



PUESTA  
AL DÍA

# ALTERACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

García-Riart M, Paredes-Rodríguez VM, González-Serrano J.

Alteración de las glándulas salivales en pacientes con enfermedad injerto contra huésped crónica. *Cient. Dent.* 2018; 15; 2; 71-76



## García-Riart, M.

Licenciado en Odontología. Postgrado "Especialista Universitario en Medicina Oral". Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid (UCM).

## Paredes-Rodríguez, VM.

Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología. Universidad Europea de Madrid.

## González-Serrano J.

Licenciado en Odontología. Postgrado "Especialista Universitario en Medicina Oral". Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Facultad de Odontología UCM.

## Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

## Correspondencia:

Víctor M. Paredes Rodríguez  
Facultad de Odontología  
Universidad Complutense de Madrid  
Departamento Estomatología III  
Pza. Ramón y Cajal s/n  
28004 - Madrid  
Tel.: 691 520 646  
doctorvictorparedes@hotmail.com

Fecha de recepción: 14 de mayo de 2018.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
10 de julio de 2018.

## RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas forma parte del tratamiento de enfermedades hematológicas malignas y no malignas como diferentes tipos de leucemia agudas y crónicas, linfomas, aplasias medulares, entre otras. Es agresivo y de gran toxicidad para el organismo cursando con daño en diversos órganos y tejidos, asociado a dificultad para administrar efectivamente por vía oral medicamentos para prevenir o tratar infecciones, y a la enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Las manifestaciones secundarias más frecuentes son mucositis, infecciones e incluso enfermedad venooclusiva hepática. El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones orales de la EICH y en concreto la alteración de las glándulas salivales que esta provoca. La hiposialia refleja directamente el grado de afectación glandular así como la gravedad de la situación clínica de la EICH. Es necesario desarrollar nuevos regímenes terapéuticos para combatir el debilitamiento de las glándulas salivales como resultado de esta enfermedad.

## PALABRAS CLAVE

Glándulas salivales; Enfermedad injerto contra huésped; Mucositis, hiposialia.

## ALTERATION OF SALIVARY GLANDS IN PATIENTS WITH CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

## ABSTRACT

Hematopoietic cell transplantation is part of the treatment of malignant and non-malignant hematological diseases such as different types of acute leukemia and chronic lymphomas, medullary aplasias, among others. It is aggressive and of great toxicity to the organism that deals with damage in several organs and tissues, associated to a difficulty to administer effectively orally medicines to prevent or treat infections, and a graft-versus-host disease (GVHD). The most frequent secondary manifestations are mucositis, infections and hepatic vascular diseases. The aim of this work is to describe the oral manifestations of GVHD and, in particular, the alteration of the salivary glands that it causes. Hyposialia directly reflects the degree of glandular involvement as well as the severity of the clinical condition of the GVHD. It is necessary to find new therapeutic regimens to combat the weakening of the salivary glands as a result of this disease.

## KEY WORDS

Salivary glands; Graft-versus-host disease; Mucositis; Hyposialia

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de células hematopoyéticas forma parte del tratamiento de enfermedades hematológicas malignas y no malignas como diferentes tipos de leucemia agudas y crónicas, como linfomas y aplasias medulares, entre otras. El objetivo del trasplante es restaurar la hematopoyesis que se encuentra afectada de forma incurable<sup>1,2</sup>. El tratamiento convencional, conocido como “mieloablato”, consiste en destruir al máximo las células hematopoyéticas del paciente con quimio y/o radioterapia reemplazándolas por tejido sanguíneo sano proveniente de un donante. Es agresivo y de gran toxicidad para el organismo cursando con daño en diversos órganos y tejidos, asociado a dificultad para administrar efectivamente por vía oral medicamentos para prevenir o tratar infecciones, y a la enfermedad del injerto contra huésped (EICH)<sup>3</sup>. Es una de las complicaciones más graves del trasplante de células hematopoyéticas, considerado como la principal causa de mortalidad tardía no relacionada con una enfermedad maligna subyacente. Es una enfermedad autoinmune y aloinmune que afecta generalmente a múltiples órganos y tejidos, con un curso clínico variable. Se puede manifestar en su forma aguda, potencialmente mortal afectando a piel, tracto gastrointestinal e hígado y en su forma crónica, donde generalmente se ve afectada la cavidad oral, entre otros órganos, pero en la mayoría de casos, y a veces se presenta en boca como única manifestación<sup>4</sup>. Se han buscado alternativas terapéuticas para disminuir la toxicidad y conservar la efectividad del trasplante hematopoyético, no sólo para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado, sino también para aumentar la posibilidad de lograr la curación en un mayor número de enfermos<sup>3</sup>.

