que se considera parte del seguimiento, y tiene implicaciones para el manejo del paciente de forma rutinaria. De otro modo, la obtención de la información de este estudio no se salió del manejo rutinario que reciben los pacientes, pero se busca una estandarización en la documentación de la información en el expediente. El procedimiento de consentimiento informado se realizó de manera escrita con todos los participantes en donde se explicará el objetivo del estudio, los beneficios y riesgo de participar en el mismo y se aclaró que la decisión del potencial sujeto sobre su participación no influirá en la

atención brindada de manera rutinaria en el hospital. Se le explicó al paciente que se realizará una valoración más detallada de su condición, con la finalidad de entender mejor la enfermedad, obtención de información epidemiológica y darle un seguimiento. El resto de la información observacional se documentará del expediente. No se le pidió al paciente llenar información, ya que se tratan de datos que se obtienen de una observación clínica del paciente. La finalidad del estudio prospectivo en este trabajo fue de poder tener una mejor fiabilidad y estandarización de los datos que se recolectan, que tienden a ser ambiguos o incompletos a través de información pasada. Se le explicó al paciente que no tiene ningún riesgo para sí mismo su participación en el estudio y que los beneficios son personales, al documentar mejor su enfermedad y llevar a cabo tratamientos dirigidos o reportes de antecedentes en caso de ser necesario, y para la sociedad, para conocer mejor la enfermedad. El tiempo de recolección de información basal fue el mismo que se toma en cualquier consulta de rutina. La información sociodemográfica se pudo obtener del expediente o se puede actualizar en caso de que haya cambios en el momento actual de la obtención de la información en la consulta.

## **Financiamiento**

El financiamiento del presente estudio fue realizado con recursos propios del servicio de Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de manera que no se solicitaron recursos de instituciones o empresas externas.

## **Factibilidad**

El presente estudio fue factible, debido a que el Hospital cuenta con los pacientes con las características a investigar. La experiencia y los antecedentes del grupo de investigadores técnicamente hicieron factible el desarrollo del proyecto.

## **Recursos humanos**

El Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuenta con el personal capacitado para la recolección, la organización y análisis estadístico de los datos.

## Capítulo VI. Resultados

Se incluyeron un total de 49 pacientes en el estudio, de los cuales 35 (71.4%) fueron varones y 14 (28.6%) mujeres. La mayoría de los pacientes correspondían al grupo etario de 11 a 15 años (40.8%).

Las principales enfermedades de base de los pacientes fueron leucemia linfoblástica aguda de células B (59.2%), seguido de leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras (12.2%), leucemia mieloblástica aguda (12.2%) y anemia aplásica (10.2%).

Del total de los pacientes, 42 (85.7%) desarrollaron EICH agudo y 25 (51%) EICH crónico. Además, del total de los pacientes, 18 (36.7%) presentaron tanto EICH agudo como EICH crónico.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron EICH agudo, crónico y ambos y las características demográficas de los pacientes. (**Tabla 1**)

**Tabla 1.** Características demográficas de 49 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron Enfermedad Injerto contra Huésped.

	Global	EICH agudo	EICH crónico	Ambos	P
<b>Sexo</b>					0.995
Masculino	35 (71.4%)	17 (70.8%)	5 (71.4%)	13 (72.2%)	
Femenino	14 (28.6%)	7 (29.2%)	2 (28.6%)	5 (27.8%)	
<b>Grupo etario</b>					0.702
1 a 5 años	12 (24.5%)	4 (16.7%)	2 (28.6%)	6 (33.3%)	
6 a 10 años	13 (26.5%)	7 (29.2%)	1 (14.3%)	5 (27.8%)	
11 a 15 años	20 (40.8%)	11 (45.8%)	4 (57.1%)	5 (27.8%)	
16 a 18 años	4 (8.2%)	2 (8.3%)	-	2 (11.1%)	
<b>Enfermedad de base</b>	-				0.676
Leucemia linfoblástica aguda precursor B	6 (12.2%)	4 (16.7%)	-	2 (11.1%)	
Leucemia linfoblástica aguda células B	29 (59.2%)	13 (54.2%)	6 (85.7%)	10 (55.6%)	
Leucemia mieloblástica aguda	6 (12.2%)	4 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (5.6%)	
Anemia aplásica	5 (10.2%)	3 (12.5%)	-	2 (11.1%)	
Leucemia granulocítica crónica	1 (2%)	-	-	1 (5.6%)	
Linfoma	1 (2%)	-	-	1 (5.6%)	
Anemia de Fanconi	1 (2%)	-	-	1 (5.6%)	

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped.

La mayoría de los pacientes recibieron un trasplante haploidéntico (85.7%). El regimen de acondicionamiento más empleado fue ciclofosfamida-fludarabina-melfalán (22.6%), seguido de ciclofosfamida-fludarabina-busulfán (16.3%) y ciclofosfamida-fludarabina-melfalán con radioterapia (14.3%) (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Regimenes de acondicionamiento para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de 49 pacientes que desarrollaron Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).

