



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES BUCALES EN LA ENFERMEDAD
INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH) EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ÁNGEL CASTILLO CASTILLO

TUTORA: Mtra. LILIA ESPINOSA VICTORIA *Lilia Espinosa V*

Responsable de área del Seminario de Odontopediatría

Esp. Alicia Montes de Oca Basilio *[Firma]* 15 ene 24

MÉXICO, Cd. Mx.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Quiero comenzar dedicando este trabajo a la mujer mas fuerte, bella, inteligente e increíble que conozco, Juana Betzabé Castillo Vázquez, eres la primera persona a la que conocí y a la que he amado toda mi vida. Gracias por cuidarme y enseñarme a ser la persona que soy ahora. La vida nos ha enseñado muchas cosas, pero sé que siempre te tendré conmigo y tú a mí. Me llena el alma y el corazón poder compartir contigo. Esto es para ti con amor y orgullo. Te amo mamá.

Para mi padre, Juan Castillo Galindo, gracias por darme todo lo que necesitaba y lo que no sabía que necesitaba. Porque a pesar de que el tiempo ha pasado y entiendo cada vez más de la vida, sigo sin comprender como lograste sacar adelante a esta familia y te estoy eternamente agradecido, nunca me faltó y siempre haz estado ahí para mí. Te amo papá.

Para mi hermano Daniel, el universo no pudo darme mejor compañero para crecer, jugar, aprender y sanar. Gracias por estar siempre a mi lado, nunca tuve miedo de hacer nada porque estuviste junto a mi todo el camino. Me hace muy feliz ver como cumples tus metas y te superas a ti mismo. Comparto esto con orgullo y amor.

Ustedes tres, son mi vida. Estoy infinitamente agradecido de tenerlos conmigo.

A Juan Castillo Medina, Guadalupe, Luz, Sofia y mi familia. Gracias por su apoyo y amor incondicional. Sin ustedes no habría podido llegar a donde estoy ahora. Los amo.

A María Luisa Galindo Chirino y Juan Castillo Carrasco gracias por su todo su amor, esfuerzo y siempre estar ahí conmigo. Los amo.

A Issis, la hermana que nunca tuve, me has acompañado ya tantos años, en los que nos vimos crecer, reír, llorar, equivocarnos y lograr nuestras metas. Gracias por convertirte en mi familia y dejarme ser parte de la tuya. Te admiro y te amo.

A Luz, gracias por ser mi mejor amigo, por enseñarme que debo de estar orgulloso de mi y por volverte mi familia.

A Melissa y Leslie, gracias por acompañarme estos años de carrera, por no tener miedo a ser mis amigas, a siempre decir que si, a las aventuras que vivimos, por los amores y desamores, los desafíos y victorias que tuvimos. Las llevo siempre en mi corazón. Las amo.

Yeudiel, gracias por acompañarme estos últimos años, por tu amistad, por hacer que mi ultimo año de carrera fue tan increíble. Te quiero mucho.

A mis amistades y compañeros, gracias por su apoyo, palabras de aliento, compañía y buenos momentos. Lo aprecio y agradezco.

Estoy enormemente agradecido con la Mtra. Lilia Espinosa Victoria, cuya orientación, dedicación y paciencia durante la periférica y el seminario fueron fundamentales para lograr este trabajo.

Agradezco sinceramente a la Esp. Alicia Montes de Oca Basilio por su completa dedicación al seminario, su orientación, consejos y paciencia fueron vitales para terminar este proceso.

Finalmente quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los pacientes que formaron parte de este recorrido académico. Su participación voluntaria y disposición fueron fundamentales para el desarrollo de mi carrera y la adquisición de habilidades clínicas.

Gracias, gracias, gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
1. SISTEMA INMUNITARIO	7
1.1 SISTEMA INMUNE INNATO	7
1.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA	11
1.3. AUTOINMUNIDAD	14
1.4. RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA TRASPLANTES	16
2. TRASPANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS. 17	
2.1. INDICACIONES	19
2.2. TIPOS DE TRASPLANTES	19
2.3. FUENTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS	22
2.4. ACONDICIONAMIENTO	25
2.5. COMPLICACIONES	25
3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	26
3.1. CLASIFICACIÓN	27
3.2. EICH AGUDA	28
3.3. EICH CRÓNICA	31
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario, como guardián de la salud, despliega una red compleja de defensas para proteger al organismo contra amenazas externas. Sin embargo, en ocasiones, este sistema puede involucrarse con una difícil complicación: la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH). Esta afección surge como una consecuencia del trasplante de médula ósea, una intervención que, si bien busca restaurar la salud, desencadena respuestas inmunológicas que pueden desafiar la armonía del organismo.

El trasplante de médula ósea, una modalidad terapéutica avanzada, se convierte en un episodio crucial en la narrativa de pacientes con enfermedades hematológicas. Este procedimiento implica la infusión de células madre hematopoyéticas de un donante compatible, con la esperanza de que estas células se arraiguen y restablezcan la producción de células sanguíneas saludables. Sin embargo, no está exento de complicaciones, y es aquí donde emerge la EICH como un desafío significativo.

La EICH, una entidad clínica compleja, se manifiesta de diversas formas en distintos órganos y sistemas del cuerpo, y entre estos, las manifestaciones bucales adquieren especial relevancia. Explorar cómo el sistema inmunitario, el trasplante de médula ósea y las manifestaciones bucales se entrelazan en esta enfermedad es esencial para comprender los desafíos y avanzar en estrategias de tratamiento más efectivas. En esta tesina, nos sumergiremos en las complejidades de la EICH, desde sus raíces inmunológicas hasta los detalles que se reflejan en la cavidad oral, en busca de un mayor entendimiento.

OBJETIVO

Proporcionar información a través de una revisión bibliográfica acerca de la enfermedad injerto contra huésped y sus manifestaciones en la cavidad oral en pacientes pediátricos.

1. SISTEMA INMUNITARIO

La defensa del cuerpo humano está regulada por el sistema inmunitario, encargado de mediar los patógenos y prevenir infecciones. Para su estudio se divide en dos sistemas: Innato y adaptativo. Este sistema está constituido por órganos, tejidos, células y moléculas. ^{1, 2}

Cuando surge cualquier amenaza, ambos sistemas se activan, trabajando en sinergia, llevan a cabo acciones que constituyen la respuesta inmunitaria. Su principal misión es erradicar y prevenir que el organismo vuelva a ser amenazado. ^{1, 2, 3} (Tabla 1)

Prevención de la entrada	Barreras físicas Creación de un ambiente adverso	
Inmunidad innata		
Primera línea de defensa	Células	Fagocitos (neutrófilos y macrófagos) Linfocitos citolíticos naturales Mastocitos
	Factores humorales	Proteínas de fase aguda Citocinas Proteínas del complemento Proteínas antimicrobianas
Inmunidad adaptativa		
Segunda línea de defensa	Células	Linfocitos y células dendríticas
	Factores humorales	Anticuerpos citocinas

Tabla 1. Resumen de las defensas del huésped. ¹

1.1 SISTEMA INMUNE INNATO

Podemos ver al sistema innato como los primeros en tomar acción ante cualquier atentado que se comenta contra el cuerpo, de forma química, física, mecánica o microbiológica. ^{1, 2, 3, 4}

Esta inmunidad se basa en barreras físicas y químicas que dificultan la entrada de los patógenos al cuerpo, o en células y moléculas que pueden reconocer y destruir a los patógenos que logran superarlas.

Barreras físicas. El cuerpo humano está protegido por una serie de barreras físicas que dificultan la entrada de los patógenos. ^{1, 2, 3, 4} (Figura 1)

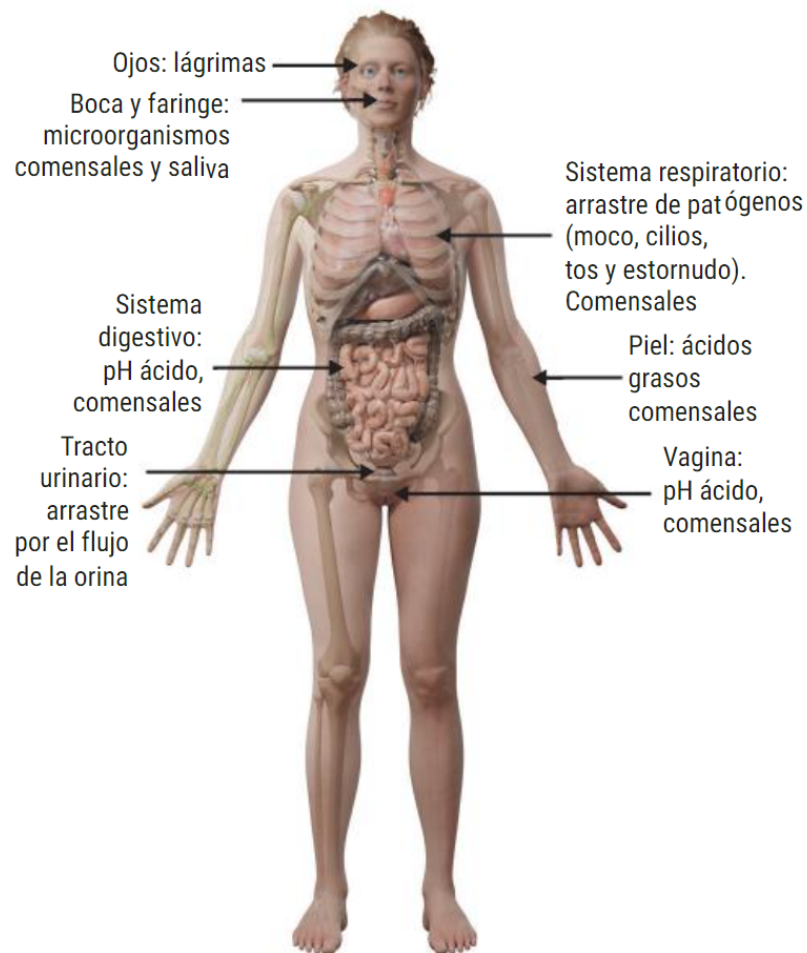


Figura 1. Barreras físicas, piel y mucosas. ³

La piel. Es una barrera física gruesa y resistente que protege al cuerpo de la exposición a los patógenos del exterior. ^{1, 2, 3}

Mucosa. Son membranas que recubren las superficies internas del cuerpo, como la boca, la nariz, la garganta y el tracto digestivo. Secretan moco, que ayuda a atrapar a los patógenos y dificultar su entrada al cuerpo.