En la actualidad los protocolos de intervención y las nuevas tecnologías han mejorado, dando lugar a un aumento en la supervivencia de los pacientes en periodo de neutropenia, tras el periodo de acondicionamiento, no obstante, se ha incrementado la frecuencia de complicaciones tardías<sup>3</sup>. Antes del trasplante, el paciente receptor se somete a un periodo de acondicionamiento mediante tratamientos mielosupresores e inmunosupresores con el fin de suprimir los linfocitos T que podrían mediar problemas de rechazo del injerto y asegurar que su sistema inmune se reconstruya después de recibir el trasplante<sup>4</sup>.

Los métodos convencionales han sido altamente mieloablativos con el uso de radiación corporal total y altas dosis de quimioterapia. Como consecuencia, los pacientes presentan neutropenia grave y además de toxicidad en diferentes órganos. Los nuevos regímenes de acondicionamiento tienden a ser no mieloablativos, con menor toxicidad, menor frecuencia de mucositis, menor duración de la neutropenia y menor mortalidad temprana relacionada con el trasplante<sup>3</sup>. No obstante, tras el trasplante, los linfocitos T inmunocompetentes del mismo injerto pueden reconocer como extraños los antígenos de las células receptoras, desencadenando así una reacción inmunitaria intensa acompañada de respuestas inflamatorias en el

que dan lugar a daños en diferentes órganos y tejidos del receptor<sup>5</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir las manifestaciones orales de la EICH y en concreto la alteración de las glándulas salivales que esta provoca. Esta revisión está basada en publicaciones en inglés y español, que corresponde a estudios realizados en seres humanos, sin restricciones de tiempo y excluyendo publicaciones de casos clínicos aislados. Todavía queda por aclarar los mecanismos de daño y el rol de las citoquinas inflamatorias por las cuales se ven dañados diferentes tejidos y órganos por efecto de esta enfermedad. La hiposialia refleja directamente el grado de afectación glandular, así como la gravedad de la situación clínica de la EICH. Existen pocos estudios que destaquen la importancia de la patogenia de esta enfermedad sobre las glándulas salivales. Es necesario desarrollar nuevos regímenes terapéuticos para combatir el debilitamiento de las glándulas salivales como resultado de esta enfermedad.

## ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

Se trata de la complicación más característica en los trasplantes alogénicos de células hematopoyéticas. Una reacción de la médula ósea donada o las células madre contra el tejido del propio paciente. Este hecho da lugar a manifestaciones patológicas clínicas en todo el organismo (inmunodeficiencia, diarreas, pérdida de peso, alteraciones dermatológicas y hepáticas y manifestaciones orales)<sup>6</sup>. Es una enfermedad autoinmune y aloinmune que afecta múltiples órganos y tejidos, de curso variable que afecta la esperanza de vida de los pacientes que desarrollan la enfermedad. En los últimos 10 años, la incidencia de EICH aguda se ha mantenido constante, mientras que la de la EICH crónica parece haber aumentado en consecuencia a la creciente utilización de células hematopoyéticas en lugar de los trasplantes de médula ósea<sup>7,8</sup>.