<b>Régimen de acondicionamiento</b>	
CFM	11 (22.4%)
CFB	8 (16.3%)
CFM-RT	7 (14.3%)
CF-ATG	6 (12.2%)
C	5 (10.2%)
CF-RT	3 (6.1%)
FB	2 (4.1%)
FM	2 (4.1%)
CF	1 (2%)
CM-ATG	1 (2%)
FR	1 (2%)
ERF	1 (2%)
CF-Bud	1 (2%)

**EICH**, Enfermedad de injerto contra huésped; **CFM**, ciclofosfamida-fludarabina-melfalán; **CFB**, ciclofosfamida-fludarabina-busulfán; **CFM-RT**, ciclofosfamida-fludarabina-melfalán con radioterapia; **CF-ATG**, ciclofosfamida-fludarabina con globulina antitumoral; **C**, ciclofosfamida; **CF-RT** ciclofosfamida-fludarabina con radioterapia; **FB**, fludarabina-busulfán; **FM**, fludarabina-melfalán, **CF**, ciclofosfamida-fludarabina; **CM-ATG**, ciclofosfamida-melfalán con globulina antitumoral; **FR**, fludarabina-rituximab; **ERF**, epirrubicina-rituximab-fludarabina; **CF-Bud**, ciclofosfamida-fludarabina con budesonida.

Todos los pacientes recibieron profilaxis de EICH, siendo el esquema más empleado el de ciclofosfamida- micofenolato de mofetilo -tacrolimus (44.9%).

Se trataron los pacientes con corticoesteroide oral (71.4%), mientras que 25 (51%) recibieron corticoesteroide tópico y 17 (34.7%) recibieron TKI. Se ofreció fototerapia UV a 4 (8.2%) pacientes.

Del total, 7 (14.3%) pacientes fueron biopsiados y la mortalidad general fue de 6 (12.2%) casos.

No se encontraron diferencias significativas en estas variables entre pacientes que desarrollaron EICH agudo, crónico y ambos, aunque hubo una tendencia de mayor proporción de antecedente de trasplante alogénico en pacientes con EICH crónico aislado (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Comparación de tipo de trasplante, manejo clínico y mortalidad de 49 post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de acuerdo con el tipo de EICH que desarrollaron.

	Global	EICH agudo	EICH crónico	Ambos	P
<b>Tipo de trasplante</b>					0.054
Alogénico	7 (14.3%)	3 (12.5%)	3 (42.9%)	1 (5.6%)	
Haploidéntico	42 (85.7%)	21 (87.5%)	4 (57.1%)	17 (94.4%)	
<b>Profilaxis de EICH</b>					0.284
CyPT+ MMF +Tacrolimus	22 (44.9%)	11 (45.8%)	2 (28.6%)	9 (50%)	
Tacrolimus + MMF	11 (22.4%)	5 (20.8%)	1 (14.3%)	5 (27.8%)	
CyPT	4 (8.2%)	3 (12.5%)	-	1 (5.6%)	
MTX	3 (6.1%)	1 (4.2%)	2 (28.6%)	-	
<b>Tratamiento para EICH</b>					
CE tópico	25 (51%)	15 (62.5%)	3 (42.9%)	7 (38.9%)	0.285
CE oral	35 (71.4%)	14 (58.3%)	6 (85.7%)	15 (83.3%)	0.138
TKI	17 (34.7%)	10 (41.7%)	2 (28.6%)	5 (27.8%)	0.603
Fototerapia UV	4 (8.2%)	2 (8.3%)	-	2 (11.1%)	0.660
<b>Biopsia</b>	7 (14.3%)	4 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (11.1%)	0.878
<b>Mortalidad</b>	6 (12.2%)	4 (16.7%)	-	2 (11.1%)	0.488

**EICH**, Enfermedad de injerto contra huésped; **CyPT**, Ciclosporina post trasplante; **MMF**, Micofenolato de mofetilo; **MTX**, Metrotexato; **CE**, Corticoesteroide; **TKI**, Inhibidores de la tirosina quinasa; **UV**, Ultravioleta.

De los pacientes que desarrollaron EICH agudo, la mayoría lo desarrolló entre los 1-50 días del periodo post trasplante (83.3%). La severidad fue etapa 1-2 en la mayoría de los casos (73.8%), es decir, menor al 50% del área de superficie corporal total. La topografía más frecuente de EICH agudo fue extremidades superiores (45.2%), tronco (40.5%) y cara (23.8%) (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Presentación clínica de 42 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH agudo.

<b>Días de inicio de EICH agudo (n=42)</b>	
1 a 50 días	35 (83.3%)
51 a 100 días	7 (14.3%)
<b>Severidad del EICH agudo</b>	
Etapa 1: <25% del área corporal	15 (35.7%)
Etapa 2: 25% a 50% del área corporal	16 (38.1%)
Etapa 3: eritrodermia generalizada	10 (23.8%)
Etapa 4: eritrodermia generalizada + ampollas	1 (2.4%)
<b>Topografía de EICH agudo (n=42)</b>	
Extremidades superiores	19 (45.2%)
Tronco	17 (40.5%)
Cara	10 (23.8%)
Extremidades inferiores	9 (21.4%)
Palmas	8 (19%)
Boca	8 (19%)
Generalizado	7 (16.7%)
Plantas	5 (11.9%)

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped.