Barreras químicas. Proteínas antibacterianas: Las proteínas antibacterianas son sustancias que destruyen o inhiben el crecimiento de las bacterias. Estas proteínas se encuentran en la piel, las mucosas y en las secreciones de las células epiteliales.

Enzimas. Son proteínas que catalizan reacciones químicas. Algunas enzimas, como las enzimas digestivas, pueden destruir los patógenos que ingresan al cuerpo a través del tracto digestivo.

pH bajo. El pH bajo del estómago es un ambiente hostil para la mayoría de los patógenos.

Células y moléculas de la inmunidad innata. El cuerpo también cuenta con ellas para reconocer y destruir a los patógenos. ^{1, 2, 3} (Figura 2)

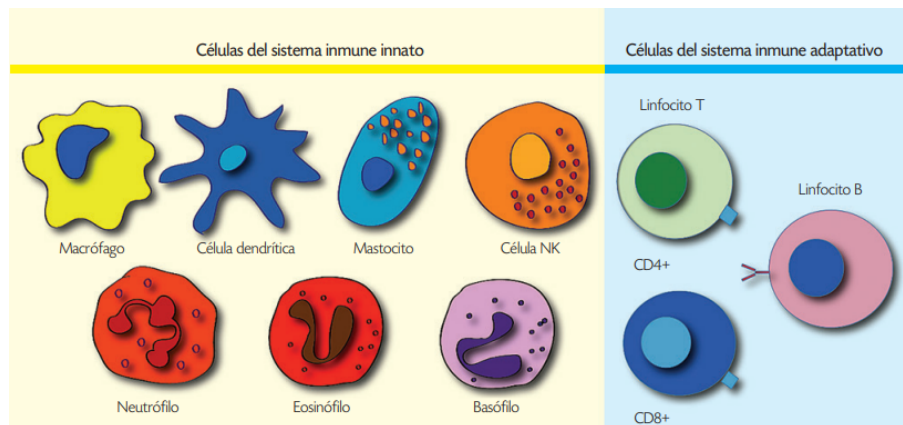


Figura 2. Células de la inmunidad. ⁵

Células NK. Se encargan de reconocer células propias infectadas además de su destrucción por apoptosis. ^{1, 2, 4, 6}

Sistema del complemento. Es un conjunto de proteínas que se activan en presencia de patógenos. El sistema del complemento ayuda a destruir a los patógenos, así como a promover la inflamación. ^{1, 2, 4, 6} (Figura 3)

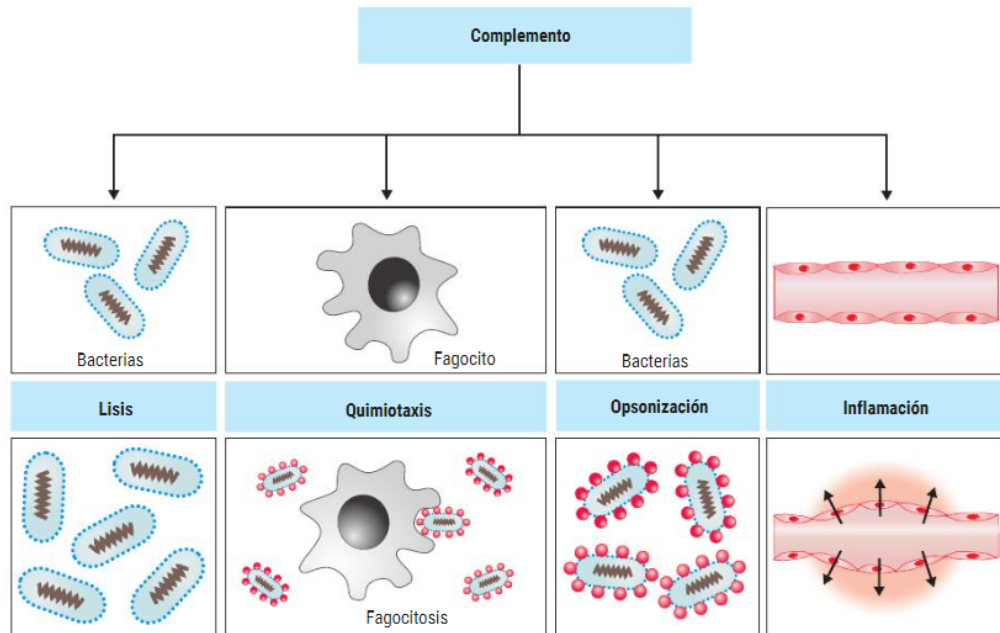


Figura 3. Funciones del sistema de complemento. ³

Citoquinas. Proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario que tienen una variedad de funciones, incluyendo estimular el crecimiento y la diferenciación de las células del sistema inmunitario, regular la respuesta inmune y provocar la inflamación. ^{1, 2, 3}

Receptores tipo Toll. Son clave en el reconocimiento de patrones moleculares de agentes microbianos (PMM). Estos receptores, presentes en diversas células del sistema inmune, identifican y responden a determinados PMM. ^{1, 2}

1.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA

El sistema inmune adaptativo se distingue por su especificidad hacia diversas moléculas y mejora su habilidad defensiva con cada exposición repetida a estas.

Su respuesta requiere tiempo para manifestarse ya que es única a cada antígeno específico. Tras el primer contacto con un antígeno, se crean linfocitos de memoria, lo que permite enfrentar rápidamente infecciones subsiguientes por ese mismo antígeno, utilizando la recombinación genética para generar receptores. ^{3, 7, 8} (Figura 4)

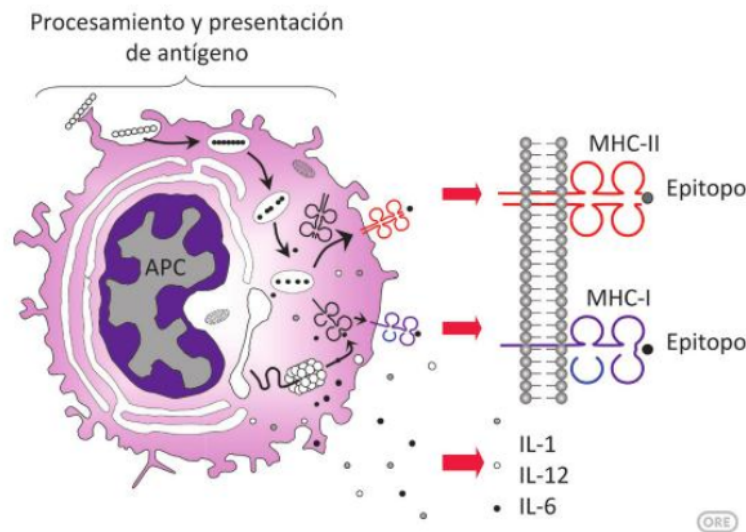


Figura 4. Proceso y presentación de antígeno. ⁹

Además, el sistema inmunitario se encarga de mantener la integridad del cuerpo, diferenciando entre lo que pertenece al organismo y lo que es externo. Protege los elementos propios y evita dañarlos (tolerancia), mientras que identifica y elimina a aquellos que podrían ser perjudiciales. Asimismo, garantiza que el cuerpo no sea dañado durante su respuesta defensiva. ^{3, 7, 8}

Los linfocitos B y T son componentes esenciales del sistema inmune adaptativo, y se activan en presencia de antígenos, que son sustancias que desencadenan respuestas inmunitarias particulares. Este sistema ofrece dos formas de respuesta: la Inmunidad Humoral y la Inmunidad Celular. ^{7, 8} (Figura 5)

