

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9931>

Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos

Dermatological manifestations in graft-versus-host disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Valentina Duque,¹ Olga Isabel Arango,¹ Libia María Rodríguez,² Marcos Arango,³ Andrés Felipe Escobar,⁴ Lina Vanessa Gómez⁵

Resumen

OBJETIVO: Determinar las manifestaciones dermatológicas de enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, efectuado en población que recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos con posterior diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped, realizado de 2015 a 2020. La información de las variables de interés se obtuvo a través de la revisión de historias clínicas.

RESULTADOS: Se incluyeron 68 pacientes, 39 eran hombres. La mediana de edad fue de 17 años. El principal motivo de trasplante de médula ósea fue enfermedad hematológica maligna, la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente ($n = 20$). El síntoma y signo más frecuente fue el prurito ($n = 30$) y el eritema ($n = 53$). En cuanto a la afectación de superficie corporal total, lo más frecuente fue la enfermedad generalizada ($n = 40$).

CONCLUSIONES: Es importante tener presente esta afección en pacientes inmunosuprimidos, al ser una enfermedad multisistémica su manifestación puede ser amplia; sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados tienen síntomas o signos en la piel o las mucosas como una de las primeras manifestaciones.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de médula ósea; trasplante de progenitores hematopoyéticos; enfermedad injerto contra huésped; esteroides; pacientes inmunosuprimidos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the dermatological manifestations in graft-versus-host disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in a high-complexity institution in Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, observational study done from 2015 to 2020 in patients that underwent hematopoietic stem cell transplantation who were later diagnosed with graft-versus-host disease. Information of the variables of interest was obtained by reviewing medical histories.

RESULTS: A total of 68 patients were included, 39 were men; the median age was 17 years. The principal cause for bone marrow transplant was hematologic malignancy, acute lymphoblastic leukemia was the most frequent ($n = 20$). The most common symptoms and signs were itching ($n = 30$) and erythema ($n = 53$). Regarding total body surface compromise, generalized disease was the most frequent ($n = 40$).

¹ Médica general egresada.

² MSc Epidemiología, docente de la Facultad de Medicina.

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

³ Especialista en Hematología, Universidad Nacional de Colombia.

⁴ Pediatra hematólogo, Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁵ Dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana. Jefe de la Sección de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Especialista en educación para profesionales de la salud, Universidad Rosario-Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: marzo 2024

Correspondencia

Valentina Duque
vduquec29@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Duque V, Arango OI, Rodríguez LM, Arango M, Escobar AF, Gómez LV. Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 456-464.

CONCLUSIONS: *It is important to consider this entity in immunosuppressed patients. As a multisystemic disease, it can be extensive; however, most affected patients present symptoms and/or signs on the skin or mucous membranes as one of the first manifestations.*

KEYWORDS: *Bone marrow transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease; Steroids; Immunosuppressed patients.*

ANTECEDENTES

Las enfermedades dermatológicas son una importante causa de morbilidad en los pacientes inmunosuprimidos,¹ por lo que resulta importante identificar oportunamente las lesiones en piel, mucosas y anexos que ocurren en este contexto. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es causa frecuente de inmunosupresión en nuestro medio; esta condición puede predisponer a la aparición de diversas lesiones mucocutáneas no malignas, como alopecia (25-46.3%), psoriasis (16%), vitiligo (14%), cambios ungueales (6-24.3%), mucositis (75.6%), xeroderma (70.7%), estomatitis (22%) y enfermedad injerto contra huésped (17.1%).²

En Colombia de 2010 a 2014 se practicaron 1814 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y actualmente su práctica es cada vez más común, por lo que es importante tener en cuenta todo el espectro de manifestaciones que pueden sobrevenir de manera secundaria.³

La enfermedad injerto contra huésped es multisistémica y puede aparecer como complicación del trasplante hematopoyético. En ella los órganos afectados con mayor frecuencia y de manera más temprana son la piel y las mucosas (20 al 70%).⁴ La incidencia varía entre el 20 y el 70% según el grado de disparidad del HLA, la intensidad del

esquema de acondicionamiento y del estadio de la enfermedad primaria; la edad del paciente también influye. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica se incrementa desde un 13% entre pacientes de 10 a 20 años hasta un 40% en sujetos mayores de 20 años.⁵⁻⁸