De los pacientes que desarrollaron EICH crónico, la mayoría lo desarrolló entre los 101-150 días del periodo post trasplante (56%). La severidad fue limitada en la mayoría de los casos (64%). La topografía más frecuente de EICH crónico fue boca (60%) y uñas (40%) (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Presentación clínica de 25 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH crónico.

<b>Días de inicio de EICH crónico (n=25)</b>	
1 a 50 días	1 (4%)
51 a 100 días	-
101 a 150 días	14 (56%)
151 a 200 días	3 (12%)
201 a 250 días	3 (12%)
>250 días	4 (16%)
<b>Severidad del EICH crónico</b>	
Limitada	16 (64%)
Extensa	9 (36%)
<b>Topografía de EICH crónico (n=25)</b>	
Boca	15 (60%)
Uñas	10 (40%)
Cara	7 (28%)
Tronco	7 (28%)
Extremidades superiores	7 (28%)
Generalizado	5 (20%)
Cuero cabelludo	3 (12%)
Extremidades inferiores	2 (8%)
Genitales	1 (4%)

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped.

De los pacientes que desarrollaron EICH agudo, las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron erupción maculopapular (81%), seguido de prurito (28.6%) y eritema (23.8%) (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Manifestaciones cutáneas de 42 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH agudo.

<b>Manifestaciones cutáneas</b>	<b>EICH agudo</b>
Erupción maculopapular	34 (81%)
Prurito	12 (28.6%)
Eritema	10 (23.8%)
Epidermólisis	1 (2.4%)
Erosiones	-
Mucositiis	-
Gingivitis	-

**EICH:** Enfermedad de injerto contra huésped.

Por su parte, de los pacientes que desarrollaron EICH crónico, las manifestaciones más frecuentes fueron úlceras orales (48%), hiperpigmentación (40%), prurito (36%), distrofia (24%), lesiones liquenoides (20%) y onicolisis (20%) (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Manifestaciones cutáneas 25 pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollaron EICH crónico.

<b>Manifestaciones cutáneas</b>	<b>EICH crónico</b>
Úlceras orales	12 (48%)
Hiperpigmentación	10 (40%)
Prurito	9 (36%)
Distrofia	6 (24%)
Lesiones liquenoides	5 (20%)
Onicolisis	5 (20%)
Cambios en la textura del cabello	4 (16%)
Xerostomía	3 (12%)
Atrofia	2 (8%)
Esclerosis	2 (8%)
Morfeo	1 (4%)
Queratosis pilaris	1 (4%)
Alopecia	1 (4%)
Fimosis	1 (4%)
Erosiones	-
Poiquilodermia	-
Hipopigmentación	-
Ictiosis	-
Pérdida de vello	-
Surcos longitudinales	-
Mucositis	-
Mucocele	-
Cicatrización vaginal, clítoris o labios	-
Estenosis uretral	-

**EICH**, Enfermedad de injerto contra huésped

## Capítulo VII. Discusión

Este trabajo aporta una visión integral de las manifestaciones dermatológicas en pacientes con enfermedad injerto contra huésped (EICH) post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Los hallazgos destacan la alta prevalencia de EICH agudo (85.7%) y crónico (51%) entre los 49 pacientes incluidos, lo que resalta la relevancia de esta complicación como un problema clínico significativo en este contexto.

Se encontró una predominancia de pacientes del grupo etario de 11 a 15 años (40.8%). La distribución de las enfermedades subyacentes, liderada por la leucemia linfoblástica aguda de células B (59.2%), está en concordancia con estudios previos que señalan a las leucemias como la indicación principal para el TCPH en niños y adolescentes (27).

Las complicaciones agudas, como la enfermedad veno-oclusiva hepática, las infecciones, y principalmente, lo que compete en este trabajo, la EICH en sus formas aguda y crónica, siguen siendo barreras importantes para el éxito del trasplante alogénico y haploidéntico. El avance en este tipo de trasplante depende de diversos factores, como la prevención y manejo adecuados de sus complicaciones, mejoras en los tratamientos convencionales para las enfermedades que actualmente se manejan con TCPH, la ampliación de la disponibilidad de donantes, el control selectivo de la EICH, el desarrollo de regímenes preparatorios más efectivos para erradicar células neoplásicas, la

caracterización de nuevas generaciones de factores de crecimiento hematopoyético y citocinas, así como el perfeccionamiento de técnicas para la manipulación ex vivo de células madre (28).

El desarrollo de EICH agudo en el 83.3% de los casos dentro de los primeros 50 días post trasplante, con una severidad mayoritariamente leve (etapa 1-2), sugiere que la detección temprana y el manejo oportuno podrían estar desempeñando un papel crucial en el control de la enfermedad. Por otro lado, la incidencia de EICH crónico, que alcanzó el 51% con una predominancia en el periodo de 101-150 días post trasplante, señala un patrón temporal típico. La severidad limitada del EICH crónico en la mayoría de los casos (64%) coincide con estudios previos que reportan que las formas menos severas suelen ser más comunes, aunque no por ello menos relevantes desde el punto de vista clínico y funcional. Además de ello, la piel tiende a ser el órgano más afectado en pacientes que desarrollan EICH (29).

La distribución topográfica de las lesiones cutáneas resalta diferencias importantes entre el EICH agudo y crónico. En el primero, las extremidades superiores, el tronco y la cara fueron las localizaciones más afectadas, mientras que en el EICH crónico predominó la afectación de la boca y las uñas.