En un 30-50% de los casos este conjunto sindrómico se da de forma aguda afectando generalmente a piel, tracto gastrointestinal e hígado, presentando una mortalidad entre el 20 y el 30%<sup>9,10</sup>. La forma crónica se da en el 50% de los casos (con una mortalidad del 5%). En la EICH crónica, la boca es una de las regiones más comúnmente afectadas, e incluso puede ser el único lugar del cuerpo que se ve afectado, siendo el segundo órgano más afectado por la EICHc después de la piel<sup>9,11,12</sup>. La cavidad oral puede verse afectada hasta en 80% de los pacientes que sufren EICH crónica<sup>13</sup> normalmente viene precedida por la forma aguda y por lo general se desarrolla durante los primeros tres años después del trasplante. Las manifestaciones clínicas orales de la EICH crónica (EICHc) son similares a las de otras enfermedades autoinmunes tales como liquen plano, lupus eritematoso, la esclerosis sistémica o el síndrome de Sjögren<sup>9,14</sup>. Se presentan como lesiones liquenoides, placas de hiperqueratosis y apertura bucal limitada secundaria a la esclerosis. Las manifestaciones generalmente son leves, aunque pueden evolucionar a lesiones erosivas y

ulceradas graves. Se presenta con amplia variedad de signos y síntomas que pueden dar lugar a complicaciones significativas a corto y largo plazo<sup>13</sup>. Es muy frecuente la afectación temprana de las glándulas salivales, lo que determina una sequedad oral con predisposición a caries y aumento de infecciones<sup>11</sup>. De acuerdo con algunos autores también muestra similitudes con otros trastornos como las alteraciones mucosas provocadas por quimio y/o radioterapia<sup>9,14</sup>. Se debe establecer el diagnóstico diferencial, pudiendo ser útil la biopsia de glándulas salivales y el análisis de la saliva<sup>4,6,9,15</sup>. En estos enfermos encontramos aumento de sodio, albúmina e IgG y disminución de la secreción de IgA y fosfato inorgánico. Teniendo en cuenta el punto de vista odontológico, la afectación alcanza al 80% de los pacientes<sup>9</sup>.

## AFECCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

A diferencia de la mucosa oral, la afectación de las glándulas salivales debido a la EICHc tiende a ser menos obvia y en ocasiones, pasa desapercibida. Muchos pacientes refieren xerostomía después de someterse a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas, y esto puede persistir durante el período en que se desarrolla la EICHc de la glándula salival, lo que hace que el inicio y el diagnóstico sean menos evidentes<sup>13</sup>. Las glándulas salivales son un objetivo importante de la EICH, y, en consecuencia, estos pacientes presentan una reducción en cuanto al flujo y calidad de la saliva, produciéndose la alteración de la mucosa oral dando lugar a mucositis<sup>16</sup>. Los daños en las glándulas salivales varían según la intensidad de la condición (si el paciente se ha sometido o no a radioterapia) y los niveles de linfocitos T y citoquinas proinflamatorias<sup>17</sup>. Además, la saliva juega un papel muy importante en la masticación y en la deglución, en el gusto, en el habla, en la remineralización de los dientes, en la regulación del pH oral y en la prevención de infecciones orales. La afectación de las glándulas salivales debido a la EICHc produce tanto cambios cualitativos como cuantitativos en la producción de la saliva, en la composición y en la extravasación de la misma<sup>13</sup>. Existen estudios que sugieren que un gran porcentaje de pacientes con esta enfermedad padecen una disfunción de las glándulas salivales inducida, que aparece de forma rápida después de un trasplante de médula ósea. La afectación de las glándulas salivales mayores y menores refleja la gravedad de la enfermedad, así como las alteraciones sialoquímicas que pueden servir de medida diagnóstica de la enfermedad<sup>16</sup>. Esto a su vez se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida del paciente en lo que se refiere a la cavidad oral, disminuye el índice de masa corporal y las manifestaciones orales se agravan progresivamente, además de la implicación de otros órganos<sup>9</sup>. En cambio, la presentación pediátrica de la EICHc oral rara vez se manifiesta con boca seca, disgeusia o disfagia<sup>18</sup>.