En Colombia sólo se cuenta con un estudio de cohorte efectuado en pacientes menores de 18 años, entre 2001 y 2015, en el que se encontró que la incidencia global de enfermedad injerto contra huésped aguda secundaria a trasplante alogénico fue del 59%. La incidencia en otros estudios es del 35 al 50%, ésta dependerá de la disparidad de HLA (principal determinante), la fuente de células madre, la edad del paciente, el régimen de acondicionamiento mieloablativo, el sexo, que el donante sea una mujer múltipara, el estado de la enfermedad subyacente y la profilaxis utilizada.⁹⁻¹²

Esta afección implica un alto grado de morbilidad y mortalidad; es la segunda causa de muerte en los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos y causa gran afectación de la calidad de vida.¹³

Debido al incremento en la práctica de este procedimiento, cada vez es más frecuente observar la enfermedad injerto contra huésped como una de sus complicaciones más relevantes.¹² Si bien

hay estudios internacionales de las últimas décadas que describen las características de estas manifestaciones y su frecuencia, no se dispone de estudios locales recientes que caractericen esas manifestaciones.

El objetivo de este estudio es caracterizar las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, de 2015 a 2020, con el fin de aportar evidencia científica local para incentivar el diagnóstico oportuno de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes de una institución de alta complejidad, que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos y posteriormente fueron diagnosticados con enfermedad injerto contra huésped por criterio clínico del hematólogo, dermatólogo o biopsia de piel, de 2015 a 2020.

Se excluyeron los pacientes con una afección dermatológica de base previa al trasplante de progenitores hematopoyéticos o quienes tuvieran otra causa de inmunodeficiencia adicional al trasplante de progenitores hematopoyéticos. No se estimó una muestra, sino que se incluyó toda la población que cumpliera los criterios de elegibilidad durante el periodo del estudio.

Proceso de recolección de la información

La información se recolectó a partir de la revisión de historias clínicas y los datos se ingresaron en un formato electrónico previamente diseñado en el programa REDCap, teniendo en cuenta las siguientes variables: *Sociodemográficas*: sexo, edad al momento de diagnóstico de enferme-

dad injerto contra huésped, zona de residencia, afiliación a seguridad social.

Clínicas: enfermedad de base que llevó al trasplante de progenitores hematopoyéticos y tipo del mismo, días postrasplante en los que se manifestó la enfermedad injerto contra huésped, síntomas y signos, localización de las lesiones, si tenía afectación de anexos, daño de mucosas, enfermedad injerto contra huésped aguda, crónica o síndrome de solapamiento y extensión de la afectación cutánea.

Diagnóstico y tratamiento: si requirió o no biopsia de piel y tipo de tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas en mediana con su rango intercuartílico (p25-p75) debido al no cumplimiento del supuesto de la normalidad de los datos. Los análisis se hicieron en el paquete estadístico IBM SPSS 25.0.

Consideraciones éticas

Esta investigación se clasificó como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y fue avalada por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana y de la institución participante.

RESULTADOS

Se revisaron 141 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped, de los que 9 no cumplieron los criterios de inclusión. De los 132 registros restantes, se excluyeron 64 por lo que finalmente se incluyeron

68. El proceso de selección de los participantes se describe en la **Figura 1**.

Características sociodemográficas

De los pacientes incluidos, 39 eran hombres, la mediana de edad fue de 17 años (RIC 6.5-30) y 65 (95.6%) residían en zona urbana. El principal motivo de trasplante de progenitores hematopoyéticos fue enfermedad maligna (n = 63), la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente (n = 20). El trasplante tipo haploidéntico fue el más practicado. **Cuadro 1**