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, la erupción maculopapular fue predominante en el EICH agudo (81%), consistente con los criterios diagnósticos establecidos para esta fase. Por otro lado, el EICH crónico presentó una mayor

heterogeneidad en las manifestaciones, destacando úlceras, hiperpigmentación y prurito. Estas diferencias en las características clínicas reflejan las distintas bases fisiopatológicas de ambas formas de EICH y deben ser consideradas al momento de la evaluación y manejo de los pacientes.

De acuerdo con un estudio de la topografía de las lesiones de EICH documentado por el Consorcio de EICH crónico realizado por Gandelman et al, el 54% de los 339 pacientes presentó afectación cutánea, con un patrón notablemente simétrico en el 92% de los casos cuando las extremidades estuvieron involucradas. Las manifestaciones más comunes fueron el eritema (85% de los pacientes con afectación cutánea) y la esclerosis (29%), siendo esta última más frecuente de lo previamente reportado en otros estudios. Además, el eritema mostró una distribución difusa en más de la mitad de los pacientes afectados. Por el contrario, en nuestro estudio de 49 pacientes, las manifestaciones cutáneas de la EICH crónico presentaron un patrón diferente. Aunque no se reportó esclerosis cutánea como hallazgo predominante, las manifestaciones más comunes incluyeron úlceras (48%), hiperpigmentación (40%), prurito (36%), distrofia (24%) y lesiones liquenoides (20%). Esto sugiere que la expresión clínica de la EICH crónico puede variar significativamente entre diferentes poblaciones y estudios, probablemente influenciada por factores como los métodos de diagnóstico, la etapa de la enfermedad y las características demográficas. Además, de acuerdo con el trabajo, se destaca que la esclerosis superficial y profunda fue más prevalente en las extremidades superiores e inferiores, pero rara en la cabeza, cuello y cuero cabelludo. En nuestro estudio, sin embargo, no se documentaron

casos de esclerosis profunda o superficial, y la localización más común de la EICH crónico fue la boca (60%) y las uñas (40%), lo cual representa un patrón único en comparación con los resultados de Gandelman et al. Además, los autores documentaron que más de la mitad de los casos de eritema presentaron afectación difusa, en nuestra cohorte, el eritema fue una manifestación más común en la EICH aguda (23.8%) que en la crónica. Esto refuerza la idea de que la topografía y severidad de las manifestaciones cutáneas pueden diferir notablemente entre la EICH aguda y crónica (30).

El estudio realizado por Dambricourt et al muestra una perspectiva interesante sobre las erupciones cutáneas en pacientes sometidos a trasplante alogénico. En su cohorte, 45.4% de los pacientes desarrollaron erupciones cutáneas durante el primer año post-trasplante. De estos, el 78.7% correspondió a EICH agudo, mientras que solo el 4.5% fue atribuida a la enfermedad crónica. En nuestro trabajo, no se documentaron casos de esclerosis cutánea, siendo las manifestaciones más comunes úlceras (48%), hiperpigmentación (40%) y prurito (36%) (31). De manera atípica, Cortejo et al reportaron seis casos de pacientes que presentaron casos inusuales de EICH confirmada por biopsia, incluyendo hiperqueratosis folicular, lengua blanca de aspecto grueso, EICH similar a pitiriasis rosada inversa y EICH similar a eccema craquelado (32).

En el análisis de Kim et al realizado específicamente en pacientes trasplantados de órgano sólido, observaron que el 87.8% de los pacientes trasplantados desarrollaron manifestaciones cutáneas de EICHm con una aparición promedio

a los 48.3 días postrasplante. En comparación, en nuestro estudio, el desarrollo de EICH aguda ocurrió mayoritariamente entre los 1-50 días postrasplante, con erupciones maculopapulares como el hallazgo más frecuente (81%). Este tipo de erupción coincide con las descripciones dermatológicas de Kim et al., aunque en su caso, la terminología específica fue menos detallada. Un aspecto destacado en Kim et al. fue la alta mortalidad (72.2%), relacionada principalmente con sepsis y falla multiorgánica, ocurriendo en promedio 50.9 días después del inicio de los síntomas dermatológicos. En nuestro estudio, la mortalidad general fue considerablemente menor (12.2%), lo que podría atribuirse a diferencias en la población, el manejo terapéutico o las características de los centros donde se realizaron los estudios. La baja frecuencia de prurito (4.9%) reportada en el estudio de Kim contrasta con nuestro hallazgo de prurito como una manifestación común en la EICH aguda (28.6%) y crónica (36%). Esto sugiere que el prurito puede ser un tipo de presentación clínica de EICH más relevante en mi población y contexto clínico (33).

El esquema de profilaxis más utilizado fue ciclofosfamida- micofenolato de mofetilo - tacrolimus (44.9%), lo cual es coherente con las estrategias actuales que buscan minimizar el riesgo de EICH. La alta frecuencia de uso de corticoesteroides orales (71.4%) para el manejo de las manifestaciones dermatológicas, junto con el empleo de corticoesteroides tópicos y terapias dirigidas como inhibidores de tirosina kinasa (34.7%) y fototerapia UV (8.2%), demuestra un enfoque multimodal en el tratamiento. Sin embargo, la baja proporción de pacientes sometidos a biopsias (14.3%) podría limitar la

confirmación diagnóstica en casos atípicos y sugiere la necesidad de optimizar este aspecto en la práctica clínica.