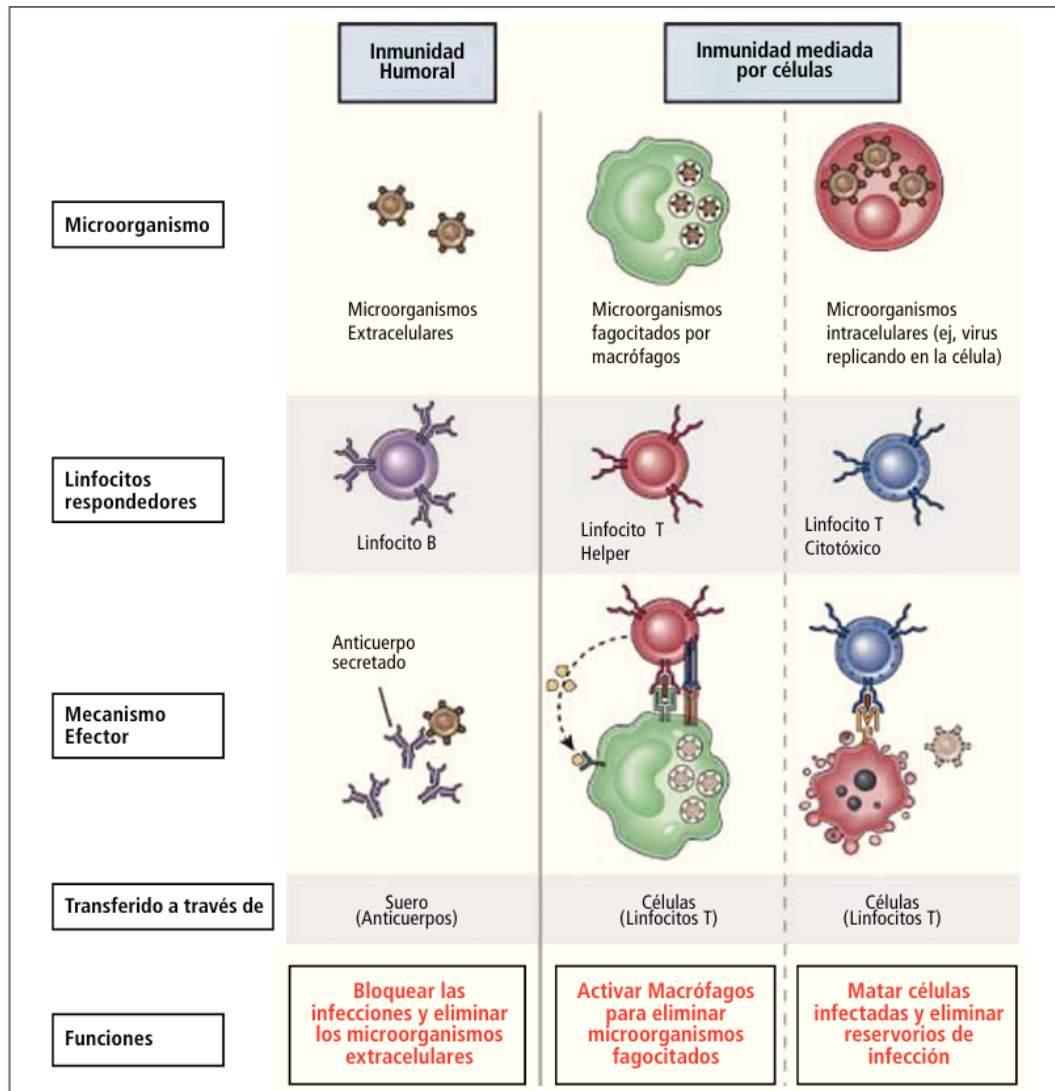


Figura 5. Inmunidad adquirida humoral y celular. ²

La inmunidad celular se centra en el linfocito T. Cuando este linfocito responde a un antígeno liberando citotoxinas y causando apoptosis, se le

llama linfocito T citotóxico (Tc, CD8). Si produce citocinas, es conocido como linfocito T de ayuda (Th, CD4). Este tipo de inmunidad combate microorganismos que están dentro de las células, como virus o alteraciones como el cáncer. Las células Th ayudan a eliminar estas amenazas activando a las células infectadas, mientras que las células Tc destruyen directamente las células afectadas.^{7, 8}

La inmunidad humoral gira en torno al linfocito B. Cuando este linfocito detecta un antígeno, se convierte en célula plasmática que produce anticuerpos o inmunoglobulinas. Para multiplicarse y variar la producción de anticuerpos, las células B necesitan el apoyo (en forma de citocinas) de las células T. Esta inmunidad se enfoca en combatir microorganismos que se encuentran fuera de las células, ya que sus principales efectores, los anticuerpos, circulan predominantemente en la sangre.^{3, 10} (Figura 6)

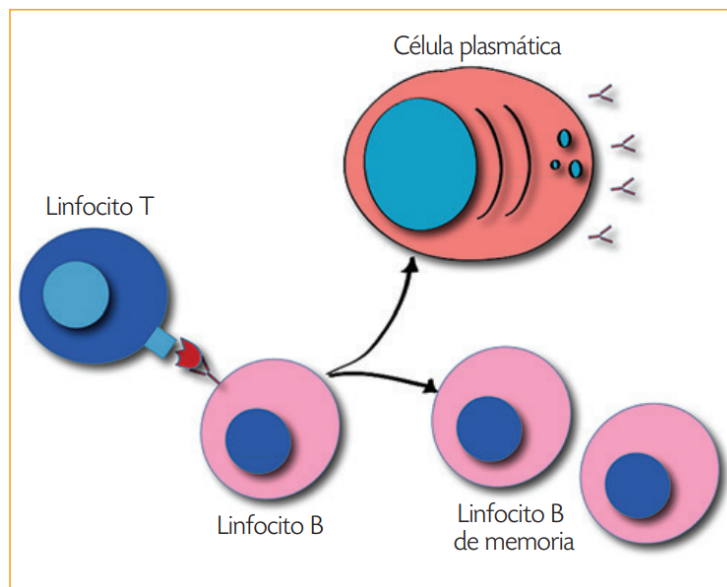


Figura 6. Activación de los linfocitos B y producción de anticuerpos.⁵

1.3. AUTOINMUNIDAD

Nuestro sistema inmunitario protege principalmente al cuerpo, pero en ocasiones, puede reaccionar excesivamente contra antígenos inofensivos, dando lugar a las llamadas reacciones de hipersensibilidad. Cuando esta respuesta se dirige contra nuestros propios antígenos, se le denomina autoinmunidad. No todas las respuestas autoinmunitarias son dañinas; por ejemplo, la autoinmunidad natural ayuda a deshacerse de las células viejas.^{3, 7} (Figura 7)

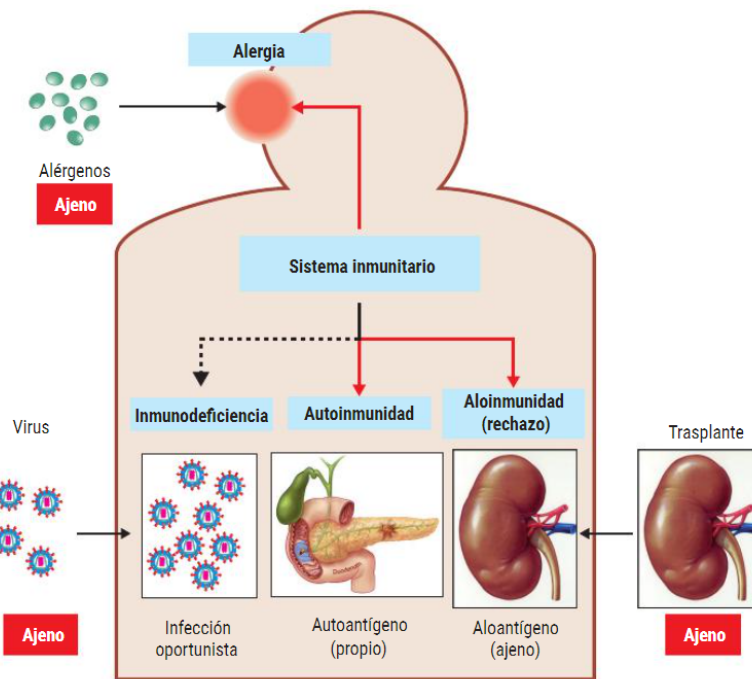


Figura 7. Inmunopatías (Alergia, Inmunodeficiencia, Autoinmunidad y Aloinmunidad).³

La respuesta adaptativa de nuestro sistema inmune tiene una capacidad casi infinita para reconocer diferentes antígenos gracias a los receptores en los linfocitos T y B. Sin embargo, debido a la variabilidad en la creación de estos receptores, ocasionalmente se forman linfocitos que reaccionan contra nuestros propios antígenos.^{3, 7}

Normalmente, estas células autorreactivas son eliminadas o controladas, manteniendo una tolerancia hacia lo propio. Pero, en ciertas circunstancias, algunas pueden evadir estos controles y atacar a nuestros tejidos, generando autoinmunidad. La activación de ciertas células del sistema inmunitario innato, como las células dendríticas, puede provocar esta autoinmunidad, al estimular linfocitos autorreactivos. Otros elementos, como el complemento o los fagocitos, pueden agravar las reacciones autoinmunitarias si son activados por linfocitos o inmunoglobulinas, contribuyendo al daño tisular.