Manifestaciones dermatológicas

Se observó que 46 de los 68 pacientes tuvieron síntomas en la piel o las mucosas, de los que

el prurito (n = 30) y la xerosis (n = 22) fueron los más frecuentes. Asimismo, más de la mitad de los pacientes tuvo signos en la piel de la enfermedad; el eritema (n = 53) y el exantema (n = 41) fueron los más reportados. Por el contrario, las lesiones en las mucosas, las uñas, la piel cabelluda y el vello corporal fueron menos frecuentes. **Cuadro 2**

En cuanto al daño de superficie corporal total por la enfermedad, la mayoría de los pacientes (n = 40) tenía enfermedad generalizada; el tronco y las extremidades fueron las áreas principalmente afectadas (n = 51). Sólo cuatro pacientes que tuvieron enfermedad aguda manifestaron eritrodermia. En la mayoría de los pacientes se reportó una extensión de las lesiones del 25 al 50% en el caso de la enfermedad aguda (n =

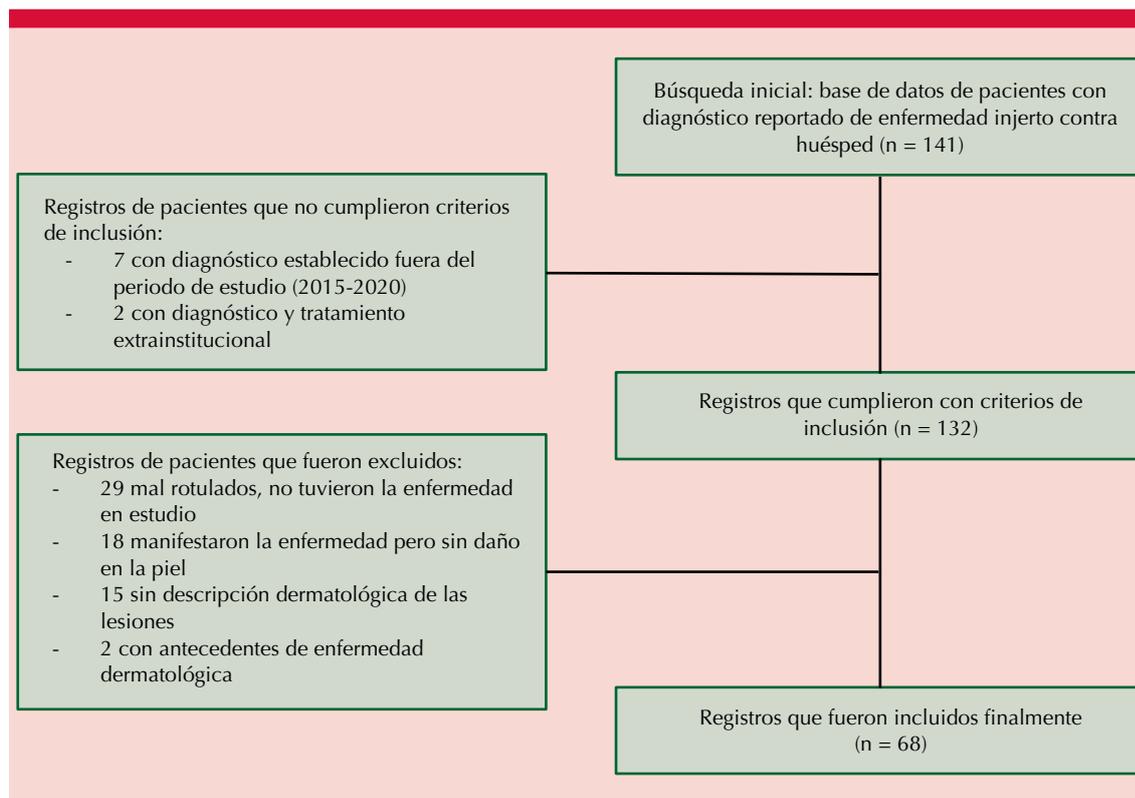


Figura 1. Proceso de selección de los participantes.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población estudiada (n = 68)

Características sociodemográficas	n
Sexo masculino	39
Edad en años	17 (6.5-30)*
Residencia en zona urbana	65
Motivo del trasplante	
Enfermedad maligna	63
Hemopatía benigna	3
Inmunodeficiencia congénita o enfermedad metabólica	2
Tipo de trasplante	
Haploidéntico	58
Histoidéntico	8
De cordón	2

* Mediana (p25-p75).