También existe reducción de otras funciones salivales básicas como la actividad antiinflamatoria, la protección contra heridas

epiteliales mecánicas o químicas, contra la enfermedad periodontal y la caries, además de verse afectadas la comunicación verbal, la nutrición y reparación de tejidos orales<sup>16,18</sup>. En consecuencia, se han descrito la presencia de infecciones secundarias producidas por virus herpes simple (HSV-1), Coxsackie, HHV-6 y -7 y Enterovirus. Además de otros fenómenos como alteraciones en la formación de raíces dentales, microdoncia, agenesia y maloclusión, considerados como efectos a largo plazo en pacientes trasplantados de células hematopoyéticas<sup>4</sup>. También, como consecuencia de la EICHc, se pueden desarrollar mucocelos superficiales recurrentes, generalmente estos se presentan como ampollas rellenas de mucosidad, indoloras, localizadas principalmente en el paladar, aunque pueden aparecer en la mucosa bucal, en la lengua o en cualquier localización donde haya glándulas salivales menores<sup>13</sup>.

Un estudio a largo plazo mostró como la EICH actúa sobre las glándulas salivales de forma rápida y severa, y la recuperación no se produce durante el primer año de monitorización del paciente. Las tasas de flujo salival en el grupo de EICH decreció gradualmente: un 39% y un 70% a los 2 y 12 meses respectivamente. La reducción de las tasas del flujo total salival en pacientes con EICH ha sido comprobado en varios estudios, así como las alteraciones bioquímicas e inmunológicas. En conclusión, los trabajos disponibles revelan una reducción media del 55-90% en las tasas de flujo salival de los pacientes con EICH<sup>16</sup>.

## RELACIÓN EICH Y SÍNDROME DE SJÖGREN

La EICH puede servir de modelo apropiado para el estudio de una patología autoinmune mucho más frecuente que afecta también a las glándulas salivales conocida como el Síndrome de Sjögren. En relación con este último síndrome la hiposalivación y la xerostomía puede manifestarse con cierta frecuencia como consecuencia de la progresiva atrofia de la glándula salival<sup>14,16</sup>.

En estudios experimentales realizados en roedores, los cambios patológicos que se revelan en la EICH sobre las glándulas salivales, se asemeja a las alteraciones observadas en el síndrome de Sjögren<sup>16</sup>. En general se observa una relación directa entre el grado de EICH (expresado por la pérdida de peso, el incremento en el peso del bazo, etc.) y la hipofunción y composición alterada de la saliva, así como cambios histopatológicos en glándulas salivales. En cuanto a la similitud de la participación de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren y la EICH, es importante tener en cuenta los hallazgos de Hiroki<sup>18</sup>, donde se vio que dos parámetros examinados resultaron ser diferentes en ambas enfermedades antes mencionadas:

- En el síndrome de Sjögren los linfocitos T CD4+ fueron predominantes, mientras que en la EICH predominaron ligeramente los CD8+. Mientras que el 10-30% de los linfocitos que infiltran las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren son linfocitos B, en la EICH había menos del 10% de infiltración de linfocitos B.

- En pacientes con EICH la expresión de las moléculas de adhesión en las células del epitelio ductal de las glándulas salivales, en especial la VCAM-1, se encontraron en mayor cantidad a los casos síndrome de Sjögren.

Son necesarios nuevos trabajos para comprobar dichas diferencias ya que clínicamente estas dos entidades son similares, en cuanto a los antecedentes inmunológicos y los síntomas clínicos, causando xerostomía y la xeroftalmia.

## EFFECTOS SIALOQUÍMICOS DE LA EICH

En cuanto a la alteración de los componentes de la saliva en pacientes con EICH un estudio destacó que la saliva de estos pacientes tenía grandes concentraciones de sodio, magnesio, factor de crecimiento epidérmico (EPG), proteínas totales, albúmina e IgG. Por tanto, la saliva representa un potencial identificador de biomarcadores para la EICHc, en un estudio realizado por Devic y cols.,<sup>17</sup> se identificaron hasta 82 proteínas salivares que mostraban cambios cuantitativos en su expresión en pacientes con EICHc oral, y hallaron dos posibles biomarcadores para la EICHc oral, siendo estos la IL-1ra y la CSTB, ambos aparecían reducidos en el grupo EICHc.

En un estudio más reciente, realizado por Souza y cols.,<sup>19</sup> se sugiere que la Mucina-16 (MUC16) y el Receptor beta del factor estimulante de colonias tipo 2 (Colony-stimulating factor 2-receptor beta) (CSF2RB) pueden ser predictores de la EICHc oral, estas proteínas están asociadas con la proliferación y migración celular en los procesos inflamatorios.

