

Afectación ocular en la enfermedad injerto contra huésped

Ocular damage in graft-versus-host disease

Alexeide de la C. Castillo Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8319-6592>

Justo L. Noriega Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4304-3898>

María del Carmen Benítez Merino¹ <https://orcid.org/0000-0003-0773-3680>

Silvia López Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-6266-2347>

Xiomara Casas Arias¹ <https://orcid.org/0000-0002-2405-3743>

Nashelly Mejía Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0001-6281-0162>

¹Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: alexcastillo@infomed.sld.cu

RESUMEN

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos está indicado en el tratamiento de diversos trastornos de la sangre, sobre todo en las neoplasias malignas. La enfermedad injerto contra huésped es la complicación principal de los trasplantes alogénicos de órganos hematopoyéticos. Es una enfermedad inmunológica provocada por la interacción entre el donante y el receptor, mediante respuestas innatas y adaptativas. Con gran frecuencia afecta la piel y el sistema gastrointestinal. Diferentes pueden ser las manifestaciones oculares, pero son las alteraciones de la superficie ocular las más frecuentes. Los cambios en la superficie ocular pueden provocar ceguera. El diagnóstico y el tratamiento precoz mejoran el pronóstico. Además del tratamiento general de la enfermedad es necesario instaurar medidas específicas para controlar las alteraciones oculares. Se realizó una revisión sobre los artículos publicados con el objetivo de conocer sobre la enfermedad injerto contra huésped y su afectación ocular.

Palabras clave: Enfermedad injerto contra huésped; superficie ocular; afectación ocular.

ABSTRACT

Allogeneic transplantation of hematopoietic precursors is indicated in the treatment of various blood disorders, particularly malignant neoplasms. Graft-versus-host disease is the main complication of allogeneic transplants of hematopoietic organs. GVHD is an immunological condition caused by the interaction between the donor and the recipient manifested as innate and adaptive responses. It very often affects the skin and the gastrointestinal system. A variety of ocular manifestations may also occur, the most common of which are ocular surface alterations. Changes in the ocular surface may cause blindness. Early diagnosis and treatment improve prognosis. Besides the general treatment of the disease it is necessary to implement specific measures to control ocular alterations. A review was conducted of published papers on the topic to become acquainted with graft-versus-host disease and the ocular damage it causes.

Key words: Graft-*versus*-host disease; ocular surface; ocular damage.

Recibido: 18/11/2019

Aceptado: 13/12/2019

Introducción

Las neoplasias malignas de la sangre han sufrido un incremento en la incidencia y en la prevalencia en los últimos años en el mundo desarrollado. Se estima que el incremento anual será de 81 080 nuevos casos de linfoma, 30 330 de mieloma y 60 140 de leucemias en EE.UU.⁽¹⁾

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) es cada vez más utilizado para el tratamiento de estas enfermedades malignas.⁽²⁾ La media de trasplantes alogénicos al año es en EE.UU. de 50 000, en Europa de 14 000 y en España de 1 700 según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). En España se realizaron durante el año 2015 un total de 1 188 trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos, 732 casos con donante procedentes de un familiar y 456 con donante procedente de un no familiar.

El TPH está indicado en el tratamiento de diversos trastornos como leucemias mieloides y linfoides, mieloma múltiple y linfomas, así como de otras discrasias sanguíneas como la aplasia medular, la drepanocitosis y otros problemas de origen inmunológico. Sin embargo, el trasplante alogénico de médula ósea tiene que ser adecuadamente indicado ya que, aunque solo

el 10 % de los pacientes presentan muerte directa por el trasplante, el 40 % presenta complicaciones, entre las cuales la más frecuente es la enfermedad injerto contra huésped (EICH).⁽²⁾

El TPH puede ser autólogo y alogénico. En el trasplante autólogo las células progenitoras infundidas son las del propio enfermo. Este procedimiento permite la administración de altas dosis de quimioterapia y evita la aplasia prolongada. La otra modalidad es el trasplante alogénico, en el que las células progenitoras infundidas son las de un donante emparentado o no emparentado. Es el tratamiento de elección de muchas enfermedades malignas y no malignas, congénitas y adquiridas del sistema hematopoyético.⁽³⁾