La tolerancia inmunológica es adquirida y específica, lo que significa que el sistema se vuelve tolerante a un antígeno después de interactuar con él, lo que le impide responder a ese antígeno en el futuro. La tolerancia se logra a través de dos niveles: la tolerancia central, donde los linfocitos inmaduros T o B son eliminados cuando reaccionan con antígenos propios en los órganos linfoides primarios, y la tolerancia periférica, donde se eliminan linfocitos maduros que reaccionan con antígenos propios en los órganos linfoides periféricos.

El sistema inmunológico se expone constantemente a antígenos propios sin desencadenar respuestas de los linfocitos, lo que se conoce como autotolerancia.

La autoinmunidad no es necesariamente un signo de enfermedad. Pueden detectarse autoanticuerpos en individuos normales, por lo que su presencia como un dato aislado no es suficiente para establecer el diagnóstico de una enfermedad autoinmune.^{3,7}

1.4. RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA TRASPLANTES

El trasplante es una técnica médica que reemplaza órganos o tejidos dañados con otros saludables. Implica la transferencia de células, tejidos u órganos, conocidos como injertos, de un donante a un receptor.

La respuesta inmunitaria tras un trasplante varía según el tejido injertado y su origen. Existen diferentes categorías de trasplantes como se observa en la Tabla 2. ^{6, 11}


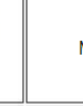
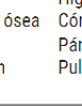

TIPO DE INJERTO	DONANTE	RECEPTOR	EJEMPLOS	RESULTADO DEL INJERTO EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO	
Autotrasplante El propio receptor			Piel Médula ósea Sangre	Aceptado	
Isotrasplante Gemelo univitelino			Médula ósea	Aceptado	
Alotrasplante Individuo de la misma especie			Huesos Médula ósea Sangre Corazón Riñón	Hígado Córnea Páncreas Pulmón	Aceptado (sitios inmunoprivilegiados) Rechazado en horas (Ac preformados) Rechazado en semanas (linfocitos T) Rechazado en meses (linfocitos T)
Xenotrasplante Individuo de otra especie			Corazón	Rechazado en minutos por Ac naturales y complemento frente a epítopos aGal	

Tabla 2. Clasificación de trasplantes. ³

Autoinjerto es cuando se transfiere tejido del propio individuo de una parte de su cuerpo a otra. Ejemplos incluyen la transferencia de piel hacia zonas quemadas o el uso de arterias saludables para reemplazar las obstruidas.

Isoinjerto se refiere a la transferencia de tejido entre individuos genéticamente idénticos, como gemelos idénticos o cepas específicas de ratones. ^{6, 11}

Xenoinjerto implica la transferencia de tejido entre diferentes especies, como un trasplante de corazón de babuino a humano.

Alloinjerto es la transferencia de tejido entre individuos de la misma especie, pero genéticamente diferentes; esto ocurre cuando donante y receptor no comparten la misma genética, lo cual es lo más común.^{6, 11}

En los trasplantes, el cuerpo del receptor puede rechazar el órgano trasplantado si las células del donante son muy diferentes de las células del receptor. Estas diferencias se llaman antígenos de histocompatibilidad. Los antígenos de histocompatibilidad más importantes se encuentran en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y el complejo menor de histocompatibilidad.

Los antígenos de histocompatibilidad del donante pueden activar a los linfocitos T del receptor, que son células del sistema inmunitario. Los linfocitos T pueden atacar y destruir las células del donante, lo que puede provocar el rechazo del trasplante. Para evitar el rechazo, los médicos intentan encontrar donantes que tengan antígenos de histocompatibilidad lo más parecidos posible a los del receptor.^{9, 12}

2. TRASPANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento que implica la infusión de células sanguíneas saludables en un paciente con enfermedades del sistema hematopoyético o cáncer. Estas células pueden provenir de la médula ósea, la sangre periférica o el cordón umbilical de los recién nacidos.^{13, 14, 15, 16}

El objetivo principal del TCPH es reemplazar las células dañadas o enfermas en la médula ósea, restaurando así la capacidad de producir nuevas células sanguíneas. Este procedimiento es crucial cuando el cáncer o su tratamiento destruye las células madre del paciente, afectando la producción normal de células sanguíneas y dando lugar a problemas de salud graves como infecciones, sangrado o anemia.^{13, 14, 15, 16} (Figura 8)

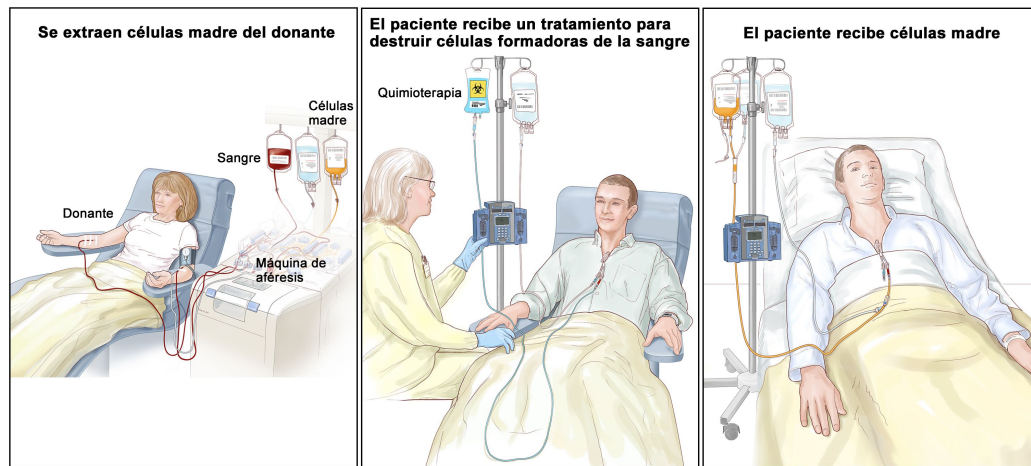


Figura 8. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁷

Además, el TCPH tiene dos objetivos fundamentales: sustituir la hematopoyesis insuficiente o defectuosa del paciente y permitir la administración de tratamientos antineoplásicos intensos con dosis elevadas de quimioterapia o radioterapia. En casos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas provenientes de un donador sano, las células inmunocompetentes del injerto pueden generar una respuesta inmune potente contra las células cancerosas residuales, conocida como enfermedad injerto contra tumor. Este enfoque no solo actúa como rescate frente a la mielosupresión grave causada por el tratamiento antineoplásico, sino que también contribuye a la eliminación de células tumorales remanentes.^{13, 14, 15,}

2.1. INDICACIONES

Se puede utilizar para tratar una variedad de enfermedades, leucemia, un tipo de cáncer de la sangre, trastornos sanguíneos no malignos, como la anemia de células falciformes, la talasemia y síndromes de inmunodeficiencia. ^{18, 19}
(Tabla 3)

TRASTORNOS MALIGNOS	TRASTORNOS NO MALIGNOS
Leucemia Mieloide Leucemia Linfoblástica Linfomas (Hodgkin, No Hodgkin) Mielodisplasia Mielofibrosis Linfohistiocitosis hemofagocítica (HHL) Recaída de HLH después de tratamiento inicial	CONGÉNITOS:
	1. Síndromes de inmunodeficiencia: a. Síndromes de inmunodeficiencia combinada grave b. Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) 2. Trastornos hematológicos: a. Hemoglobinopatías: -Anemia de células falciformes (casos seleccionados) -Talasemia b. Anemia de Fanconi c. Síndrome de Shwachman-Diamond d. Agranulocitosis de Kostmann e. Anemia de Diamond-Blackfan f. Disqueratosis congénita g. Trombocitopenia amegacariocítica congénita (TACC) h. Enfermedad granulomatosa crónica i. Síndrome de Chediak-Higashi j. Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I k. Defectos en la actina de neutrófilos 3. Enfermedades de almacenamiento lisosomal 4. Osteopetrosis: Osteopetrosis Maligna Infantil 5. Pacientes con anemia hemolítica congénita que dependen de transfusiones
	ADQUIRIDOS:
	Anemia aplásica grave Hemoglobinuria paroxística nocturna

Tabla 3. Indicaciones para el Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas en Niños. ²⁰

2.2. TIPOS DE TRASPLANTES

En los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, la fuente de estas células puede ser autóloga (del propio paciente) o alogénica (de un donante relacionado o no relacionado). ^{15, 16, 21, 22}

En el trasplante autólogo, se utilizan las propias células madre del paciente, extraídas y congeladas antes del tratamiento intensivo con altas dosis de quimioterapia o radioterapia. Después de este tratamiento, las células madre autólogas se infunden de nuevo en el paciente para restaurar la médula ósea y el sistema inmunológico. Este método, conocido como autotrasplante, se emplea comúnmente en tumores sólidos y tipos específicos de cánceres sanguíneos, como linfomas y mieloma.^{15, 16, 21, 22} (Figura 9)