El incremento de la concentración de sodio en la secreción de las glándulas salivales menores, y la saliva total de pacientes con EICH, se podría explicar por la EICH inducida y la infiltración de linfocitos (mediada por el sodio) dañando el sistema ductal de las glándulas salivales. El significado del aumento de (EPG), proteínas totales, albúmina e IgG puede ser el resultado directo de la EICH, induciendo el daño al parénquima glandular. Sin embargo, esto puede ser debido al trasudado de los componentes del suero provenientes del tejido gingival inflamado en los lugares afectados por la enfermedad. Las lesiones en glándulas salivales mediadas por EICH muestran características histológicas de muerte celular por infiltrado linfocitario. Recientemente se ha demostrado que la proteína "perforina" y "gran-zima B" están involucradas en el proceso de apoptosis inducida por linfocitos T citotóxicos, lo que lleva a la lesión epidérmica en la EICH, pudiendo ser un mecanismo similar en las lesiones de glándulas salivales inducidas por la EICH<sup>15</sup>.

Otro factor que puede estar implicado en las lesiones de glándulas salivales es la proteína de choque térmico-70 (heat shock protein-70, HSP-70). Se ha mostrado un incremento de HSP-70 y los anticuerpos reactivos con HSP-70 paralelamente al inicio y con el agravamiento de la enfermedad. Por otra parte, existen trabajos acerca de la proteína deoxispergualina, proteína que mejora la enfermedad. Se ha mostrado que esta proteína reduce los niveles de HSP-70, dando lugar a una disminución en los niveles en suero de IL-2, IFN $\gamma$ , e FNT $\alpha$ ,

que han estado implicados en la EICH induciendo lesiones en órganos diana. El óxido nítrico también se ha relacionado con la destrucción de tejidos en la enfermedad EICH. El inicio de la EICH se acompaña de macrófagos primarios (M phi), lo que se traduce en la expresión de la óxido nítrico-sintetasa con la producción de óxido nítrico en respuesta al lipopolisacárido. La exposición continua de IFN $\gamma$  es requisito para mantener un estado preparado de macrófagos primarios (M phi) durante la EICH<sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA EICHc ORAL

La enfermedad sigue siendo difícilmente controlable, aunque actualmente la terapia convencional ha dado remisión total en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>16</sup>. Hasta hace poco tiempo las opciones de tratamiento han sido bastante limitadas, consistiendo en fármacos inmunosupresores principalmente metilprednisolona y ciclosporina<sup>20-23</sup>. El clínico tiene la necesidad de probar una combinación terapéutica para manejar con éxito los síntomas orales de la EICH. El principal objetivo del tratamiento consiste en disminuir el dolor, mantener la habilidad de comer, incrementar la calidad de vida y prevenir la destrucción de tejidos orales, así como conservar la dentición del paciente<sup>18</sup>. Por ello, los pacientes deberán ser educados en la importancia de mantener una buena higiene oral, y deberán evitar aquellos productos, como determinadas pastas de dientes que contienen lauril sulfato, y ciertos alimentos, especialmente aquellos que son ácidos, picantes y carbonatados, para prevenir el agravamiento de los síntomas<sup>13</sup>.

**Farmacoterapia sistémica:** Los corticoides sistémicos están indicados en los casos más graves, cuando EICHc afecta a varios órganos. Dicho tratamiento a su vez se puede complementar con medidas locales en pacientes con lesiones accesibles, tales como las de la piel y la cavidad oral<sup>4,21</sup>. El tratamiento inmunosupresor está limitado por el riesgo incrementado de aparición de infecciones oportunistas (una de las principales causas de muerte en pacientes trasplantados de médula ósea)<sup>21</sup>.