Desde el año 1977 se reportaron los primeros 100 trasplantes alogénicos y los primeros autólogos, y en 1978 los primeros trasplantes autólogos para el tratamiento de linfomas. Se creó el *European Bone Marrow Transplant Group* (EBMT), pero fue en el año 1980 que se publicaron los primeros datos de ciclosporina A (CSA) en la profilaxis de EICH. Otros acontecimientos influyeron en el desarrollo del THP, como la creación en EE.UU. del *National Marrow Donor Program* (1986) y la creación en Europa del *Bone Marrow Donor Worldwide* (1988), que fue la primera infusión de linfocitos para tratar la recaída de leucemias (*D. Thomas*, Premio Nobel de Medicina, 1990).⁽³⁾

La primera causa de fracaso del trasplante es la recaída seguida por la mortalidad relacionada con este procedimiento; pero esta ha disminuido por los avances en el tratamiento de soporte, un mejor control de la sepsis y de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), así como el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (IR), lo que ha permitido además ofrecer el trasplante a pacientes mayores de 60 años o con comorbilidades.⁽³⁾

La enfermedad injerto contra huésped es la complicación principal de los trasplantes alogénicos de órganos hematopoyéticos. Ocurre entre el 30 y el 70 % de los pacientes sometidos a trasplantes de hermanos antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos. Su incidencia depende en gran medida de los factores de riesgo.⁽⁴⁾ Puede presentarse tras trasplante de médula ósea, transfusiones sanguíneas, neonatos sometidos a exanguinotransfusiones, o fetos que han recibido linfocitos maternos.

El injerto debe tener células inmunocompetentes. Los antígenos de los tejidos del huésped deben ser diferentes a los del donante. El receptor deberá estar inmunocomprometido. Las diferencias antigénicas entre el huésped y el donante favorecen la batalla inmunológica basada principalmente en linfocitos T, en la que se liberan una serie de mediadores que desarrollan daño tisular.⁽⁵⁾ Los principales órganos afectados son el tubo digestivo, la piel y el hígado. La enfermedad injerto contra huésped es, por tanto, una complicación temida a ser considerada

previa al trasplante y ante la que se deben usar todos los métodos de profilaxis y tratamiento. Esta enfermedad genera alrededor del 30 % de mortalidad de los pacientes sometidos a TPH 3. La enfermedad injerto contra huésped aguda en los primeros tres meses tras TPH se desarrolla entre el 30 % de pacientes con HLA idénticos frente al 70 % con HLA no idéntico. Menos del 50 % de este grupo de pacientes tiene una respuesta rápida y satisfactoria a corticosteroides, aunque solo el 30 % se hace resistente a dicha terapia.⁽⁶⁾

Dentro de la enfermedad injerto contra huésped se describe el agudo (aquel que se presentaba antes de los 100 días). Los criterios de presentación se basan más en la clínica y en la histología que en la cronología de la enfermedad.

El desarrollo de EICH es frecuentemente impredecible, pero hay determinados factores modificables sobre los cuales podemos actuar para prevenir el EICH agudo. Los pacientes con EICH crónico han desarrollado generalmente un EICH agudo, por lo que estos factores inciden tanto en el agudo como en el crónico. Algunas de los factores son: disparidad de HLA menor 22, mayor edad, sexo masculino, trasplante de individuo de sexo femenino a individuo de sexo masculino, trasplante de células de sangre periférica, mayor tiempo de régimen condicionante previo a TPH y la enfermedad de base.⁽⁷⁾

La EICH es una enfermedad inmunológica provocada por la interacción entre el donante y el receptor, mediante respuestas innatas y adaptativas donde cobran mayor importancia los linfocitos T CD4+ y CD8+17.

El régimen condicionante y la enfermedad de base, que se realizan antes del trasplante, provocan la sobreexposición de antígenos del huésped con la posterior activación de las células presentadoras de antígenos pertinente. La fase de activación de los linfocitos T que le sigue es crucial para el desarrollo de la enfermedad. Una vez que el antígeno ha sido procesado y presentado por las células dendríticas, la interacción del complejo HLA-antígeno con el receptor TCR-CD3 conduce a la activación de señales intracitoplasmáticas que finalmente provocan la activación linfocitaria.⁽⁸⁾ Las citoquinas más importantes en este proceso son la interleuquina 1, el TNF alfa (tumoral necrosis factor), el INF gamma, la interleuquina 6, la interleuquina 21 y la interleuquina 223. Este paso ha sido durante muchos años la diana de la profilaxis del EICH. Sin embargo, más recientemente han cobrado importancia la vía de linfocitos T reguladores-CD4 ayudados mediante la interleuquina 230.

