



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**REACCIONES MEDICAMENTOSAS CUTÁNEAS ASOCIADAS AL USO DE  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A**

**DRA. MABEL VANESSA URTUSUÁSTEGUI GARCÍA**

**TUTOR**

**DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ.**

**COTUTORES**

**M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA.  
DRA. ANGÉLICA CECILIA MONSIVAIS OROZCO.  
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS**



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.

## ÍNDICE

	Número de página
Resumen Estructurado .....	1
Marco teórico .....	2
Planteamiento del problema .....	13
Justificación .....	13
Objetivos .....	14
Material y métodos .....	15
Resultados .....	20
Discusión .....	26
Referencias .....	29
Anexos .....	32

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** El cáncer en la infancia y adolescencia representa un problema grave de salud pública. La mayoría de estos niños recibirán como parte de su tratamiento, quimioterapéuticos con los cuales tarde o temprano presentarán toxicidad en los diferentes órganos y sistemas, dentro de los cuáles la piel puede verse afectada. Por el momento, solo se cuenta con información en adultos sobre reacciones cutáneas adversas a quimioterapéuticos. El hecho de encontrarnos en una Institución de 3er nivel de atención médica, de referencia sobre este tipo de padecimientos y como Centro Nacional para trasplante de médula ósea, incrementa además el número de pacientes en riesgo de desarrollar un efecto adverso a las quimioterapias. Por lo que consideramos de suma importancia la realización de estudios con alto rigor metodológico en niños, que permitan detectar y describir las manifestaciones cutáneas adversas a quimioterapéuticos en pacientes pediátricos con cáncer.

**Objetivos:** Detectar y describir las manifestaciones cutáneas adversas a quimioterapéuticos en pacientes pediátricos con cáncer. Conocer la frecuencia de manifestaciones cutáneas adversas por quimioterapéuticos en niños con cáncer. Determinar el tipo y severidad de manifestaciones cutáneas adversas. Describir la topografía y la morfología de las manifestaciones cutáneas.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo, en el cual se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer, sin tratamiento quimioterapéutico previo, provenientes de los servicios de Hematología y Oncología, después del periodo de ventana. Se excluyeron pacientes que vivieran fuera del área metropolitana o que hubiesen recibido radioterapia previa a la administración de quimioterapia. Se eliminaron los pacientes que murieron durante el proceso de inducción o aquellos pacientes que se rehusaron a seguir participando en el estudio. A los pacientes elegidos se les realizó exploración dermatológica y toma de iconografía basal antes de iniciar tratamiento con quimioterapéuticos. Se revaloraron periódicamente y en caso de haberles aparecido alguna manifestación cutánea, hasta haber completado 9 meses de seguimiento. En los casos donde se observó algún efecto cutáneo adverso secundario a quimioterapia, se revaloró la suspensión o cambio del medicamento y si requerían o no algún tratamiento dermatológico. En caso de duda diagnóstica (entre efecto adverso a quimioterapia, exantema viral o enfermedad injerto contra huésped) se realizó un biopsia de piel. El análisis estadístico se realizó en las variables categóricas donde se buscaron las frecuencias de presentación de las variables. En el análisis de variables continuas se buscaron medidas de tendencia central y de dispersión.

**Resultados:** En este estudio se incluyeron 40 pacientes, eliminando 3 por seguimiento menor a los 9 meses. De los 37 pacientes restantes el 62% fue de género masculino, con una relación varón: mujer de 1.6: 1. La edad promedio fue de  $7.9 \pm 4$  años. El 70% de los pacientes provenían del servicio de Hematología. El diagnóstico más frecuente fue el de leucemia linfoblástica aguda en 81% de los pacientes, seguido por ependimoma en 5.4%, y linfoma linfoblástico en 2.7%. Encontramos un máximo de 3 manifestaciones cutáneas adversas a la quimioterapia. Las manifestaciones más comúnmente encontradas fueron alopecia en cerca del 90% de los pacientes, hiperpigmentación en 43% y extravasación en 38%. La topografía más frecuente fue la localizada, y en cuanto a morfología la mancha.

**Conclusiones:** Las manifestaciones cutáneas adversas a quimioterapia en niños con cáncer son muy frecuentes. Se presentan en un periodo de tiempo corto posterior al inicio de la quimioterapia. En un mismo paciente, puede coexistir más de una manifestación cutánea adversa a quimioterapia.