**Tratamiento sistémico no farmacológico:** Fotoforesis extracorpórea: La exposición a los rayos UVA tras la administración oral de 8-metoxipsoraleno (PUVA) produce entrecruzamiento de ADN, lo que lleva a la apoptosis de los linfocitos T aloreactivos, normaliza el cociente CD4/CD8 e induce la regulación de células T. Se basa en la exposición extracorpórea de las células mononucleares de sangre periférica a los rayos UVA, seguido de la reinfusión de las células tratadas del paciente y fármacos tales como sirolimus, everolimus, pentostatina, rituximab e imatinib<sup>21,24</sup>. Todavía está por estudiar la eficacia de esta terapia enfocada a pacientes con EICHc oral. No obstante, la terapia con PUVA puede incrementar el riesgo de carcinoma oral de células escamosas (COCE) en pacientes trasplantados<sup>21</sup>.

**Terapia local y tópica:** Ofrece las ventajas de presentar menos efectos secundarios e interacciones medicamentosas, además de la capacidad de intensificar el tratamiento de un

área específica. Es la terapia más empleada en pacientes con EICH crónica oral. Tenemos diferentes alternativas, tales como:

- Enjuagues con budesonida y dexametasona 0,1mg/cc. Se pueden emplear otros agentes tópicos como flucinonida, propionato de clobetasol, beclometasona y acetónido de triamcinolona.
- Ciclosporina tópica en pomada: ha sido probada en pequeños estudios abiertos en pacientes con EICH oral, pero aumenta la malignización de lesiones.
- Tacrolimus tópico en pomada: recientemente ha habido informes que indican la posible eficacia sobre la EICH crónica oral con limitados efectos secundarios. También se ha relacionado con malignización de lesiones<sup>21</sup>.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA EICH SOBRE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Estas directrices tienen como objetivo prevenir la sequedad bucal inducida por la EICH. Se deben adoptar medidas paliativas para tratar de incrementar el confort del paciente y reducir el riesgo de caries<sup>20</sup>.

- Se recomienda beber abundante agua, así como el uso de chicles y caramelos sin azúcar, que estimulen la secreción salival, agentes hidratantes orales y otros sustitutos de saliva o salivas artificiales<sup>16,21,25</sup>.
- Los pacientes sintomáticos deben evitar el uso de dentífricos mentolados o que contengan agentes blanqueantes, sustituyéndolos por otros con sabor más suave, como por ejemplo, los dentífricos para niños<sup>25</sup>.
- Se debe prevenir el alto índice de caries y las infecciones por *Candida* como consecuencia de la xerostomía. Por lo tanto se debe valorar el uso de compuestos fluorados tópicos para prevenir la caries, como por ejemplo fluoruro sódico al 5% en barniz (25.000 ppm). Se monitorizará al paciente cada 3 meses<sup>21,25</sup>.
- Evitar los fármacos que puedan agravar la xerostomía, como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, los antihistamínicos y/o los analgésicos narcóticos.
- Se puede valorar el uso de terapia con agonistas colinérgicos como cevimelina o pilocarpina hidrocloreto (Salagen®, Megapharm, Israel)<sup>16,21,22,25</sup>. Los estudios de tratamiento con agonistas colinérgicos en pacientes con xerostomía significativa son muy escasos<sup>22</sup>. En un estudio, Nagler y Nagler<sup>22</sup> afirman que el uso de este fármaco produce un incremento significativo de las tasas de flujo salival de las glándulas mayores, así como la secreción de saliva total<sup>16,22</sup>. El patrón de incremento en las tasas de flujo salival reveló una respuesta importante inicial seguido por una reducción moderada. Sin embargo, los pacientes mostraron una inversión total de las molestias salivales que habían experimentado antes de tomar la droga y el alto nivel de satisfacción se mantuvo durante los 6 meses del estudio. La interrupción

de la administración del fármaco, en pacientes con EICH a los 2 meses hace retornar al estado de hiposalivación inicial<sup>16</sup>. Se ha demostrado que la pilocarpina hidrocloreto normaliza los componentes salivales alterados por la EICH inducida<sup>16</sup>. No obstante, también se han reportado efectos secundarios derivados del uso de este fármaco como, por ejemplo: cefalea, náuseas, diarrea, visión borrosa y sensación de escalofríos<sup>23</sup>. También existen una serie de contraindicaciones para el uso de la pilocarpina: glaucoma, patología cardíaca o asma<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