La fase efectora se basa en la liberación de mediadores y proliferación celular que conllevan inflamación y destrucción de los tejidos. Las células que se implican más frecuentemente son los linfocitos T citotóxicos (CD8) y los Natural Killer (NK). Los mediadores principales son el IFN gamma, la interleuquina 1, el ácido nítrico y el TNF alfa31. El TNF alfa puede ser

producido por el donante y el receptor; induce la apoptosis en tejidos diana; activa los linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, y estimula a su vez otras citoquinas como la interleuquina 1, la interleuquina 6, la interleuquina 10 y la interleuquina 1232.⁽⁸⁾

La EICH tiene múltiples manifestaciones. La piel es el principal tejido afectado. Diferentes estudios reportan afección cutánea en el 81 % de los pacientes con EICH agudo. El rash cutáneo y el eritema son característicos de las formas agudas, mientras que la poiquilotermia, el liquen plano, la esclerodermia, la morfea y el vitiligo pueden encontrarse en las formas crónicas. En los anejos cutáneos se puede encontrar onicolisis, el *Pterigium unguis*, la pérdida de brillo y el moteado difuso, la alopecia (cicatricial y no cicatricial), la pérdida de brillo y de la cantidad del cabello. Se puede encontrar liquen plano, leucoplaquia, xerosis, mucocel, atrofia de la mucosa, infiltración por VHS, gingivitis y mucositis en la mucosa oral. Las lesiones genitales son parecidas a las de la mucosa oral.⁽⁹⁾

El 54 % de los pacientes con EICH aguda presentan alteración gastrointestinal. El sistema gastrointestinal está implicado por diferentes factores: el daño tisular en la fase de régimen condicionante; los medicamentos y la propia enfermedad EICH. Las manifestaciones más frecuentes son: anillo esofágico, síndrome constitucional, malabsorción, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sangrado e íleo. La biopsia es obligatoria para el establecer el diagnóstico definitivo de EICH digestiva.⁽⁹⁾

El 51 % de los pacientes con EICH tiene afectación hepática. En las fases crónicas se puede encontrar hepatitis virales (más frecuentemente por la inmunosupresión concomitante), obstrucción de la vía biliar y elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas. Es infrecuente el fallo hepático solo por EICH aguda; así, la presencia de hipoalbuminemia debe hacer sospechar afectación del tubo digestivo o balance nitrogenado negativo más que insuficiencia hepática. La biopsia solo será necesaria en aquellos casos en los que no haya manifestaciones de EICH en otros órganos, aunque si esta es necesaria, los cambios histológicos observados en los conductos biliares son característicos.⁽¹⁰⁾

Cooke y otros⁽¹¹⁾ demostraron la afectación pulmonar en forma de bronquiolitis, vasculitis y neumonía aguda. La patología pulmonar del EICH suele cursar con patrones restrictivos, con su consecuente disminución del volumen espirado en el primer segundo (FEV). También podemos encontrar linfopenia (< 500/mL), eosinofilia (> 500/mL), hipogammaglobulinemia o trombocitopenia (< 100 000/mL).

Diferentes pueden ser las manifestaciones oculares como conjuntivitis sicca, queratitis punteada, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, blefaritis, etcétera. Otras enfermedades se

pueden presentar en una EICH como serositis, miastenia gravis, Raynaud, neuropatía periférica o glomerulonefritis.

El diagnóstico clínico se realiza según el grado de afectación cutánea, hepática e intestinal. El factor más importante para prevenir la EICH es la elección del donante más adecuado, teniendo en cuenta el grado de compatibilidad HLA, la edad y el sexo del donante, entre otros factores. El diagnóstico definitivo de la EICH es histopatológico y se obtiene por biopsia.