## **MARCO TEÓRICO**

### **I PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DEL CANCER**

#### PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO MUNDIAL

El cáncer es un factor creciente en la morbilidad mundial. En el año 2005, hubieron 24.6 millones de personas con cáncer. Se calcula que en 2020 habrá 30 millones y podría ser mortal en más de 10 millones de personas al año. Se estima que los nuevos casos de cáncer al año aumentarán de 10.9 millones en 2002 a 16 millones en 2020 si se mantiene la tendencia; alrededor del 60% de esos casos se presentarán en las zonas menos desarrolladas del mundo.<sup>(1,2)</sup>

En la actualidad mueren de cáncer casi 7 millones de personas al año. En los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Los datos epidemiológicos indican que esta tendencia empieza a observarse de manera similar en los países menos desarrollados, particularmente en los que están en transición epidemiológica o en los de medianos ingresos de Sudamérica y Asia.<sup>(1)</sup>

Cada año se diagnostican más de 160,000 casos de cáncer en niños y se estima que cerca de 90,000 de éstos morirán. Cerca de 80 por ciento de esos niños en los países en desarrollo no tiene acceso a un tratamiento eficaz y uno de cada dos muere por esa causa.<sup>(1,3,4)</sup>

#### PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL

En México, los avances en la tecnología, así como la mejor atención médica, han permitido una disminución en los procesos infecciosos (diarrea, infección de vías aéreas), asfixia y trauma durante el nacimiento, así como la desnutrición proteico-calórica, que en décadas pasadas ocupaban los primeros lugares de mortalidad infantil.<sup>(2)</sup> Ello ha permitido que el cáncer se desplazara a los primeros lugares (segunda causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años de edad) a nivel nacional y se

convirtiera en un factor cada vez más importante en el incremento en los costos de atención.<sup>(3,5,6)</sup>

Desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de mortalidad en la población general.<sup>(7)</sup> En los menores de 14 años se reportan con mayor frecuencia las leucemias, seguidas por linfomas y tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, en el grupo de adolescentes, cambia esta distribución quedando en primer lugar los linfomas, seguidos por los tumores de células germinales (TCG), las leucemias y los tumores del sistema nervioso central.<sup>(8-11)</sup>

Debido al incremento de la incidencia de cáncer en edad pediátrica el gobierno mexicano, creó un programa de carácter social, que tiene como objetivos: mejorar el registro nacional de cáncer en niños y adolescentes, la realización de investigación, prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral; así como cobertura de gastos a través del seguro popular.

#### PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

En el Instituto Nacional de Pediatría, por medio del sistema de vigilancia epidemiológica se realizó una revisión que comprendió el periodo 2003-2005, en donde se reportaron 19,635 ingresos hospitalarios, identificándose 4,638 (21%) pacientes con diagnóstico de cáncer, de los cuales el 16.6% fueron de primera vez. El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 años (36.4%), seguido por el de 10 a 14 años (25.8%) y el de 5 a 9 años (22.9%). En primer lugar de frecuencia se encontraron las leucemias, seguidas por tumores del SNC y linfomas.<sup>(12)</sup>

#### **II MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS Y REACCIONES ADVERSAS**

Durante los últimos 30 años, el uso de medicamentos antineoplásicos ha sido empírico en pacientes con cáncer. Se han evaluado múltiples compuestos desde el punto de vista farmacológico, no solo en cultivo de tejidos y en animales, sino también en seres humanos. La heterogeneidad de las neoplasias se ha tornado evidente desde la

perspectiva clínica con base en la variabilidad de cada individuo en cuanto a la respuesta al tratamiento y a la tolerancia a la quimioterapia.

En la práctica clínica cotidiana de manera tradicional se administra siempre la misma dosis del medicamento a todos los sujetos. Estas dosis “estándar” se han prescrito sin tomar en consideración los factores biológicos-farmacológicos del huésped que se requieren para ajustar la dosis, de tal modo que sea posible evitar los efectos tóxicos, pero a la vez obtener un efecto terapéutico deseable.<sup>(13)</sup>

La selección de un fármaco se ha basado casi siempre en la eficacia y, en los estudios de farmacología clínica que comprenden la medición de los efectos de las sustancias en los tejidos, en la evaluación de la dosis horario de los medicamentos, la comprobación de los mecanismos de actividad, la actividad, la obtención del conocimiento de la respuesta y los mecanismos de resistencia, así como de la evaluación del grado de respuesta biológica.