Todavía no se han definido bien los criterios para evaluar la prevalencia y las características de la alteración de las glándulas salivales en estos pacientes. Es necesario un mejor entendimiento de los mecanismos lesivos y el rol de las citoquinas inflamatorias que afectan el parénquima de muchos de los órganos afectados y especialmente las glándulas salivales, como consecuencia de un trasplante de médula ósea. Actualmente resulta difícil monitorizar tanto la enfermedad como su terapia. La hiposalivación es muy sensible y se relaciona con la gravedad de la situación clínica de la EICH. De esta forma, la evaluación objetiva de dicha función salival mediante criterios estandarizados puede ser incorporada como medida de resultado en futuros ensayos clínicos de EICHc. Es necesario desarrollar nuevos regímenes terapéuticos para combatir el debilitamiento de las glándulas salivales como resultado de esta enfermedad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Villasís-Keever A, Mosqueda JL. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 381-386.
2. Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol* 2014; 21:141-7.
3. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablato de células progenitoras hematopoyéticas. Mitos y realidades. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 291-297.
4. Margaix-Munõz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrion MG, Poveda-Roda R. Graft-versus host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent* 2015;7 (1): e138-45.
5. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am* 2014; 58: 351-68.
6. Rojas A G, González GN, Venables GC, Araos HD. Enfermedad injerto contra huésped (EICH). Caso clínico con expresión en mucosa bucal. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1570-1573.
7. Linhares YP, Pavletic S, Gale RP. Chronic GVHD: Where are we? Where do we want to be? Will immunomodulatory drugs help?. *Bone Marrow Transpl* 2013; 48: 203-9.
8. Travník R, Beckers M, Wolff D, Holler E, Landthaler M, Karrer S. Graft-versus-Host Disease (GvHD) - an update : Part 1: Patho-physiology, clinical features and classification of GvHD. *Hautarzt* 2011; 62: 139-54
9. Domínguez-Reyes A, Aznar-Martín T, Barbería-Leache E, Cabrera- Suárez E. Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso. *Med Oral* 2003; 8: 361-365.
10. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSC: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol* 2005; 41: 865-77.
11. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: 110-5
12. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis* 2013; 19 (4): 327-346.
13. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012; 120 (17): 3407-3418.
14. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, Avila DN, Bishop RJ, Cowen EW. Salivary gland involvement in chronic graft-versus-host disease: prevalence, clinical significance, and recommendations for evaluation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2010; 16: 1362-9.
15. Puyal-Casado M, Jiménez-Martínez C, Chimenos-Küstner E, López-López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003; 8: 10-18
16. Nagler RM, Nagler A. Salivary Gland Involvement in Graft-versus-Host Disease: the underlying mechanism and implicated treatment. *IMAJ* 2004; 6: 167-172.
17. Devic I, Shi M, Schubert MM, Lloid M, Izutsu KT, Pan C, et al. Proteomic analysis of saliva from patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (7): 1048-1055.
18. Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Hayashi S, Harada M, Niho Y, Oka M. A comparison of glandular involvement between chronic graft-versus-host disease and Sjögren's syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(4): 298-307.
19. Souza MM, de Paula FM, Hsieh R, Macedo MC, Corral MA, Nunes TB, y cols. Could mucin 16 and colony-stimulating factor 2-receptor beta possible graft versus host disease biomarkers? Medical hypotheses. *Med Hypotheses* 2017; 100: 89-93.
20. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig* 2011; 15: 127-39.
21. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, Pavletic SZ, Atkinson JC. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 2008; 14 (5): 396-412.
22. Nagler RM, Nagler A. Pilocarpine hydrochloride relieves xerostomia in chronic graft-versus host disease: a sialometrical study. *Bone Marrow Transpl* 1999; 23: 1007-1011.
23. Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, Díaz- Franco MA, Coll-Muñoz AM. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral* 2004; 9: 204-11.
24. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158: 30-45.
25. Couriel D, A. Carpenter P, Cutler C, Bolaños-Meade J, S. Treister N, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-Host disease: v. ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2006; 12: 375-396.
26. Salmasian H, Rohanizadegan M, Banihosseini S, Rahimi-Darabad R, Rabbani-Anari M, Shakiba A. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GVHD) after allogeneic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD005565.