El tratamiento estándar para prevenir la enfermedad ha sido la combinación de ciclosporina A y metotrexate (MTX). Actualmente, nuevos fármacos están demostrando buenos resultados. Los anticuerpos antitiroglobulina han demostrado, según diferentes estudios, disminuir el riesgo de EICH aguda y crónica y, por tanto, con un impacto favorable en la calidad de vida postrasplante; pero sin incrementar la supervivencia a largo plazo e, incluso, con descenso de esta en algún estudio en el contexto del trasplante de intensidad reducida.⁽¹¹⁾

La terapéutica estándar de la enfermedad injerto contra huésped siguen siendo los esteroides. Otros fármacos se han empleado como mofetil micofenolato (MMF), sirolimus, alemtuzumab, ATG y pentostatina. También, el tratamiento tópico constituye una herramienta clave para el control de la sintomatología sin tener que recurrir al incremento de tratamiento inmunosupresor. Por ejemplo, la beclometasoma dipropionato ha sido eficaz en estudios prospectivos randomizados en combinación con dosis bajas de 6-metil-prednisolona, y han aumentado la tasa de respuestas; incluso la supervivencia a un año en pacientes con EICH agudo digestivo.⁽¹²⁾

La supervivencia a los 10 años está entre 4-71 %.⁽¹²⁾ La calidad de vida de estos pacientes se ve afectada. Una de las alteraciones que afecta considerablemente a los enfermos de la EICH es la enfermedad ocular.

Enfermedad ocular

Existen complicaciones oftalmológicas sin llegar a tener criterio de EICH ocular hasta en el 90 %. La afectación ocular en la enfermedad injerto contra huésped es de entre 40-60 %. La mayoría de los síntomas transcurren en el contexto de una EICH crónica y constituyen un marcador de progresión sistémica del EICH, en los que se ven relacionadas las pruebas de confortabilidad oftalmológica (OSDI) con el índice de funcionalidad vital de Karnofsky.⁽¹³⁾ El compromiso ocular es, por tanto, un factor pronóstico de aumento de mortalidad. Los cambios leves en la superficie ocular no comprometen generalmente la agudeza visual, pero influyen en la calidad de vida diaria. Los cambios graves en la superficie ocular pueden llevar incluso a la

amaurosis. Se considera un factor de riesgo para el desarrollo de EICH ocular la previa afectación cutánea o de la mucosa bucal.

La queratoconjuntivitis sicca es la complicación más frecuente en la EICH aguda y crónica y la afectación corneal se atribuye a este síndrome de ojo seco. La conjuntivitis aguda se clasifica en una escala del 0 al 4 según la presencia de hiperemia, secreciones, membranas y cicatrización conjuntival. La crónica del 0 al 4, según la presencia de hiperemia, cambios fibrovasculares y su extensión en la conjuntiva palpebral.

Del 12 al 17 % de los pacientes con EICH aguda presentan conjuntivitis pseudomembranosa. Cuando aparece constituye un marcador de enfermedad sistémica, así como indicador de mal pronóstico. Hasta un tercio de pacientes acompañan la conjuntivitis pseudomembranosa de desepitelización corneal.⁽¹⁴⁾

La queratoconjuntivitis sicca se presenta entre el 69 y 77 % de los pacientes con EICH sistémica crónica. La fibrosis y la destrucción de los conductos de las glándulas lagrimales es la causa del ojo seco. Esto se ve acompañado de la elevación de fibroblastos CD4 además de aumento de linfocitos. La cantidad de fibroblastos está más relacionada con la clínica y es un dato característico, ya que no se encuentra en otro tipo de ojo seco como la enfermedad de Sjogren. La etiología secundaria del ojo seco se trata en el ojo seco evaporativo por la disfunción de glándulas de Meibomio con la consecuente disminución del tiempo de ruptura lagrimal. Cuando el ojo seco se hace severo es posible observar cambios corneales como queratitis punctata, úlceras e incluso perforación corneal.⁽¹⁵⁾

Los síntomas más frecuentes están asociados a los cambios en el polo anterior como irritación, picor, sensación de cuerpo extraño, dolor, enrojecimiento y visión borrosa. Los cambios cicatriciales y la queratoconjuntivitis límbica superior son muy comunes y se pueden asociar a simbléfaron, ectropión, entropión, atrofia de las glándulas de Meibomio y estenosis del punto lagrimal.⁽¹⁶⁾