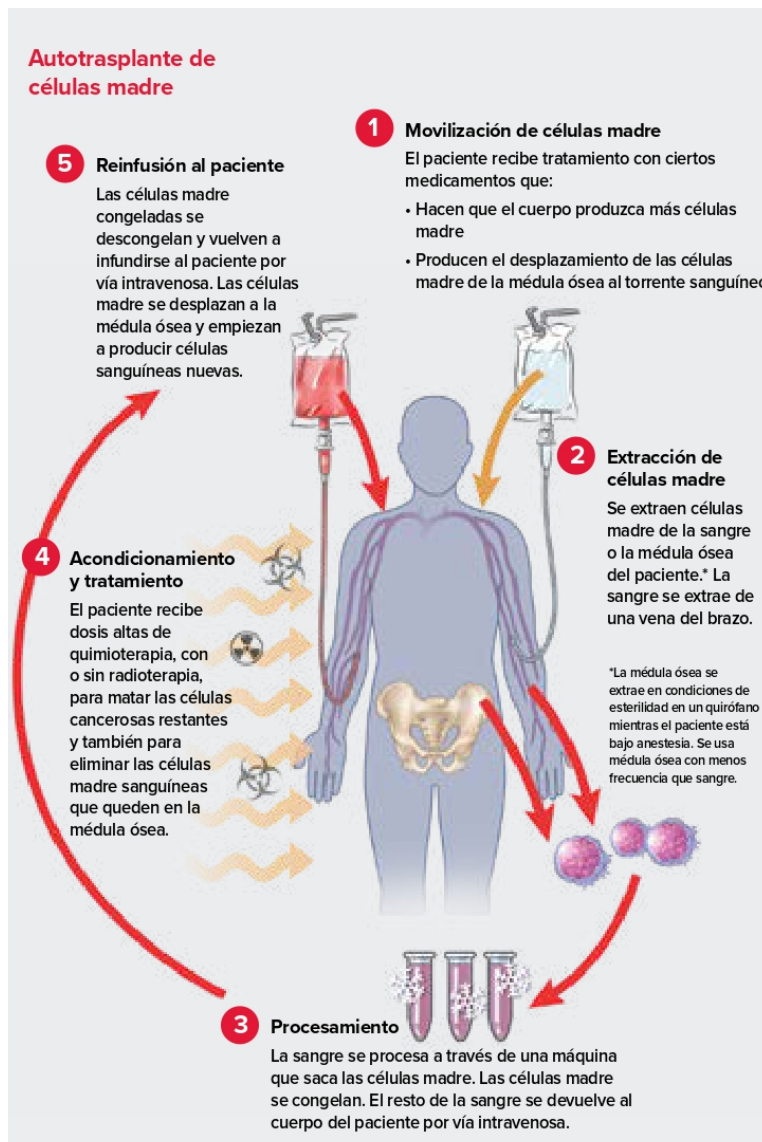


Figura 9. Proceso de autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.²²

El autotrasplante tiene la ventaja de evitar problemas como el fallo del injerto y la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Sin embargo, no puede lograr el "efecto injerto contra tumor" que se obtiene con el alotrasplante, lo que aumenta el riesgo de recaída de la enfermedad.

En el alotrasplante, las células madre provienen de un donante, ya sea relacionado o no relacionado. Se asocia con un mayor riesgo de EICH, pero ofrece la posibilidad de un efecto injerto contra tumor más efectivo.^{15, 16, 21, 22} (Figura 10)

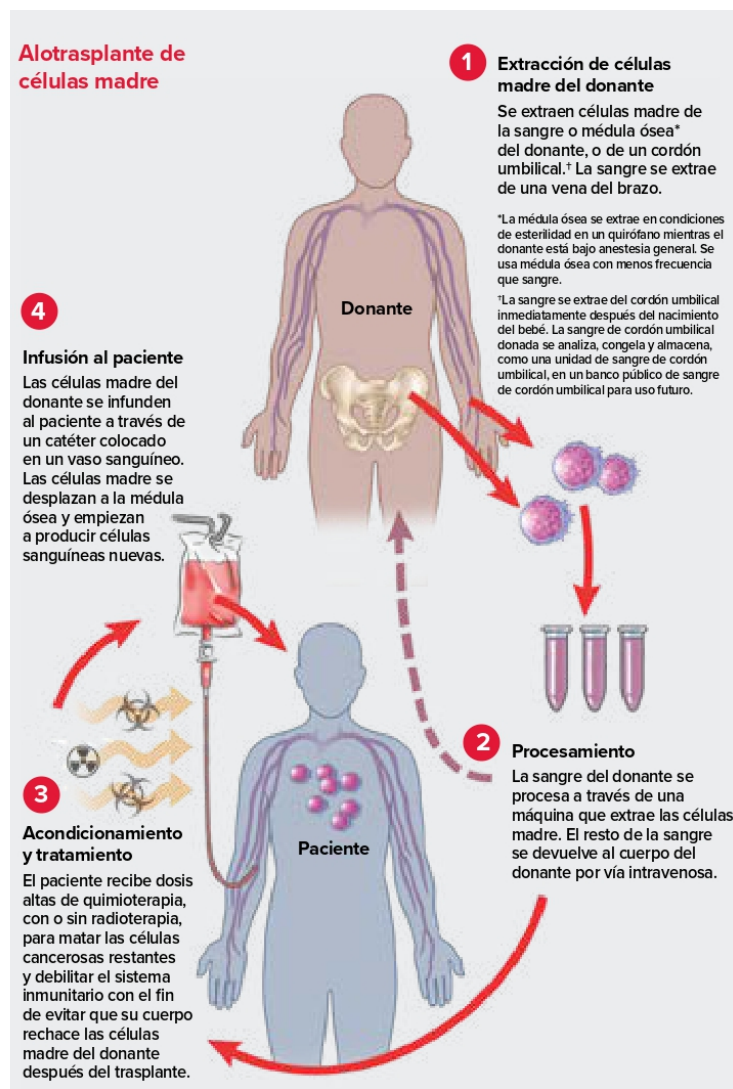


Figura 10. Proceso de alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.²²

2.3. FUENTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Existen tres fuentes principales de células madre para trasplantes: la sangre periférica, la sangre del cordón umbilical y la médula ósea.

Las células madre de sangre periférica fueron identificadas en la década de 1980 como circulantes en el torrente sanguíneo. El rendimiento de estas células puede incrementarse con factores de crecimiento de la médula ósea, como el factor estimulante de colonias de granulocitos, se recolectan mediante aféresis. Aunque son la fuente más común para trasplantes autólogos, se asocian con un mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica, en el caso de los alotrasplantes. ^{15, 22, 23} (Figura 11)

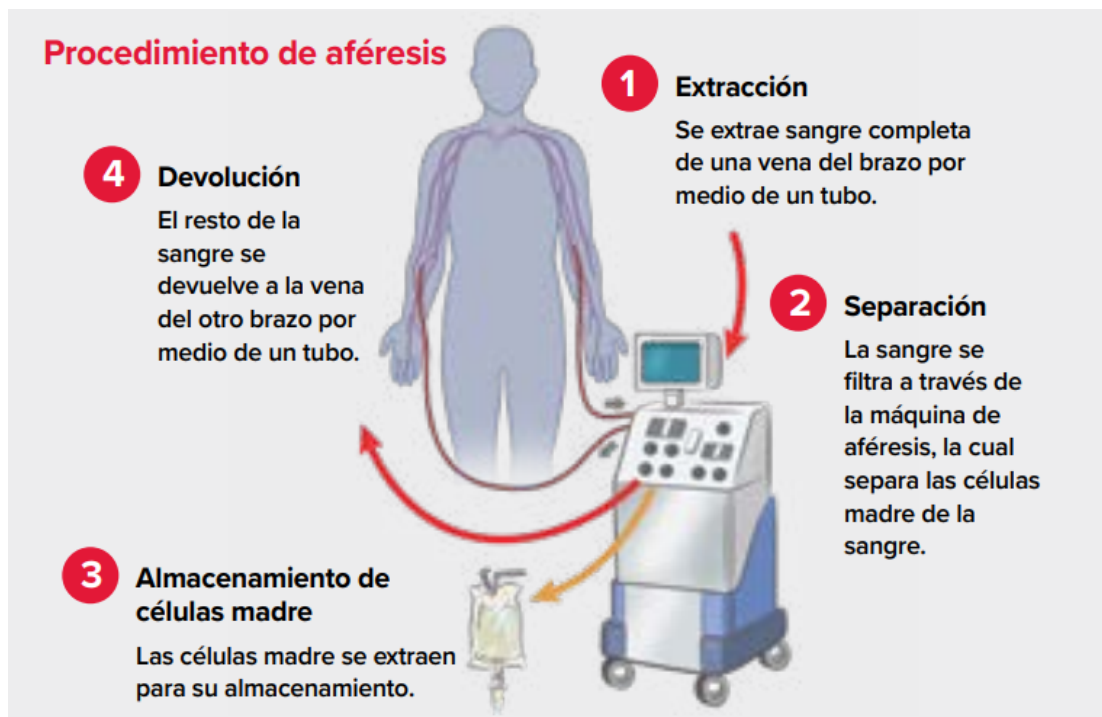


Figura 11. Procedimiento de aféresis. ²²

La extracción de células madre de sangre periférica se realiza directamente del torrente sanguíneo del donante, siendo este método menos

invasivo que la extracción de médula ósea. En situaciones donde la recolección o movilización de CMSP no es posible, se reserva la médula ósea como fuente alternativa.