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68) (continúa en la siguiente columna)

Manifestaciones dermatológicas	n
Síntomas en la piel o las mucosas	46
Prurito	30
Xerosis	22
Dolor	4
Xerostomía	4
Disestesias	2
Alteraciones en la sudoración	1
Otro	3
Signos en la piel	60
Eritema	53
Exantema	41
Hiperpigmentación	17
Morfea y lesiones esclerodermiformes	8
Eritrodermia	7
Liquen plano <i>like</i>	7
Hipopigmentación	4
Liquen escleroso	3
Ictiosis	3
Edema	2

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68) (continuación)

Manifestaciones dermatológicas	n
Queratosis pilaris	2
Ampollas	1
Escarlatiniformes	1
Poiquilodermia	1
Otro	7
Lesiones en las uñas	8
Uñas frágiles	5
Distrofia de uñas	2
Anoniquia	2
Otra	6
Lesiones en zonas pilosas	8
Alopecia no cicatricial	2
Adelgazamiento de la piel cabelluda	1
Otra	9
Lesiones en las mucosas	14
Liquen plano oral	10
Mucositis	5
Úlceras	4
Eritema	1
Hiperqueratosis	1
Otra	3

Otros: xeroftalmia, fimosis.

14) y del 19 al 49% en la enfermedad crónica (n = 13).

Diagnóstico

Treinta y seis pacientes tuvieron daño gastrointestinal concomitante y 31 hepático; los demás pacientes manifestaron afectación en la piel. Con una mediana de días transcurridos entre el trasplante y el diagnóstico de enfermedad en un órgano diferente a la piel de 38 días (RIC: 22-104) y de 37 días (RIC: 17-113) entre el trasplante y el diagnóstico en la piel. A su vez, se determinó que 37 pacientes manifestaron enfermedad

injerto contra huésped aguda, 19 crónica y 12 síndrome de solapamiento.

A 43 pacientes se les tomó biopsia de piel. Los hallazgos más frecuentes fueron: vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, infiltrado linfocítico perifolicular o ambos. **Cuadro 3**

Tratamiento

En lo que respecta al tratamiento, los esteroides tópicos y sistémicos fueron los principales medicamentos prescritos, los cuales se administraron en 49 pacientes. Además, se prescribieron inhibidores de calcineurina de manera tópica en 9 casos. Sólo cinco pacientes recibieron fototerapia. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

En este estudio se hace una aproximación a las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped secundaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro de alta complejidad de Colombia, describiendo, a su vez, las características sociodemográficas de la población incluida.

En cuanto a la distribución por sexo, se observó mayor frecuencia en hombres, similar a lo encontrado en estudios previos,^{4,14} donde el 55.8

Cuadro 4. Tratamiento de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68)

Tratamiento	n
Esteroides tópicos	49
Inhibidor de la calcineurina tópico	9
Esteroides sistémicos	49
Fototerapia	5
Otro tratamiento tópico diferente al mencionado	5
Otro tratamiento sistémico diferente al mencionado	11

y 61% eran hombres. Esto podría explicarse porque la principal enfermedad que motivó al trasplante de progenitores hematopoyéticos en la población estudiada fue la leucemia linfoblástica aguda, cuya incidencia es mayor en hombres, según un estudio de cáncer pediátrico desarrollado en Antioquia, Colombia.¹⁵

Respecto a otras variables sociodemográficas, 34 pacientes eran menores de 17 años, lo que corrobora los hallazgos de la bibliografía.^{14,16} El predominio de este grupo etario puede atribuirse también a la malignidad hematológica como principal motivo para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que es una afección que suele afectar a población joven.¹⁵

Entre las manifestaciones clínicas, el signo más frecuente fue el eritema y las áreas del cuerpo más afectadas fueron el tronco y las

Cuadro 3. Hallazgos reportados en biopsias de piel (n = 43)