En el paciente pediátrico, y en especial en el lactante y el preescolar, es indispensable conocer los requerimientos de líquidos, calorías y electrolitos para aplicar de modo correcto las medidas de apoyo necesarias cuando se utiliza quimioterapia, de modo que se propicie la menor morbilidad posible. Los datos de la variabilidad farmacodinámica son difíciles de precisar, pero son muy importantes en relación entre

Las sustancias antineoplásicas por lo general actúan afectando el crecimiento de las células malignas de una manera relativamente selectiva. Pero, además, la afección en el tejido normal y la disfunción orgánica por estos medicamentos se presentan con manifestaciones clínicas por efectos tóxicos.

### QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Desde el punto de vista farmacológico la quimioterapia antineoplásica comprende los siguientes compuestos: 1) alcaloides y productos vegetales, 2) alquilantes, 3) antibióticos, 4) antimetabolitos y 5) varios.<sup>(15)</sup>

#### ALCALOIDES Y PRODUCTOS VEGETALES<sup>(15)</sup>:

Su efecto citotóxico más importante es dañar el microtúbulo en la duplicación celular, produciendo detención de la mitosis, e interfiriendo en el metabolismo del RNA y del DNA. Los agentes más comunes en este grupo son: sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, etopósido, topotecan, paclitaxel, docetaxel e irinotecan.

#### ALQUILANTES<sup>(15)</sup>:

El mecanismo de acción más importante de estos compuestos es alterar los mecanismos fundamentales concernientes al crecimiento celular, a la actividad mitótica, a la diferenciación celular y a la función celular. En esta categoría se encuentran los siguientes: busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucil, dacarbazina, melfalán, mostaza nitrogenada, carmustina, lamustina, cisplatino, carboplatino, oxiplatino, procarbazona, temozolamida.

#### ANTIBIÓTICOS<sup>(15)</sup>:

Este grupo de compuestos naturales tienen un efecto muy general sobre el DNA y el RNA. En comparación con agentes de otros grupos, los antibióticos antitumorales inhiben el proceso celular común, tanto en células normales como en células neoplásicas y, por tanto carecen de la especificidad de los antibióticos antimicrobianos.

Este grupo está compuesto por: doxorubicina, daunorrubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, actinomicina D, bleomicina, mitomicina D y mitracina.

#### ANTIMETABOLITOS <sup>(15)</sup>:

Constituyen un grupo de agentes antineoplásicos, los cuales estructuralmente son semejantes a los metabolitos de las células y, por tanto, actúan como sustrato de los procesos enzimáticos celulares. Estos antimetabolitos se unen a las enzimas, generando un bloqueo o disminuyendo su actividad o bien sufren una conversión a productos que se incorporan a las macromoléculas, pero debido a su diferencia estructural, estas macromoléculas no son funcionales. Se agrupan en: análogos del ácido fólico (diclorometotrexate, metotrexate), análogos de las purinas (azatioprina, 6-

mercaptopurina), análogos de las pirimidinas (arabinósido de citosina, 5-fluorocitosina, 5-fluorouracilo, 5-yodo, 2-desoxiuridina).

En un grupo aparte se ubican: los corticosteroides, hidroxiiurea, L-asparaginasa, orto-para-DDD y ácido transretinoico.<sup>(16)</sup>

### **III EFECTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA**

Es importante tener en cuenta los efectos adversos de cada uno de los compuestos. Estos se pueden presentar de manera inmediata (horas a días), mediata (semanas a meses) y tardía, cuya repercusión aparece entre meses y años. Los efectos dependerán del órgano que se afecte, así como en el caso de algunos quimioterapéuticos (ej. cisplatino, carboplatino) de su dosis total acumulada. En los siguientes párrafos comentaremos de los efectos adversos más comunes por órganos y sistemas.

#### **MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES<sup>(16)</sup>:**

La mucositis representa el 8%. Otras de las manifestaciones comunes son náusea y vómito; diarrea (50-80% con terapias combinadas como iridotecan y 5 FU) y constipación cuya causa es multifactorial, y se presenta en un 3% de los pacientes que reciben terapia combinada (vincristina, vinblastina). Dentro de las menos comunes están: disfunción de la glándula salival, tiifitis y perforación intestinal.

#### **HEPATOTOXICIDAD<sup>(16)</sup>:**

La hepatotoxicidad no está bien documentada. Se incluye en esta categoría el daño parenquimatoso con esteatosis, necrosis o fibrosis o el daño ductular con colestasis.