La mortalidad general del 12.2% refleja la gravedad potencial de esta complicación, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de EICH agudo, crónico y ambos. Sin embargo, se identificó una tendencia hacia una mayor proporción de antecedentes de trasplante alogénico en pacientes con EICH crónico aislado, lo que podría indicar un papel diferencial del tipo de injerto en la evolución de la enfermedad.

Nuestros resultados obtenidos son consistentes con reportes previos, aunque las diferencias en la severidad y las manifestaciones clínicas pueden estar influenciadas por factores específicos como la variabilidad en los regímenes de acondicionamiento, la profilaxis utilizada y las características propias de la población estudiada. Estudios similares han reportado tasas de EICH agudo de entre el 30% y el 80%, mientras que el EICH crónico puede presentarse en hasta el 50% de los pacientes post TCPH, cifras comparables a las obtenidas en este estudio. Sin embargo, es importante destacar la poca bibliografía acerca de la epidemiología de las manifestaciones clínicas de EICH en piel, particularmente en EICH agudo, lo cual podría deberse a que se trata de lesiones que no son tan vastas y que pueden limitarse una vez que fueron tratadas, a diferencia de las lesiones en EICH crónica, que tienden a presentar cambios más permanentes o difíciles de manejar.

Este estudio aporta información valiosa sobre la presentación y manejo de las manifestaciones dermatológicas en EICH, subrayando la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento personalizado. La identificación de patrones específicos en la distribución y severidad de las lesiones cutáneas, así como las estrategias terapéuticas más utilizadas, puede guiar futuras intervenciones destinadas a mejorar los resultados en estos pacientes. Por su parte, la comprensión detallada de las manifestaciones dermatológicas en EICH, tanto en su forma aguda como crónica, es fundamental para optimizar el manejo y mejorar la calidad de vida de los pacientes post TCPH. Este trabajo destaca la necesidad de continuar investigando en este campo para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas.

## **Capítulo VIII. Conclusión**

En este estudio, se evaluaron las manifestaciones dermatológicas de la EICH en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, encontrándose diferencias notables entre las formas aguda y crónica tanto en su presentación clínica como en su distribución temporal. Los resultados destacan la erupción maculopapular como el principal hallazgo en EICH agudo y las úlceras como el rasgo más característico en EICH crónico. Estos hallazgos son consistentes con la literatura y proporcionan evidencia adicional sobre la importancia de un diagnóstico temprano.

La alta frecuencia de EICH observada en esta cohorte resalta la necesidad de estrategias profilácticas eficaces, como los esquemas de inmunosupresión basados en tacrolimus, que demostraron ser ampliamente utilizados. No obstante, se identificaron áreas de oportunidad en el manejo terapéutico, particularmente en la implementación de tratamientos complementarios como la fototerapia UV.

En conclusión, este estudio reafirma la relevancia de un enfoque interdisciplinario y basado en evidencia para optimizar el manejo de EICH, minimizando sus complicaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes post trasplantados. La incorporación de estrategias innovadoras y el acceso a recursos avanzados serán esenciales para enfrentar los retos asociados a esta compleja condición médica.

## Capítulo IX. Referencias

1. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, et al. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood* 1986;68(3):770–3.
2. Molaro GL, De Angelis V. [Graft versus host disease after transfusion of blood and its products]. *Riv Emoter Immunoematol* 1984;31(2):107–23.
3. Fidler C, Klumpp T, Mangan K, et al. Spontaneous graft versus host disease occurring in a patient with multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Am J Hematol* 2012;87(2):219–21.
4. Murali AR, Chandra S, Stewart Z, et al. Graft versus host disease after liver transplantation in adults: a case series, review of literature, and an approach to management. *Transplantation* 2016;100(12): 2661–70.
5. Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft versus-host disease. *Semin Hematol* 2006;43(1): 3–10.
6. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296–307.
7. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(12):2459–64.
8. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990;75(4):1024–30.

9. Paralkar VR, Nasta SD, Morrissey K, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for primary cutaneous T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(7):940–5.
10. Zeiser R, Penack O, Holler E, et al. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(9):833–45.
11. Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus host disease. *Hematol Oncol* 2003;21(4):149–61.
12. Yu Y, Wang D, Liu C, et al. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORgammat in mice. *Blood* 2011;118(18):5011–20.
13. MacDonald KP, Shlomchik WD, Reddy P. Biology of graft-versus-host responses: recent insights. *Biol Blood Marrow Transpl* 2013;19(1 Suppl): S10–4.
14. Sung AD, Chao NJ. Acute graft-versus-host disease: are we close to bringing the bench to the bedside? Best practice & research. *Clin Haematol* 2013;26(3):285–92.
15. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med* 2017;377(26):2565–79.
16. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organspecific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012;158(1):62–78.
17. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, 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* 2015;21(3):389–401.e1.

18. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, et al. Cutaneous graft-versus host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(1):33–50.
19. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, et al. Oral graft versus-host disease. *Oral Dis* 2008;14(5):396–412.
20. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, et al. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):726–32.
21. Lerner KG, Kao GF, Storb R, et al. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc* 1974;6(4):367–71.
22. Villarreal CD, Alanis JC, Perez JC, et al. Cutaneous graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant - a review. *An Bras Dermatol* 2016; 91(3):336–43.
23. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, et al. NIH consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(4): 589–603.
24. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.
25. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR severity index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855–64.

26. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2005; 11(12):945–56.
27. Shah RM. Contemporary haploidentical stem cell transplant strategies in children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1518-1534.
28. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1558-1566.
29. MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):165-171.
30. Gandelman JS, Zic J, Dewan AK, et al. The Anatomic Distribution of Skin Involvement in Patients with Incident Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):279-286.
31. Dambricourt V, Bassompierre A, Le Calve C, Magro L, Beauvais D, Srour M, et al. High frequency of cutaneous eruptions within the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;2(3):456-64.
32. Cornejo CM, Kim EJ, Rosenbach M, Micheletti RG. Atypical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):690-695.

33. Kim GY, Schmelkin LA, Davis MDP, et al. Dermatologic manifestations of solid organ transplantation-associated graft-versus-host disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1097-1101.e1.

## Capítulo X. Anexos

### 1. Hoja de recolección de datos

Folio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años    Sexo: Hombre \_\_\_\_ Mujer \_\_\_\_

Patología de base: \_\_\_\_\_

Tipo de trasplante: Haploidéntico \_\_\_\_ Alogénico \_\_\_\_

Fecha del trasplante: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tipo de acondicionamiento: \_\_\_\_\_

Profilaxis: \_\_\_\_\_

#### **Tipo de EICH:**

Agudo \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Crónico \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sobreposición: **marcar ambos** Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tratamiento de EICH agudo: \_\_\_\_\_

Respuesta: \_\_\_\_\_

Tratamiento de EICH crónico: \_\_\_\_\_

Respuesta: \_\_\_\_\_

Fecha de última visita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Estado en la última visita: Vivo \_\_\_\_ Muerto \_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

## EICH AGUDO

Marcar la que aplique:

Localización	Manifestaciones clínicas	Severidad
Piel	Erupción maculopapular: _____ Eritema folicular: _____ Epidermólisis: _____ Prurito: _____	Etapa 1: erupción maculopapular en <25% del área corporal _____ Etapa 2: erupción maculopapular en 25% a 50% del área corporal _____ Etapa 3: eritrodermia generalizada _____ Etapa 4: eritrodermia generalizada con formación de ampollas, a menudo con descamación _____
Cavidad oral	Eritema: _____ Erosiones: _____ Úlceras: _____ Lesiones liquenoides: _____ Xerostomía: _____ Dolor: _____	

## EICH CRÓNICO

Marcar la que aplique:

Localización afectada	Hallazgos clínicos	Hallazgos distintivos	Otros hallazgos	Hallazgos comunes
Piel	<p>Poiquilodermia: _____</p> <p>Cambios en la piel similares al liquen plano: _____</p> <p>Esclerosis de la piel: _____</p> <p>Morfeo características: _____</p> <p>Cambios en la piel similares a la esclerosis del liquen: _____</p>	<p>Despigmentación: _____</p> <p>Lesiones papuloescamosas: _____</p>	<p>Hipohidrosis: _____</p> <p>Ictiosis: _____</p> <p>Queratosis pilar: _____</p> <p>Hipopigmentación: _____</p> <p>Hiperpigmentación: _____</p>	<p>Eritema: _____</p> <p>Erupción maculopapular: _____</p> <p>Prurito: _____</p>
Uñas	-	<p>Distrofia: _____</p> <p>Surcos longitudinales, rajaduras o uñas quebradizas: _____</p> <p>Onicólisis: _____</p> <p>Pterigión unguis: _____</p> <p>Pérdida de uñas: _____</p>	<p>Cambios en la textura del cabello: _____</p> <p>Adelgazamiento irregular del cabello del cuero cabelludo: _____</p> <p>Encanecimiento prematuro: _____</p>	

Cuero cabelludo y pelo	-	Alopecia cicatricial o no cicatricial de nueva aparición: _____  Pérdida de vello corporal: _____  Escalada: _____		
Boca	Cambios similares al liquen plano: _____	Xerostomía : _____  Mucoceles: _____  Atrofia mucosa: _____  Úlceras: _____  Pseudomembranas: _____		Gingivitis: _____  Mucositis: _____  Eritema: _____  Dolor: _____
Genitales	Rasgos parecidos al liquen plano: _____  Características similares a la esclerosis del liquen: _____	Erosiones: _____  Fisuras: _____  Úlceras: _____		
Mujeres	Cicatrización vaginal o aglutinación del clítoris/labial: _____			
Hombres	Fimosis o cicatrización o estenosis uretral/meatus: _____			

## 2. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES

<b>Título del Estudio</b>	Manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México.
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dra. Laura Villarreal Martínez.
<b>Servicio / Departamento</b>	Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
<b>Teléfono de Contacto</b>	8110738904
<b>Persona de Contacto</b>	Dra. Ana Cristina Flores Domínguez
<b>Versión de Documento</b>	V4.0
<b>Fecha de Documento</b>	NOVIEMBRE 2023

Su hijo (a) ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que usted permitirá que se le haga a su hijo (a) si autoriza que él/ella pueda participar, y la forma en que nos gustaría utilizar la información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

### 1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO EN EL QUE PARTICIPARÁ SU HIJO (A)?

El propósito de este estudio es describir las manifestaciones dermatológicas en pacientes con reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante de células de médula ósea que acudan al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

La investigación en la que su hijo participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera identificar posibles factores involucrados en su desarrollo y así crear estrategias de detección temprana y atención oportuna para brindar mayor calidad de vida a nuestros pacientes.