Hallazgo	n
Vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, infiltrado linfocítico perifolicular o ambos	19
Cambio focal vacuolar de los queratinocitos basales	9
Liquen plano <i>like</i> : hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis, hiperplasia epidérmica en dientes de sierra, dermatitis de interfase, queratinocitos disqueratósicos	6
Otros no especificados	4
Piel normal o sin cambios de enfermedad injerto contra huésped	3
Fusión de vacuolas basales hasta formar hendiduras y microvesículas	1
Grandes áreas de separación entre la dermis y la epidermis	1

extremidades; esto contrasta con el estudio de Angulo-Álvarez y su grupo,¹⁶ en el que, si bien el eritema fue el signo más frecuente, la localización más común fueron las plantas y las palmas. Asimismo, en un estudio efectuado en México durante 2011, en población pediátrica, las áreas de mayor afectación fueron las palmas y las plantas y el hallazgo clínico más frecuente fue el exantema máculo-papular.^{4,16} Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias en el tipo de población estudiada, la edad de aparición y el estadio de la enfermedad.

En este estudio no se observó la tríada clásica de manifestación aguda descrita en la bibliografía,¹³ que consta de exantema, diarrea e hiperbilirrubinemia significativa que se manifiesta clínicamente como ictericia, debido a que, en ningún paciente independientemente de la clasificación cronológica de la enfermedad, se reportó ictericia. Lo anterior podría explicarse por la frecuencia de daño gastrointestinal y hepático en la población en cuestión, porque el 52% de los pacientes tuvieron daño gastrointestinal y el 45% hepático, lo que difiere con un estudio argentino con un tamaño de muestra similar que encontró un 47% de daño intestinal y un 29.8% de daño hepático; sin embargo, tampoco se reporta el hallazgo de ictericia, que puede ser una manifestación tardía de la enfermedad e indica afectación hepática considerable.⁴

Si bien el diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped es clínico,¹³ en nuestro medio y en el contexto de la población estudiada, que se encuentra en regímenes estrictos de inmunosupresión, la diferenciación clínica de esta enfermedad de otras como las toxicodermias y los exantemas virales⁴ puede retrasar o dificultar el diagnóstico, por lo que la biopsia es una herramienta de gran ayuda.

En este estudio, de los 68 pacientes estudiados, 43 requirieron biopsia para la confirmación del diagnóstico, el hallazgo histopatológico más

común fue la vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, el infiltrado linfocítico perifolicular o ambos, lo que es comparable con lo encontrado en el estudio de De Diego y su grupo;⁴ esto podría deberse a que la biopsia se tomó en un estadio evolutivo similar de la enfermedad, porque en ambos estudios el lapso entre el trasplante y el diagnóstico de la enfermedad es similar: 37 días en este estudio y 29.3 días en el estudio comparativo.⁴

Hubo poco daño en las mucosas, pero destaca que la manifestación clínica más frecuente fue el líquen plano oral. En un reporte de caso en Brasil también se encontraron lesiones liquenoides en la mucosa oral seis meses después del diagnóstico por afectación cutánea. La poca frecuencia del hallazgo de daño en las mucosas podría explicarse por el estadio de la enfermedad en el que se describieron las lesiones o, incluso, que los pacientes las hayan manifestado posterior al alta hospitalaria, lo que, por la metodología del estudio, pudo no haberse reportado.¹⁷

En cuanto a las fortalezas del estudio, resalta el buen diligenciamiento de las historias clínicas que permitió la extracción de todos los datos necesarios para evaluar la frecuencia de cada característica en la población, la adecuada descripción semiológica de los hallazgos dermatológicos y síntomas referidos por los pacientes.

Si bien la población estudiada fue de 68 pacientes, se considera que es una muestra significativa debido a la baja incidencia de la enfermedad en la población general, lo que genera resultados representativos y arroja nuevos hallazgos epidemiológicos que pueden extrapolarse a la población general acorde con el contexto. Asimismo, los hallazgos en cuanto a signos y síntomas, localización y afectación de las mucosas y anexos tuvieron un comportamiento muy similar a lo encontrado en la bibliografía revisada, lo que permite reforzar las herramientas para un diagnóstico clínico oportuno.