La sangre de cordón umbilical es una fuente de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, se encuentran en el cordón umbilical y la placenta. Se extraen durante el parto, se congelan y luego se trasplantan en un paciente.^{20, 22, 23} (Figura 12)

Las células madres del cordón umbilical

► La obtención

No representa ningún riesgo para la madre ni para el bebé.

Se puede llevar a cabo cuando todavía está la placenta, en la matriz o cuando ya ha sido expulsada.



Figura 12. Proceso de obtención de células madre del cordón umbilical.²⁴

Las ventajas de la sangre de cordón umbilical incluyen, una mayor capacidad de proliferación, lo que puede conducir a una recuperación más rápida del paciente y una menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped. Las desventajas de la sangre de cordón umbilical incluyen, la incapacidad de evaluar el historial genético del donante y una menor cantidad de células madre, lo que puede retrasar el injerto y aumentar el riesgo de infecciones.^{15, 22, 23}

La sangre de cordón umbilical se somete a evaluaciones antes de su uso en un trasplante, incluidas la tipificación tisular, los conteos de células sanguíneas y los análisis de detección de agentes infecciosos.

La médula ósea, obtenida mediante la aspiración repetida de las crestas ilíacas posteriores, es la fuente tradicional de células madre. Este proceso, conocido como aspiración de médula ósea, se realiza en un quirófano con anestesia local o general. Aunque no suele causar efectos secundarios significativos al donante, puede provocar molestias leves en el lugar de la aspiración, en algunos casos pediátricos, requerir una transfusión de glóbulos rojos. ^{15, 22, 23} (Figura 13)



Figura 13. Recolección de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea. ¹⁵

En ciertos casos, especialmente en alotrasplantes, se prefiere el uso de células madre de médula ósea del donante para reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Después de la extracción, la médula ósea se procesa en el quirófano o laboratorio, donde se determina la cantidad de células y, si es necesario, se eliminan glóbulos rojos o plasma incompatibles. Las células madre pueden administrarse al paciente dentro de las 24 horas o criopreservarse para uso futuro. ^{15, 22, 23}

2.4. ACONDICIONAMIENTO

El acondicionamiento pretrasplante es un tratamiento que se administra antes de un trasplante de células madre. Tiene dos objetivos principales, erradicar las células cancerosas residuales y preparar al receptor para aceptar las células madre del donante.

El acondicionamiento se suele realizar con quimioterapia, radiación o una combinación de ambas.

En un autotrasplante, las células madre del paciente se extraen antes del acondicionamiento. En un alotrasplante, las células madre del donante se infunden después del acondicionamiento.

El acondicionamiento es un tratamiento agresivo que puede tener efectos secundarios graves. Sin embargo, es necesario para aumentar las posibilidades de éxito del trasplante.^{20, 22, 23}

2.5. COMPLICACIONES

Después de recibir las células madre, estas se trasladan a la médula ósea y empiezan a producir nuevas células sanguíneas. Este proceso suele durar unos 30 días, pero puede tardar más. La incorporación del injerto indica que las nuevas células madre están funcionando correctamente y que el sistema inmunitario está empezando a recuperarse. Los glóbulos blancos son las primeras células en injertarse, seguidos por las plaquetas y luego los glóbulos rojos.^{20, 22}

Los trasplantes de células madre pueden tener complicaciones, que pueden ser causadas por la enfermedad subyacente, el tratamiento de

acondicionamiento o la inmunosupresión posterior al trasplante. La mortalidad temprana puede alcanzar hasta el 20%.^{20, 22}

Estas complicaciones se pueden dividir en efectos tempranos y tardíos.

Las infecciones. Son una de las complicaciones más comunes después de un trasplante de células madre. Esto se debe a que los pacientes tienen un sistema inmunitario debilitado después del trasplante. Los glóbulos blancos son una parte importante del sistema inmunitario y ayudan a combatir las infecciones. Después del trasplante, los pacientes tienen una deficiencia de glóbulos blancos, lo que los hace más susceptibles a las infecciones.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una complicación grave que puede ocurrir después de un trasplante alogénico. Se produce cuando las células inmunitarias del donante atacan los tejidos del receptor. El riesgo de EICH aumenta con la intensidad del régimen de acondicionamiento utilizado.

Los pacientes que sobreviven a un trasplante de células hematopoyéticas a largo plazo tienen una buena salud y pueden llevar una vida normal. Sin embargo, los regímenes de acondicionamiento que incluyen quimioterapia a altas dosis y radioterapia corporal total pueden causar complicaciones que pueden aparecer incluso años después del trasplante.^{20, 22, 23, 25}

3. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La EICH, identificada en 1978, es una enfermedad multisistémica que aparece como complicación en los pacientes de trasplantes de células progenitoras

hematopoyéticas alogénicas, las células inmunitarias del donante pueden atacar a las células del receptor. Esto puede causar inflamación y desregulación inmunológica. Los pacientes muestran diversas manifestaciones, y originalmente, solo se brindaba cuidados básicos. Billingham (50 años atrás) estableció los siguientes parámetros para la EICH, las células inmunitarias del injerto deben ser aptas, deben de identificar al receptor como un extraño y el sistema inmune del receptor no debe ser capaz de eliminar las células del donante. ^{26, 27}

Puede afectar a una proporción significativa de pacientes trasplantados, entre el 40% y el 60%, dependiendo de factores del receptor y del donante. La EICH puede ser fatal para aproximadamente el 15% de los pacientes. Los esteroides son el tratamiento inicial, pero los pacientes con EICH aguda refractaria a esteroides tienen un pronóstico muy pobre, con tasas de mortalidad a largo plazo cercanas al 90%. En la mayoría de los casos (90%), la EICH crónica afecta a las mucosas, especialmente a la boca. ^{28, 29, 30}

En el año 2015 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizaron 16 trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas, con edades de entre 2 a 19 años, de los cuales 11 eran varones. Tres pacientes desarrollaron EICH. A pesar de ser pocos los pacientes reportados en este estudio la EICH es una condición que afecta a nuestra población y se espera que su prevalencia aumente con el creciente número de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. ³¹

3.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación previa de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) se basaba en si los signos o síntomas aparecían antes o después de 100 días del trasplante, dividiéndola en aguda (EICHa) y crónica (EICHc). Sin embargo, en

la actualidad, la clasificación se fundamenta en los síntomas y signos característicos de la EICH aguda o crónica. En 2005, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) redefinieron la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, dividiendo ambas en dos subcategorías según sus características clínicas e histopatológicas.^{28, 32}

3.2. EICH AGUDA

Antes del trasplante, el paciente recibe quimioterapia y, a veces, radioterapia para eliminar las células cancerosas y suprimir su sistema inmunitario, esto se le conoce como régimen de acondicionamiento. Después del trasplante, se infunden al paciente células madre del donante, que se desplazan a la médula ósea y comienzan a producir nuevas células sanguíneas. Estas nuevas células sanguíneas regeneran el sistema inmunitario del paciente sin embargo pueden atacar a las células del cuerpo del paciente si los marcadores HLA de ambos son muy diferentes. Las células T del donante atacan los órganos del paciente, principalmente la piel, el intestino, el hígado y el timo. Este ataque causa daño directo a los tejidos y atrae a otras células inflamatorias.^{28, 33}

La piel es el órgano más afectado y generalmente es el primero en involucrarse, coincidiendo con el injerto de células del donante. La erupción maculopapular característica causa picazón y puede extenderse por todo el cuerpo, excepto el cuero cabelludo.^{27, 34} (Figura 14)



Figura 14. Erupción cutánea en la enfermedad injerto contra huésped.²³

Suele provocar síntomas gastrointestinales como diarrea, vómitos, pérdida de apetito o dolor abdominal, especialmente cuando es severa. ^{27, 34}

Las manifestaciones orales de la enfermedad injerto contra huésped aguda son poco frecuentes en comparación con la mucositis oral asociada al régimen de acondicionamiento. No existe una definición clínica clara de la EICH aguda, ya que varias afecciones pueden causar lesiones orales similares a la mucositis. Aunque tienen causas diferentes, resulta difícil distinguirlas clínicamente sin una biopsia oral. ^{35, 36, 37}

La mucositis oral es producto de la toxicidad de la quimioterapia e implica cambios inflamatorios y úlceras en la mucosa oral, esófago y tracto gastrointestinal, manifestándose generalmente 7-10 días después de la quimioterapia. ³⁷ (Figura 15)



Figura 15. Lesiones ulcerativas en la mucosa del carrillo derecho, pérdida de la continuidad epitelial de encía, lesiones y enrojecimiento en vientre de lengua. ³³

Afecta a diversas áreas de la boca, como el paladar, las encías, la lengua como se observa en la Figura 16, el velo del paladar, el piso de la boca como se observa en la Figura 17, los labios como se muestra en la Figura 18 y las mejillas. Clínicamente, la condición comienza con áreas eritematosas dolorosas que pueden progresar a úlceras. Estas lesiones causan dolor, ardor, disgeusia (alteración del gusto) y dificultad para tragar. Pueden restringir la ingesta oral, lo que puede provocar desnutrición y deshidratación. Existe el riesgo de infecciones graves, como bacteriemias y sepsis. Esto se debe a que

las úlceras comprometen la integridad del tejido y facilitan la entrada de bacterias. La inflamación de la mucosa puede agravarse con irritantes locales leves, como dientes afilados o placa dental. ^{38, 39, 40}



Figura 16. Lesiones de mucositis oral en lengua. ³⁹



Figura 17. Lesiones de mucositis oral sublingual. ³⁹



Figura 18. Lesiones de mucositis oral sublingual. ³⁹

3.3. EICH CRÓNICA

La enfermedad injerto contra huésped aguda se caracteriza por una inflamación intensa, mientras que la enfermedad injerto contra huésped crónica se caracteriza por una respuesta autoinmune más activa y fibrosis, puede afectar piel, tejidos conectivos, mucosa oral, glándulas salivales y lagrimales, pulmones, intestino, hígado y articulaciones. Puede manifestarse como una continuación de la EICH aguda, después de un período libre de enfermedad o sin antecedentes agudos.