### 2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de aproximadamente 12 meses, a partir de diciembre de 2023, esperando incluir pacientes con reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante de células de médula ósea que acudan a la consulta externa del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

### 3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO (A)?

Las características que debe cumplir su hijo(a) para la participación en este estudio son pacientes post trasplantados de médula ósea son: sexo indistinto, edad: menores de 18 años, que desarrolle reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante, pacientes con reporte de biopsias de las lesiones, atención en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", que el paciente y tutor legal consienta a participar en el estudio (proceso de consentimiento informado escrito). Las características que se tomarán en cuenta para no incluir a su hijo (a) este estudio son: reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante no clasificada, diagnóstico por biopsia de enfermedad diferente a reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante.

#### **4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO EN EL QUE PARTICIPARA SU HIJO (A)?**

Si usted decide que su hijo participe en este estudio de investigación nos permitirá realizar solo una descripción de las lesiones en su piel, en dicho protocolo su hijo (a) no se someterá a ningún tratamiento adicional al de base indicado por el médico tratante.

#### **5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE REALIZARÁN A SU HIJO (A)?**

Si usted decide que su hijo participe en este estudio de investigación durante la consulta en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario se solicitará información de sus antecedentes (edad, género, lugar de nacimiento, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, antecedentes heredofamiliares; tiempo de evolución y tratamientos previos), aceptará la toma de fotografías de las lesiones en la piel de su hijo y en caso de que no se diferencien las causas de las lesiones en piel, consentirá para la toma de la muestra de biopsia de piel cuyos gastos serán absorbidos en su totalidad (materiales e interpretación por patología) por el servicio de Hematología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

#### **6.- ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE QUE SU HIJO (A) PARTICIPE EN EL ESTUDIO EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted da su consentimiento para que su hijo (a) participe se le pedirá acudir a una cita a la consulta externa del servicio de Hematología, donde permitirá que un médico especialista en desarrollo realice una entrevista para recabar información de sus antecedentes previamente descritos y evalúe las lesiones en piel que se presenten como consecuencia de una reacción aguda o crónica a piel posterior al trasplante de médula ósea, permitirá la toma de fotografías de las lesiones y consentirá en caso de no tener una causa clara la toma de biopsia de piel cuyos gastos serán absorbidos en su totalidad (materiales e interpretación por patología) por el servicio de Hematología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

#### **7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS QUE PUDIERA PRESENTAR SU HIJO (A)?**

Los riesgos o molestias son los propios del procedimiento para la toma de las biopsias son dolor durante la aplicación del anestésico local, sangrado, cicatriz e infección.

#### **8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA SU HIJO (A)?**

Es probable que su hijo no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación, pero su participación permitirá a los médicos científicos identificar en tiempo oportuno los diferentes tipos de lesiones en las que puede expresarse la enfermedad injerto contra huésped en pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas.

#### **9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA SU HIJO (A)?**

Si usted decidiera que su hijo (a) no participe en el estudio, continuará con su tratamiento en el servicio de Hematología pediátrica independientemente de su decisión, sin ningún cambio.

#### **10.-¿LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO DE SU HIJO (A) LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para usted por participar en este estudio de su hijo (a).

**11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

A usted no se le proporcionará ninguna compensación.

**12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO DE SU HIJO (A)?**

Usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio de su hijo (a).

**13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES DE SU HIJO (A)?**

No se almacenarán muestras de sangre o tejidos de su hijo (a) para futuras investigaciones.

**14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO A SU HIJO (A) COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si su hijo (a) sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio que sean a causa por el desarrollo de este y no por las condiciones del paciente, debe buscar tratamiento en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad en caso de que sean causadas por condiciones propias del paciente no le serán pagados tomando en cuenta que es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

**15.- ¿CUÁLES SON LOS DERECHOS QUE TIENE SU HIJO (A) COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, su hijo (a) tiene derecho a ser tratado con respeto, teniendo usted la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de decidir en cualquier momento si su hijo (a) deja de participar en este estudio.

**16.- ¿USTED PUEDE TERMINAR LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO (A) EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

La participación de su hijo(a) es estrictamente voluntaria. Si desea que se suspenda la participación de su hijo (a), puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige que su hijo (a) no participe o se retire del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su hijo (a) tendría derecho de algún otro modo.

La participación de su hijo (a) también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para su hijo (a).
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide que su hijo (a) debe retirarse de este estudio, tendrá que realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

Si la participación de su hijo(a) en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, la información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

## **17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO DE SU HIJO (A)?**

Si acepta la participación de su hijo (a) en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de la salud de su hijo y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de él, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución a menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo (a) de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posesión de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo con las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo (a).