En cuanto a las limitaciones del estudio, al ser éste observacional, descriptivo y retrospectivo, se toma el dato semiológico encontrado en el momento en que se revisó la historia clínica, que pudo haber evolucionado posteriormente a formas crónicas con cambios semiológicos u otras variaciones, de acuerdo con el curso natural de la enfermedad. También, en ocasiones, la ausencia de ciertos datos, como la localización de las lesiones en algunos pacientes, puede afectar las estadísticas al momento de la tabulación de los resultados. Asimismo, no todos los pacientes fueron valorados por el servicio de Dermatología, por lo que algunas lesiones no estaban extensamente descritas.

CONCLUSIONES

Es importante tener presente la enfermedad injerto contra huésped en pacientes inmunosuprimidos que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Al ser una enfermedad multisistémica, su manifestación puede ser amplia; sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados tienen síntomas o signos en la piel o en las mucosas como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en cuestión. Aunque el diagnóstico es clínico, debe identificarse cuáles pacientes se benefician de la biopsia en la piel, las mucosas o los anexos para confirmación de la enfermedad debido a la amplia gama de posibles diagnósticos diferenciales en población inmunosuprimida y con una clínica similar o en ocasiones indistinguible. El diagnóstico y tratamiento oportunos pueden influir en el curso de la enfermedad y evitar la cronificación y secuelas en la piel y en otros sistemas que afectan la calidad de vida de los pacientes. Por último, es necesario continuar las investigaciones en el área para ampliar el entendimiento de esta enfermedad y así mejorar el abordaje actual.

REFERENCIAS

1. Pimentel CL, Dalmau J, Puig L, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados: estudio de 63 pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34: 216-222.
2. Bhat T, Coughlin CC. Dermatologic considerations in pediatric transplant recipients. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30 (4): 520-5. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000654
3. Instituto Nacional de Salud. El Instituto Nacional de Salud respalda la tradición científica y técnica de trasplantes de médula ósea en Colombia. Bogotá DC, Comunicación Institucional. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/el-instituto-nacional-de-salud-respalda-la-tradicion-cientifica-y-tecnica-de-trasplantes-de-medula-osea-en-colombia.aspx>
4. De Diego MC, Stringa M, Eimer L, y col. Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Dermatol Argent* 2013; 19 (1): 26-33.
5. Montoya CL, Sierra M, Vidal A. Enfermedad de injerto cutáneo contra huésped. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2016; 24 (2): 90-102.
6. García Gómez JJ, Gómez Echeverri LF, Velásquez Lopera M y col. Enfermedad Injerto Contra Huésped. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2004; 12 (3): 60-62.
7. Domínguez GMA, Rodas-Díaz AC. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2012; 21 (3): 104-108.
8. Wegner AA, Pacheco VS, Céspedes FP, et al. Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. *Rev Chilena Pediatr* 2007; 78 (5): 500-510. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062007000500008>
9. Medina D, Gonzales L, Davalos D, et al. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides. *Rev Colomb Cancerol* 2018; 22 (2): 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.05.004>
10. Fernández Matilla M, Feced Olmos C, Alegre Sancho JJ. Síndromes esclerodermiformes. En: *Sociedad Valenciana Reumatología Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*. 2a ed. Valencia: Ibañez & Plaza Asociados; 2013: 323-41.
11. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19 (1): 33-50. DOI:10.1007/s40257-017-0306-9
12. Stringa MF. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea. *Dermatol Argent* 2010; 16 (4): 252-261.

13. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (3): 183-193. DOI: 10.1016/j.ad.2015.10.003
14. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126 (3): 406-414. DOI:10.1182/blood-2015-01-620872
15. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ Salud* 2020; 22 (2): 112-119. <https://doi.org/10.22267/rus.202202.182>
16. Angulo Álvarez DM, Hernández Guerrero AT, Pulido Díaz N. Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57: 330-335.
17. Hernández CCM, Córdova PR, Nemoto VSI, et al. Enfermedad injerto contra huésped: sus manifestaciones bucales. *Rev Cubana Estomatol* 2017; 54 (1): 106-112.