#### **ALTERACIONES RENALES Y ELECTROLÍTICAS<sup>(16)</sup>:**

Tubulopatía proximal, glomerulopatía, nefropatía por ácido úrico, síndrome de lisis tumoral. Así como azoemia y proteinuria con falla renal progresiva.

#### CARDIOTOXICIDAD<sup>(16)</sup>:

Se puede dividir en fase aguda (rara), subaguda (después de 8 meses) y tardía (más 5 años), producida por antracíclicos. En la fase aguda, pueden presentar taquicardia supraventricular, ectopia ventricular, miopericarditis y muerte. En la fase tardía cardiomiopatía (Dosis total acumulada mayor 350 mg/m<sup>2</sup>).

#### TOXICIDAD PULMONAR<sup>(16)</sup>:

En esta encontramos una gama de presentaciones que van desde la neumonía intersticial crónica, edema pulmonar, daño alveolar difuso, enfermedad pleural, hasta trombosis vascular, hemorragia pulmonar y enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

#### TOXICIDAD OCULAR<sup>(16)</sup>:

Cataratas (busulfán); maculopatía o neuropatía óptica (carboplatino); queratitis, diplopía, edema retiniano (clorambucil); papiledema (cisplatino); blefaroconjuntivitis (ciclofosfamida); uveitis necrosante (mostaza nitrogenada); retinopatía (nitrosurea); conjuntivitis (doxorubicina); visión borrosa (metotrexate).

#### TOXICIDAD VASCULAR<sup>(16)</sup>:

Enfermedad veno-oclusiva hepática, síndrome de Budd-Chiari, isquemia miocárdica e infarto, trombosis microangiopática, vasculitis leucocitoclástica.

### **IV REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS<sup>(17-20)</sup>**

En cuanto a las reacciones secundarias cutáneas a la aplicación de estos tratamientos se ha visto que pueden llegar a desarrollar manifestaciones específicas, inespecíficas, y modificación de dermatosis previas.<sup>(17-19)</sup> Dentro de las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia tenemos alopecia, estomatitis, extravasación, hiperpigmentación, eritema acral, queratosis inflamatoria, reacción de hipersensibilidad, rubor, hidradenitis écrina neutrofílica, siringometaplasia escamosa écrina, y erupción cutánea por recuperación de leucocitos.

## ALOPECIA <sup>(17-20)</sup>

Se define como la pérdida parcial o completa del cabello que podría resultar de la terapia de radiación, quimioterapia, enfermedades en la piel, terapia con medicamentos y por otras causas.

Existen dos patrones de presentación: efluvio anágeno y telógeno. El efluvio anágeno es la caída generalizada del pelo de los folículos en la fase de crecimiento rápido, con un desarrollo entre la semana 1 y 4 después del disparador inicial. El efluvio resulta de la inhibición simultánea de las células en proceso de división en los folículos, conduciendo a una repentina detención de la producción de cabello. La caída puede ser rápidamente extendida.

El efluvio telógeno usualmente se desarrolla muy lentamente y a lo largo de varios meses, no es una causa permanente de pérdida del pelo. Eventualmente, los folículos pueden recuperarse, aunque muy lentamente (puede tardar varios meses).

El efluvio telógeno es la caída del pelo en su fase de descanso (inactiva), se caracteriza por ser de presentación tardía (meses después del estímulo).

A pesar de ser considerado el efecto adverso cutáneo más común, no se reporta su frecuencia.

## ESTOMATITIS <sup>(17-20)</sup>

Importante causa de morbilidad, aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapéuticos experimentan algún tipo de manifestación oral. Los agentes causales más frecuentes son los antimetabolitos y antibióticos antitumorales. Ocurre por 2 mecanismos: toxicidad directa (más común) e Indirecta (por infección o hemorragia).

Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, ardor y xerostomía, que coincide con una mucosa ulcerada, eritematosa y edematosa. Inicialmente en parches focales, hasta confluir; ocasionalmente pueden presentarse vesículas o bulas. Esta manifestación generalmente se observa en el nadir terapéutico (12-14 días).

### EXTRAVASACIÓN <sup>(17-20)</sup>

Se define como el escape de quimioterapia del vaso sanguíneo hacia tejidos vecinos. En adultos la incidencia va desde el 0.1%-6%. La incidencia en niños pese a que se refiere mayor que en adultos, no tiene cifras reportadas.

Se caracteriza por dolor, ardor o flebitis en el sitio de aplicación. Dentro de los signos tenemos la presencia de esclerosis e hiperpigmentación a lo largo del trayecto venoso, así como eritema, calor y sensación de quemazón.