La información personal acerca de la salud y del tratamiento de su hijo (a) podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento de su hijo (a), identificado en esta forma de consentimiento. Su hijo (a) no perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

## **18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta en relación a sus derechos como sujeto en investigación puede contactar a: **Dr. med Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación, al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

En caso de tener alguna pregunta en relación a sus derechos como paciente puede contactar a:  
**Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com).

## RESUMEN CONSENTIMIENTO

### PARA LLENAR POR EL PADRE/MADRE Y/O TUTOR DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- La participación de mi hijo (a) es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de las anotaciones médicas de mi hijo (a) serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que los datos personales de mi hijo(a) se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que el médico general de mi hijo(a) sea informado de su participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico de mi hijo (a).
- Acepto que los materiales biológicos (biopsia de piel) recolectados de mi hijo (a) puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Madre

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

-----  
\_\_\_\_\_  
Nombre del Padre

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

-----  
**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el padre/madre y/o tutor está proporcionando su consentimiento para la participación de su hijo (a) de manera voluntaria como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

### 3. FORMATO DE ASENTIMIENTO PARA MENORES DE 7 A 17 AÑOS

Nota: el padre y/o la madre y/o el representante legal deberá firmar un consentimiento informado para padres, además de firmar al final de este documento.

**Título:** Manifestaciones dermatológicas en enfermedad injerto contra huésped de pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas en un hospital del noreste de México

**Investigador Principal:** Dra. Laura Villarreal Martínez. Departamento de Hematología. Hospital Dr. José E. González. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Dirección:** Av. Madero y Gonzalitos S/N. Col. Mitras Centro. Monterrey, NL.

**Teléfono:** (81) 80 29 91 22

**Correo electrónico:** dr\_lauravillarreal@hotmail.com

**Sitio:** Consulta externa de Hematología. Hospital Dr. José Eleuterio González.

Mi nombre es Dra. Laura Villarreal Martínez y trabajo en el Departamento de Hematología del Hospital Dr. José Eleuterio González. Estamos realizando una investigación para saber más acerca de las reacciones en la piel que se producen posterior a un trasplante de células de médula ósea y para ello queremos pedirte que nos ayudes.

Si tus padres y tú están de acuerdo con que participes en esta investigación, tendrás que hacer lo siguiente: responder unas preguntas en donde queremos saber si te has enfermado, además de permitirnos tomarte fotografías de lesiones que tengas en tu piel que aparecieron después de tu trasplante de células de médula ósea y en caso de que no sepamos porque aparecieron tus lesiones, necesitamos hacerte un procedimiento que no te va a doler para tomar una pequeña muestra de tu piel para analizarla. Tu participación es libre y voluntaria, es decir, es la decisión de tus padres y tuya si participas o no de esta investigación.

También es importante que sepas que, si estabas participando y tus padres y tú no quieren continuar en el estudio, no habrá problema y nadie se enojará, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema. Si no participas o si dejas de participar en algún momento de esta investigación, igualmente seguirás recibiendo los cuidados que necesites, por parte de tu médico. La información que tengamos de ti y de tu salud será un secreto. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas/resultados de estudios (sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio. Tus padres también podrán saberlo, en algún momento de la investigación.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una X en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si no quieres participar, no pongas ninguna X, ni escribas tu nombre.

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación puede contactar a:

Dr. med. Óscar de la Garza Castro, presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

En caso de tener dudas en relación a los derechos como paciente de su hijo(a) contactar a Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

Contacto de emergencia: Dra. Ana Cristina Flores Domínguez (8110738904)

Sí quiero participar

(en caso de que te hayamos realizado el estudio de tu piel) ¿Aceptas que la muestra de piel que tomamos sea utilizada para los fines que convengan a este estudio?

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## Capítulo XI. Resumen Autobiográfico

Soy Ana Cristina Flores Domínguez, nací en la ciudad de San Luis Potosí, pero mi identidad se forjó en Aquismón SLP, el pueblo donde crecí bajo la influencia de mi madre, odontóloga pediatra y brigadista en Secretaría de Salud. Su labor me enseñó a valorar la empatía y la humanidad, al ser testigo de las carencias que enfrentaban los habitantes de mi pueblo. Dichas experiencias despertaron en mí un profundo deseo de ayudar a los demás y moldearon mi vocación por la medicina.

Desde pequeña, he cultivado los valores de responsabilidad y trabajo en equipo al asumir el papel de hermana mayor de Margarita y Aldo. Cuidar de ellos no solo me ha enseñado a ser responsable, sino que también me ha motivado a ser una fuente de inspiración y ejemplo para sus vidas.

Hace 10 años, la Universidad Autónoma de Nuevo León me brindó la oportunidad de iniciar mi sueño, proporcionándome los conocimientos necesarios para formar una sólida base en el cuidado integral de los pacientes. Fue la pediatría, la rama de la medicina que me inspiró a continuar aprendiendo para comprender mejor las necesidades específicas de los niños y sus familias.

Mirando hacia el futuro, aspiro a seguir desarrollándome profesionalmente y contribuir a un entorno más saludable para los niños que confían en nosotros para su cuidado.