La EICH crónica es multisistémica, afectando diversos órganos, siendo la piel y la mucosa oral los más comúnmente afectados. Para el diagnóstico, se requiere al menos una manifestación diagnóstica o distintiva de la EICH aguda. Se pueden realizar pruebas adicionales como biopsias o pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico, pero no son obligatorias si hay al menos una manifestación diagnóstica evidente. Es más difícil diagnosticar los problemas de la boca en niños que en adultos. Esto se debe a que las biopsias y los exámenes clínicos pueden ser difíciles de realizar.^{41, 42, 43, 44, 45}

La EICH crónica es reconocida por causar daño en la mucosa oral, las glándulas salivales y los tejidos periodontales. Su presentación clínica incluye lesiones orales típicas de enfermedades autoinmunes, como lesiones mucosas liquenoides, eritematosas, ulcerativas.⁴⁶

La EICH crónica oral suele iniciarse con xerostomía y/o sensibilidad oral, manifestándose ante alimentos y bebidas ácidos, así como productos fuertemente aromatizados. Este inicio puede pasar desapercibido o ser malinterpretado como problemas como colonización fúngica o efectos residuales de quimioterapia intensiva. Las glándulas salivales principales, comúnmente afectadas por la EICH crónica, experimentan disfunción,

disminución en la producción de saliva, sequedad bucal y cambios en la calidad de la saliva. Esto puede manifestarse con cuerdas mucosas, depósitos secos en la lengua y viscosidad en la boca. La disfunción salival puede provocar hinchazón y dolor en las glándulas. ^{45, 47} (Figura 19)



Figura 19. Boca seca y depósitos blandos en la superficie oral en la enfermedad crónica de injerto contra huésped. ⁴⁷

Las manifestaciones más frecuentes en la cavidad oral comprenden atrofia, eritema y lesiones tipo liquenoides en la mucosa oral, como se observa en la Figura 20. El dolor en la boca es común y no se limita a los pacientes con úlceras; además, las lesiones erosivas, cubiertas por una capa pseudomembranosa grisácea, suelen estar vinculadas a severas anomalías tipo liquenoides. ^{45, 47}



Figura 20. Mucosa oral: atrofia, eritema, lesiones liquenoides, pseudomembrana que cubre úlceras en un adolescente de 15 años. ⁴⁵

El daño en la EICH crónica, va desde eritema y adelgazamiento erosivo hasta la pérdida de continuidad epitelial y la formación de úlceras con seudomembranas fibrinosas amarillentas. La mucosa bucal y los laterales de la lengua son los sitios más comúnmente afectados. Estas lesiones pueden asociarse con sensibilidad o dolor. ^{45, 47} (Figuras 21 y 22)



Figura 21. Mucosa labial inferior: atrofia, eritema y lesiones liquenoides en un paciente de 12 años. ⁴⁵

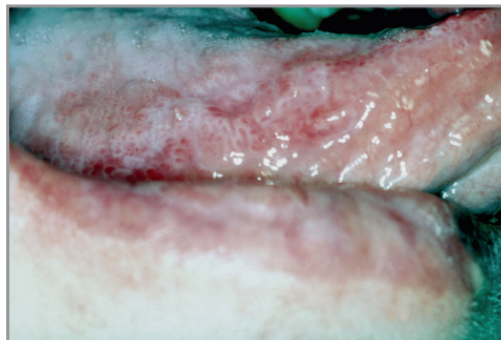


Figura 22. Lengua: Cambios liquenoides graves, atrofia y eritema con pérdida de la arquitectura lingual en un paciente de 12 años. ⁴⁵

En los tejidos gingivales, la EICH crónica se manifiesta con descamación y eritema, a veces con cambios de color blanco. La sensibilidad gingival puede dificultar la higiene bucal, contribuyendo a la gingivitis inducida por placa dental y aumentando el sangrado. ^{45, 47} (Figuras 23 y 24)



Figura 23. Ulceraciones gingivales y lesiones cariosas en dientes temporales. ⁴⁸



Figura 24. Afectación gingival en la EICH crónica. ⁴⁷

Los mucocelos superficiales clínicamente, se presentan como una elevación suave y llena de líquido del epitelio que rodea el conducto de la glándula salival menor, como se puede observar en las Figuras 25 y 26, suelen aparecer en el paladar blando, la mucosa labial inferior y el vestíbulo bucal. Por lo general, no son dolorosos, pero pueden ser molestas. Si se rompen, pueden causar erosiones en la mucosa. En el caso de la EICH crónica oral son más pequeñas y se presentan en grupos. No suelen estar precedidas por traumatismo local. ^{36, 47, 49}



Figura 25. Múltiples mucocelos superficiales EICH crónica. ⁴⁷



Figura 26. Múltiples mucocelos superficiales en paladar blando por EICH crónica oral. ⁴⁹

En la EICH crónica oral, los procesos fibróticos son eventos tardíos, asociados con inflamación oral prolongada y la cicatrización de la mucosa bucal. Los pacientes con cambios esclerodermatoides experimentan una apertura oral limitada, pérdida de elasticidad en labios y lengua, debido a la fibrosis perioral. impactando la función oral, la higiene bucal, el riesgo de infecciones odontogénicas y la calidad de vida. Las restricciones en la apertura bucal afectan la prestación de tratamiento dental y oral. ^{36, 45, 47, 49, 50} (Figura 27 y 28)



Figura 27. Fibrosis perioral severa y áreas de hipo/hiperpigmentación en un niño de 7 años con EICH crónica. ⁴⁵



Figura 28. Fibrosis perioral severa resultando en una grave disminución del rango de movimiento. Cambios dérmicos adicionales incluyen hipopigmentación e hiperpigmentación. ⁴⁹

CONCLUSIONES

La EICH presenta una complejidad clínica significativa en la cavidad oral, con manifestaciones que abarcan desde lesiones mucosas hasta afectaciones en las glándulas salivales y los tejidos periodontales. Esta complejidad subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes, destaca la importancia de una cuidadosa evaluación clínica y diagnóstico diferencial por parte del odontólogo.

Las manifestaciones bucales de la EICH pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, afectando funciones básicas como la alimentación, el habla y la higiene oral. Este aspecto resalta la necesidad de abordajes terapéuticos que mejoren la función oral y reduzcan las molestias.

Dada la susceptibilidad a infecciones y complicaciones bucales, la prevención juega un papel crucial en la atención odontológica de pacientes con EICH. Estrategias de cuidado bucal y seguimiento regular son esenciales para prevenir problemas dentales adicionales.

Aunque se ha avanzado en la comprensión de las manifestaciones bucales de la EICH, existe la necesidad de investigación continua para mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes, así como para desarrollar enfoques terapéuticos específicos.

En conjunto, la complejidad y la importancia de abordar las manifestaciones bucales de la EICH desde un enfoque integral, colaborando estrechamente con otros profesionales de la salud y adaptando la atención a las necesidades específicas de cada paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. Microbiología e inmunología oral. México: Editorial manual moderno; 2012.
2. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2012 [Citado el 20 de octubre de 2023];23(4):446-57. Disponible en: <https://acortar.link/U7OX4N> doi:10.1016/S0716-8640(12)70335-8
3. Regueiro JR, Martínez E, López C, González S, Correll A. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022.
4. Arce Y. Inmunología e inmunopatología oral. México: Editorial Manual Moderno; 2009.
5. Barrón L, López M, Gutiérrez B. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? Ciencia [Internet]. 2015 [Citado el 30 de noviembre de 2023];66(2):18-25. Disponible en: <https://cutt.ly/8wStfHV2>
6. Abbas K, Lichtman H, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Barcelona: Elsevier España; 2015.
7. Bertha G, Robledo V. Inmunología básica y su correlación clínica. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2014.
8. Gargani Y. Lo esencial en hematología e inmunología. España: Elsevier; 2013.
9. Rojas O. Inmunología: de memoria. México: Editorial Médica Panamericana; 2017.
10. Rojas M, Anaya C, Cano R, Aristizábal B, Gómez L, et al. Inmunología de Rojas: origen de los macrófagos tisulares. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2017.
11. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby: inmunología. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014.