Se pueden encontrar otras alteraciones oculares como catarata, microangiopatía vascular, uveítis, corioretinopatía serosa central. La catarata es una complicación poco frecuente y se debe hacer el diagnóstico diferencial con el uso de corticoides tópicos y sistémicos. En la microangiopatía vascular hay formación de exudados algodonosos, hemorragias y exudados lipídicos. El edema del nervio óptico es una patología poco frecuente y habría que hacer un diagnóstico diferencial con los efectos secundarios por ciclosporina.⁽¹⁷⁾

En el diagnóstico son importantes los antecedentes, los síntomas, el examen ocular con apoyo de la biomicroscopia y la oftalmoscopia. Diferentes pruebas como el de Schirmer son necesarias para apoyar el diagnóstico de la enfermedad. La agudeza visual puede encontrarse

alterada en dependencia de la afectación de la superficie ocular y de las otras enfermedades oculares que se pueden presentar.

El *test* de Schirmer es de gran utilidad para distinguir entre pacientes con síndrome de Sjögren de aquellos sin este síndrome. Los pacientes no Sjögren presentan un considerable aumento secretorio lagrimal tras la estimulación nasal. Este *test* asociado a un síntoma característico puede considerarse tan válido como una biopsia para el diagnóstico de EICH.⁽¹⁸⁾

La biopsia no es un examen de rutina. Los cambios histológicos son parecidos a los encontrados en piel, en el sistema gastrointestinal o en el hígado: disqueratosis con pérdida epitelial, exocitosis linfocítica, y necrosis de células epiteliales.⁽¹⁹⁾

Con la citología de impresión se puede determinar el grado de metaplasia escamosa de la superficie conjuntival. *Graeffes* y otros⁽¹⁹⁾ definieron la necesidad de tomar muestras para citología e inmunohistoquímica, no únicamente de la conjuntiva bulbar sino también de la tarsal. La conservación de las células es muy buena, por lo que se convierte en la técnica de elección para la mayoría de las evaluaciones de la superficie ocular. Es un método poco invasivo, no sangrante y no suele molestar. Puede realizarse en niños y en pacientes poco colaboradores. Resulta segura, barata y simple. Es una técnica complementaria a la biopsia, aunque no la sustituye, pero preferible para el conteo de células caliciformes que se considera el más importante para evaluar la funcionalidad de la conjuntiva.

En la córnea se puede observar edema estromal, neovascularización e infiltrados inflamatorios. No se han descrito cambios endoteliales.⁽²⁰⁾ El futuro del diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped tanto ocular como sistémico será la detección de marcadores específicos como las interleuquina asociadas.

La fluoresceína, la rosa de Bengala y el verde lisamina son tinciones que se utilizan para valorar las características histopatológicas de la superficie ocular. La fluoresceína sirve para observar defectos epiteliales y áreas en las que las estructuras de unión intercelulares están dañadas. El grado de severidad de la tinción corneal puede ser evaluado mediante escala de Oxford. El *test* de ruptura de la lágrima (BUT) es un test cualitativo, que se encontrará alterado en el ojo seco de origen evaporativo.

La osmolaridad se ve aumentada en el síndrome de ojo seco. Se considera una osmolaridad aumentada si es > 326 mOsm/L. La hiperosmolaridad de la lágrima supone un “estrés osmótico” a la superficie ocular que ocasiona inflamación crónica, alteración de las células epiteliales y disminución de células caliciformes, por lo que afecta la calidad de la película lagrimal. La medida de la osmolaridad lagrimal se correlaciona con la sintomatología y la

gravedad del ojo seco y es una de las herramientas más útiles en el diagnóstico, aunque en la práctica clínica no se realiza de forma habitual.⁽²¹⁾

La microscopia confocal de la córnea muestra tortuosidad y engrosamiento de los nervios corneales. En la tomografía corneal se puede encontrar disminución del grosor medio, el grosor del ápex y el punto más fino detectados mediante cámaras de Scheimpflug. Los valores paquimétricos del epitelio, la membrana de Bowman y la membrana de Descemet se han visto alterados de forma significativa en pacientes con queratoconjuntivitis sicca de diferentes etiologías. El diagnóstico oftalmológico de la enfermedad injerto contra huésped se basa en el *test* de Schirmer, el grado de inyección conjuntival, la tinción corneal y el *test* de OSDI.⁽²⁾