12. Torres F. Avances en la inmunología de los trasplantes. Biociencias [Internet]. 2011 [Citado el 20 de octubre de 2023];6(1):81-8. Disponible en: <https://cutt.ly/twStHhcJ> doi: 10.18041/2390-0512/bioc...1.2765
13. Barriga F, Baeza R, Pereira J, Besa P. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos. Rev Chil Pediatr [Internet]. 1999 [Citado el 20 de octubre de 2023];70(3). Disponible en: <https://acortar.link/CG5lvj> doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061999000300004>.
14. Colvin RB, Bhan AK, Cluskey R. Diagnostic immunopathology. New York: Raven Press; 1995.
15. Gaytán-Morales F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2013 [Citado el 21 de noviembre de 2023];12(3):174-181. Disponible en: <https://acortar.link/hyoPzq>
16. Ruiz G. Historia del trasplante de médula ósea en México. Rev Biomed [Internet]. 2005 [Citado el 21 de noviembre de 2023];16:207-213. Disponible en: <https://cutt.ly/WwI9b8QD>
17. Trasplante alogénico de células madre [Internet]. Rockville, Maryland: Instituto Nacional del Cáncer [Citado el 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://cutt.ly/HwStButb>
18. Luke JL, McDonald L, Jude V, Chan KW, Cuellar NG. Clinical Practice Implications of Immunizations After Pediatric Bone Marrow Transplant. Journal of Pediatric Oncology Nursing [Internet]. 2013 [Citado el 21 de noviembre de 2023];30(1):7-17. Disponible en: <https://cutt.ly/UwOqTyir> Citado en Pubmed; PMID 23160793
19. Ferreira P, Gamba MA, Saconato H, Gutiérrez MGR. Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula ósea: uma revisão sistemática. Acta Paul Enferm [Internet]. 2011 [Citado el 21 de noviembre de 2023];24(4):563–70. Disponible en: <https://cutt.ly/qwOqEJtY> doi: [10.1590/S0103-21002011000400018](https://doi.org/10.1590/S0103-21002011000400018)

20. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier: Londres; 2022.
21. Barriga FC, Baeza BR, Pereira JG, Besa PD, Caldumbide IS, Medel MF. Trasplante de médula ósea en pacientes pediátricos. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2011 [Citado el 21 de noviembre de 2023];70(3):194–200. Disponible en: <https://cutt.ly/HwOqP4zt> doi: 10.4067/S0370-41061999000300004
22. Trasplantes de células madre sanguíneas y de la médula ósea [Internet]. Rye Brook, Nueva York: Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. [Citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://cutt.ly/9wOwobqa>
23. Lokeshwar MR, Nitin K, Bharat R, Manglani MV, Sachdeva A. Textbook of pediatric hematology and hemato-oncology. Oxford, Reino Unido: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016.
24. Tres primeras extracciones de células madre para trasplantes en el Clínico de Valladolid [Internet]. Madrid, España: elmundo.es [Citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://cutt.ly/uwSygJt1>
25. Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal AK. Handbook of pediatric hematology and oncology [Internet]. Reino Unido: John Wiley & Sons Ltd; 2021 [Citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://cutt.ly/QwOwvtMA>
26. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood [Internet]. 2017 [Citado el 21 de noviembre de 2023];129(1):30–37. Disponible en: <https://acortar.link/Djldwe> Citado en Pubmed; PMID 27821503
27. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. The Lancet [Internet]. 2009 [Citado el 21 de noviembre de 2023];373(9674):1550–1561. Disponible en: <https://cutt.ly/EwOwmGVv> Citado en Pubmed; PMID 19282026

28. Strong K, Oliveira C, de Abreu S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018 [Citado el 21 de noviembre de 2023];19(1):33–50. Disponible en: <https://cutt.ly/OwSzyb9S> doi: 10.1007/s40257-017-0306-9
29. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2012 [Citado el 21 de noviembre de 2023];12(6):443–58. Disponible en: <https://acortar.link/ZIAyJ9> Citado en Pubmed; PMID 22576252
30. Mata Y. Características clínicas y patológicas de la enfermedad de injerto contra huésped en pacientes con trasplante de médula ósea [Tesis de Especialidad]. CDMX, México: Facultad de Medicina, UNAM; 2015. 41 p. [Citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/3vvUis>
31. Esparza CM, Sánchez CA, Rodríguez CP, García RG, Pine SW, Sánchez MA, et al. Enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal y hepático en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018 [Citado el 21 de noviembre de 2023];83(4):385–92. Disponible en: <https://acortar.link/v8d1nM> doi: 10.1016/j.rgmx.2017.10.002
32. Samantha P, Barbosa L, Guerrero A. Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2023 [Citado el 21 de noviembre de 2023];24(2):46-51. Disponible en: <https://acortar.link/NX7pgs> doi: 10.24245/rev_hematol.v24i2.8805
33. Enfermedad injerto contra huésped [Internet]. Rye Brook, Nueva York: IIs.org [Citado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/cEyZ56>
34. Carpenter PA, MacMillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010 [Citado el 21 de

- noviembre de 2023];57(1):273–295. Disponible en: <https://acortar.link/6OIWWf> Citado en Pubmed; PMID 20307721
35. Ion D, Stevenson K, Woo SB, Ho VT, Soiffer R, Antin JH, et al. Characterization of oral involvement in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014 [Citado el 26 de noviembre de 2023] ;20(11):1717–1721. Disponible en: <https://acortar.link/jjnstT> Citado en Pubmed; PMID 24979731
36. Imanguli M, Alevizos I, Brown R, Pavletic S, Atkinson J. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* [Internet]. 2008 [Citado el 26 de noviembre de 2023];14(5):396–412. Disponible en: <https://acortar.link/kmbrUE> Citado en Pubmed; PMID 18593456
37. Piccin A, Tagnin M, Vecchiato C, Al-Khaffaf A, Beqiri L, Kaiser C, et al. Graft-versus-host disease (GvHD) of the tongue and of the oral cavity: a large retrospective study. *Int J Hematol* [Internet]. 2018 [Citado el 26 de noviembre de 2023];108(6):615–621. Disponible en: <https://acortar.link/1KOioY> Citado en Pubmed; PMID 30144000
38. Moya M, Amarilis L, Salmon C, María G. Mucositis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda manifestaciones clínicas, y tratamiento [Tesis de licenciatura]. Manabí, Ecuador: Universidad San Gregorio de Portoviejo; 2021. 19 p. [Citado el 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/z8hOLH>
39. Figueiredo M, Faustino D, Pozatti S. Mucositis oral en pacientes pediátricos: una revisión de literatura. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2011 [Citado el 6 de diciembre de 2023];49(4):1–7. Disponible en: <https://acortar.link/fjFfG6>
40. Caballero AP, Rosales MA, Tejeda F, Hernández Y. Mucositis inducida por quimioterapia tratada con crioterapia, método alternativo en paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev AMOP* [Internet]. 2020 [Citado el 6 de diciembre de 2023];32(1). Disponible en: <https://acortar.link/Aazl6v>

41. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009 [Citado el 21 de noviembre de 2023];373(9674):1550–1561. Disponible en: <https://cutt.ly/EwOwmGVv> Citado en Pubmed; PMID 19282026
42. Ballester R, Navarro M, Sanz J, Botella R. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2016 [Citado el 6 de diciembre de 2023];107(3):183–193. Disponible en: <https://acortar.link/xxMEdg> doi: 10.1016/j.ad.2015.10.003
43. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2012 [Citado el 6 de diciembre de 2023];12(6):443–458. Disponible en: <https://acortar.link/ZlAyJ9> Citado en Pubmed; PMID 22576252
44. Strong K, Oliveira C, de Abreu S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018 [Citado el 6 de diciembre de 2023];19(1):33–50. Disponible en: <https://acortar.link/aqsJUR> Citado en Pubmed; PMID 28656563
45. da Fonseca MA, Hong C. An overview of chronic oral graft-vs-host disease following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Dent* [Internet]. 2008 [Citado el 9 de noviembre de 2023];30(2):98–104. Disponible en: <https://acortar.link/OU7wg1> Citado en Pubmed; PMID 18481573
46. Elad S, Jensen SB, Raber JE, Mouradian N, Correa EMP, Schubert MM, et al. Clinical approach in the management of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in a series of specialized medical centers. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2015 [Citado el 9 de noviembre de 2023];23(6):1615–22. Disponible en: <https://acortar.link/8yhIrJ> Citado en Pubmed; PMID 25417041
47. Elad S, Aljitawi O, Zadik Y. Oral Graft-Versus-Host Disease: A pictorial review and a guide for dental practitioners. *Int Dent J* [Internet]. 2021

- [Citado el 9 de noviembre de 2023];71(1):9–20. Disponible en: <https://acortar.link/RcYAhN> Citado en Pubmed; PMID 33616057
48. Domínguez A, Aznar T, Barbería E, Cabrera E. Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso. Med Oral [Internet]. 2003 [Citado el 11 de diciembre de 2023];8(5):361-365. Disponible en: <https://acortar.link/1HPhO1>
49. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. Dent Clin North Am [Internet]. 2008 [Citado el 9 de noviembre de 2023];52(1):79–109. Disponible en: <https://acortar.link/TE1vJu> Citado en Pubmed; PMID 18154866
50. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral complications of chronic graft-versus-host disease. JNCI Monographs [Internet]. 2019 [Citado el 9 de noviembre de 2023];2019(53):54–62. Disponible en: <https://acortar.link/9MikPG> Citado en Pubmed; PMID 31425593