El tratamiento debe tener como objetivo tratar la enfermedad de base y aquellos órganos y tejidos afectados, por lo que el tratamiento es sistémico y local. Según estudios del Instituto Ocular de Massachusetts, la causa del fracaso en el EICH ocular es casi siempre el retraso en el inicio del tratamiento. Los principios básicos son lubricación, prevención de la evaporación lagrimal, disminución de la inflamación y regeneración del epitelio.

En relación con los lubricantes sin fosfato para compensar el déficit lagrimal, se prefiere el uso de lubricantes sin conservantes y de agentes hiposmolares. La acetilcisteína al 5-10 % se utiliza para la queratitis filamentosa asociada al ojo seco. También puede realizarse la oclusión del punto lagrimal con tapones de silicona o con cauterización térmica. El suero autólogo se usa desde la década de los 80 para el tratamiento del ojo seco. El mecanismo de acción no es totalmente conocido, pero se sabe que sus componentes están implicados en la proliferación, la migración y la diferenciación de las células epiteliales de la superficie ocular. Tiene alta concentración de factores de crecimiento epitelial, fibronectina, vitamina A, factor transformador de crecimiento de fibroblastos, antiproteasas, anticolagenos y factores neuronales, inmunoglobulinas como la IgG, lisozima t y otros factores que promueven su efecto bactericida y bacteriostático.⁽²²⁾

Cuando la enfermedad ocular no mejora con lubricantes se utiliza la ciclosporina A tópica, que inhibe la proliferación de células T y la producción y liberación de linfocinas por parte de las células T conjuntivales. También está implicada en la reparación de las células epiteliales y el incremento en la densidad de células caliciformes.⁽³⁾ Las compresas calientes, lubricantes y antibióticos como las tetraciclinas mejoran la rápida evaporación de la lágrima por la meibomitis. Los corticoesteroides tópicos se utilizan tanto en la EICH aguda como en algunos pacientes con la forma crónica.

Otros fármacos pueden ser útiles, como el ácido retinoico, los inhibidores de la interleuquina 1(IL-1Ra) -según estudios experimentales con ratones-,⁽²³⁾ y el tacrolimus sistémico, sobre

todo para incrementar la producción lagrimal; pero se utiliza en pacientes en los que otros inmunomoduladores estén contraindicados o la enfermedad haya resultado refractaria a estos.

El suero autólogo es útil como lubricante. Diferentes estudios han demostrado su utilidad en pacientes con esta enfermedad. Son de gran utilidad las lentes de contacto hidrofílicas, permeables al gas y las lentes esclerales para mejorar los síntomas de la enfermedad ocular.⁽²⁴⁾

Diferentes opciones quirúrgicas pueden ser utilizadas, en los casos más severos, con pobre respuesta a los fármacos. La membrana amniótica favorece la migración de células epiteliales, promueve la diferenciación, refuerza la adhesión y previene la apoptosis celular. Contiene factores de crecimiento y antifibroblásticos. El trasplante de células límbicas y la queratoplastia penetrante o la keratoplastia lamelar anterior profunda (*Deep anterior lamellar keratoplasty-DALK*) constituyen otras opciones quirúrgicas que pueden ser utilizadas. La queratoplastia debe ser individualizada, ya que la sequedad ocular va a disminuir el éxito de la cirugía y, en muchos casos, aparecerán nuevas complicaciones en el injerto.⁽²⁵⁾

Cuando los síntomas y signos oculares no mejoren con el tratamiento tópico se empleará la medicación sistémica. La inmunosupresión sistémica no se recomienda de forma regular en pacientes que tienen un EICH ocular, por el predominio de los efectos secundarios sobre el beneficio.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL. Cancer statistics. *Canc J Clin*. 2016;(66):7-30.
2. Raja H, Nau CHB, Shen JF, Balasubramaniam SC, Schornack MM. Ocular graft-*versus*-host disease: A review. *Eye Cont Lens*. 2015;(5):256-61.
3. Gale RP, Champling RE. Role of marrow transplantation in the treatment of hematologic malignancies and solid tumors. Critical review of syngeneic autologous and allogeneic transplants. *Cancer Treat Rep*. 1984;(68):145-61.
4. Weidsdorf D. Gvhd the nuts and bolts. *Soc Hematol Educ Program*. 2007;(2):62-7.
5. Antin JH, Ferrara JL. The pathophysiology of graft *versus* host disease in hematopoietic cell transplantation. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 1999;(2):5305-15.
6. Runaas L, Magenau J, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-*versus* host disease. Michigan: University of Michigan; 2015.
7. Arora R. Chronic gvhd risk score, a center for international blood and marrow transplantation research analysis. *Blood*. 2011;(117):6714-20.

8. Dustin ML. Role of adhesión molecules in activation signaling in t lymphocytes. J Clin Immunol. 2001;(21):258-63.
9. Reza D, Shikari H, Antin JH. Ocular graft *versus* host disease. Surv Ophthalmol. 2013;(3):233-51.
10. Kennedy B, Vogesland GB, Lee L. Pathogenesis and treatment of graft *versus* host disease after bonemarrow trasplant. Ann Rev Med. 2003;(54):29-52.
11. Boyer O, Cooke KR. An experimental model of idiopatic pneumonia síndrome after bone marrow trasplantation. Blood. 1996;(2):3230-9.
12. Sánchez-Guijo F, Castilla C, Pérez-Simón JA. Oral beclomethasone dipropionate for the treatment of gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;(9):936-41.
13. Xihui L, Harrison DC. Ocular manifestations of graft *versus* host disease: 10 years experience. Clin Ophthalmol. 2015;(9):1209-13.
14. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft *versus* host disease after hematopoietic stem cell trasplantation. Cornea. 2003;(7):19-27.
15. Jagasia M, Greinix H, Arora M. National Institutes of Health consens development project on criteria for clinical trials in chronic graft *versus* host disease: the 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389-401.
16. Dietrich-Ntoukas T; Steven P. Ocular graft *versus* host disease. Ophthalmologe. 2015;(12):1027-40.
17. Strouthidis NG; Francis PJ. Posterior complications of graft *versus* host disease after bone marrow trasplantation. BMJ. 2003;(11):1421-3.
18. Pavletic S, Filipovich AH, Weisdorf D. National Institutes of Health consensus dvelopment project on criteria for clinical trails in chronic graft-versus-host-disease. Biol Blood marrow Trasplant. 2005;(11):645-56.
19. Auw-Haedrich C, Postch C, Bohringer D, Mittelviefhaus H, Maier P, Reinhard T, Freudenberg N, Finke J, Coupland SE. Histological and immunohistochemical characterisation of conjunctival grasf *versus* host disease following hematopoietic stem cell trasplantation. Grafes Arch Clin Exp ophthalmol; 2007;(7):1001-7.
20. Diez-campelo M, Martino R, Pérez RL, Pérez-simon JA. Limbus damage in ocular graft *versus* host disease. Nam J. 2011;(17):270-3.
21. Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J. 1995;(21):221-32.

22. Rivas L, Martínez Garchitorena J, López-García JS, García Lozano I. Aplicaciones del suero autólogo en Oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;(82):9-20.
23. Dastjerdi MH, Okanobo A, Chauhan SL. Efficacy of topical blockade of interleukin-1 in experimental dry eye disease. Am J Ophthalmol. 2012;(1):63-71.
24. Wu M, Takahide K, Parjer PM. Use of fluid-ventilated-gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft *versus* host disease. Biol Blood Marrow Raspl. 2007;(13):1016-21.
25. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79:251-5.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Alexeide de la C. Castillo Pérez: Participación importante en la idea y en el diseño de la investigación.

Justo L. Noriega Martínez: Revisión crítica de la versión final.

María del Carmen Benítez Merino: Seleccionó la muestra del estudio.

Silvia López Hernández: Elaboró el instrumento de medición.

Xiomara Casas Arias: Realizó el procesamiento estadístico.

Nashelly Mejía Cruz: Redactó el borrador del trabajo y su versión final.

Todos los autores aprueban la versión final del artículo.