Esto ocurre dentro de los primeros 2 a 3 días, en caso de sospecha se debe suspender la aplicación inmediatamente, así como elevar el área afectada y aplicar compresas frías o calientes.

### HIPERPIGMENTACIÓN <sup>(17-20)</sup>

Se reporta como una manifestación común, presente en uñas, piel, pelo y membranas mucosas. El mecanismo por el cual se produce no es conocido, pero puede deberse a un aumento de melanina, carotenos o hemoglobina; así como otros pigmentos en piel.

### ERITEMA ACRAL <sup>(17-20)</sup>

Ocurre más frecuentemente en pacientes que reciben citarabina, doxorubicina y fluoracilo, pero también se ha observado en respuesta a otros agentes solos o en combinación. La incidencia se ha estimado en un rango de 6 a 42%, sin existir correlación entre eritema acral y el tipo de neoplasia, sexo y edad. Se ha descrito en adultos, en niños solo existe el reporte de 3 casos en la literatura.

Existen varios sinónimos para esta condición: síndrome de Burgdorf, eritrodisestesia palmo plantar, síndrome de mano- pie, eritema tóxico de manos y plantas.

Clínicamente inicia con pródromos de disestesia en palmas y plantas entre los días 2 a 4 de iniciada la quimioterapia, la cual progresa agregándose sensación de quemazón, así como edema y placas eritematosas simétricas. Aparece en caras laterales de los dedos o en la eminencia hipotenar, el edema es más pronunciado en los cojinetes de las falanges distales. Se afectan con mayor frecuencia las manos que los pies.

Al terminar la quimioterapia se observa mejoría en un periodo de 2 semanas, con presencia de reepitelización hasta la cuarta semana de haber concluido la quimioterapia.

Dentro de las manifestaciones cutáneas, las siguientes son de presentación rara, sin contar con cifras reportadas hasta el momento.

#### QUERATOSIS INFLAMATORIA <sup>(17-20)</sup>

Se define como la inflamación selectiva, clínicamente evidente así como subclínica en queratosis actínicas y seborreicas, la cual ocurre después de la administración de quimioterapéuticos sistémicos. Se presenta frecuentemente con fluoracilo, cisplatino, citarabina, dacarbazina, dactinorrubicina, docetaxel, doxorubicina y vincristina, solos o en combinación.

Clínicamente se manifiesta con la presencia de placas y pápulas eritematosas, hiperqueratósicas, pruriginosas, localizadas en áreas expuestas al sol. Aparecen una semana después de iniciado el manejo con mejoría en un periodo de 1 a 4 semanas después de la suspensión del tratamiento. El mecanismo que lo produce es desconocido.

#### REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD <sup>(17-20)</sup>

Aunque teóricamente todos los agentes quimioterapéuticos tienen potencial para desarrollar reacciones de hipersensibilidad generalmente ocurren en porcentajes muy pequeños. Para ciertos agentes como L-aspar, paclitaxel y mitomicina, se ha reportado un aumento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Las reportadas son la mediada por IgE (tipo I) y por complejos inmunes (tipo III). La tipo I, se presenta clínicamente como urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia y ocurre desde la primer hora hasta 24 horas después de la aplicación.

El tipo III, se caracteriza por lesiones semejantes a eritema multiforme y vasculitis cutánea. L- aspar y procarbina, se han relacionado con este tipo de reacción.

## RUBOR <sup>(17-20)</sup>

Eritema temporal de cara, cuello o tronco superior, el mecanismo responsable es una vasodilatación mediada por el sistema nervioso autónomo o por acción directa de agentes circulantes sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos.

## HIDRADENITIS NEUTROFÍLICA ÉCRINA <sup>(17-20)</sup>

Esta condición se ha observado en una gran variedad de neoplasias malignas, en asociación con diversos agentes quimioterapéuticos. Dentro de ellos se incluyen: citarabina, bleomicina, doxorubicina, mitoxantrona, clorambucil, lamustina y ciclofosfamida.

Inicia con síntomas inespecíficos como fiebre, exantema confinado a cabeza, cuello, tronco o extremidades. Las lesiones se presentan como máculas violáceas o eritematosas, pápulas, nódulos, pústulas o placas. Pueden ser purpúricas o hiperpigmentadas, únicas o múltiples. Asintomáticas y en raras ocasiones dolorosas. El exantema aparece de 2 días a 3 semanas después de aplicada la quimioterapia. Resuelve 1 a 4 semanas después de la suspensión del agente causal. Cerca de un 60% reaparece después de volverse a iniciar el medicamento.

## SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA ÉCRINA <sup>(17-20)</sup>

Es poco frecuente y clínicamente similar a la hidradenitis neutrofílica écrina. Aparece entre los días 2 a 39 después de administrada la quimioterapia, la cual resuelve espontáneamente a la cuarta semana de suspendido el manejo.

Todas estas manifestaciones cutáneas, en determinadas circunstancias se pueden confundir con procesos infecciosos, enfermedad injerto contra huésped, deficiencias nutricionales, síndromes paraneoplásicos, reacciones por radiación, otras malignidades cutáneas, o incluso metástasis de un tumor primario.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer en la infancia y adolescencia representa un problema grave de salud pública. La mayoría de los niños con cáncer recibirán como parte de su tratamiento quimioterapéuticos con los cuales tarde o temprano presentaran toxicidad en los diferentes órganos y sistemas. Las manifestaciones cutáneas representan uno de los efectos adversos más comunes, y son el motivo más frecuente de interconsulta en el servicio de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Por el momento, solo se cuenta con información en adultos sobre reacciones cutáneas adversas a quimioterapéuticos. El hecho de encontrarnos en una Institución de tercer nivel de atención médica, de referencia sobre este tipo de padecimientos y como Centro Nacional para trasplante de médula ósea, incrementa además el número de pacientes en riesgo de desarrollar un efecto adverso a quimioterapias. Por lo que consideramos de suma importancia la realización de estudios con alto rigor metodológico en niños.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Pediatría, por medio del sistema de vigilancia epidemiológica, se encontró que en el periodo comprendido de 2003 a 2005, 4,638 de los 19,635 ingresos hospitalarios correspondieron a pacientes con diagnóstico de cáncer (21%). En primer lugar de frecuencia se encontraron las leucemias, seguidas por tumores del SNC y linfomas.<sup>(12)</sup>

Estos pacientes reciben en su gran mayoría tratamiento con agentes quimioterapéuticos que tarde o temprano producen efectos adversos de diferentes índoles. Dentro de los efectos adversos, las manifestaciones cutáneas son de las más frecuentes, sin poder contar hasta el momento con una adecuada casuística de las mismas.

En el último año, en el periodo comprendido de enero a julio, en el servicio de Dermatología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría se recibieron 250 interconsultas de pacientes hospitalizados, de las cuales el 20% (50 interconsultas)

pertenecen a los servicios de Hemato-Oncología, para la valoración por la presencia de diversas dermatosis, la gran mayoría secundarias a los efectos adversos de los fármacos administrados en ese momento.

Hasta hoy solo se cuenta con reportes aislados de los efectos cutáneos adversos de agentes quimioterapéuticos en niños, como el eritema acral que sólo se ha documentado en 3 casos en la literatura. Por otro lado, se refiere que la extravasación, presenta una incidencia más elevada en comparación a los adultos.

Por ello, consideramos de suma importancia realizar un estudio prospectivo que permita determinar la frecuencia de presentación, características y topografía de estas manifestaciones cutáneas e identificar en la medida de lo posible el medicamento que lo produce, y de esta manera, mejorar la clasificación diagnóstica de este tipo de manifestaciones, así como adquirir mayor sensibilidad y especificidad en cuanto a las distintas formas de presentación, para poder descartar otras entidades con la sola observación clínica, así como ahorrar tiempo y recursos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Detectar y describir las manifestaciones cutáneas adversas a quimioterapéuticos en pacientes pediátricos con cáncer.

### **OBJETIVOS PRIMARIOS:**

- 1) Conocer la frecuencia de manifestaciones cutáneas adversas por quimioterapéuticos en niños con cáncer.
- 2) Describir la topografía y la morfología de las manifestaciones cutáneas adversas en relación con el esquema de tratamiento recibido

### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

Determinar el tipo y severidad de manifestaciones cutáneas adversas en relación con el esquema de tratamiento recibido.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio de cohorte prospectiva

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer, que acuden a los servicios de Hematología y Oncología del INP por primera vez.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cáncer, sin tratamiento previo, provenientes de los servicios de Hematología y Oncología, después del periodo de ventana.

Que cuenten con carta de consentimiento, y en su caso de asentimiento.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que hayan recibido radioterapia previa a la administración de quimioterapia.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

Muerte durante proceso de inducción.

Paciente que rehusara seguir participando en el estudio.

## **VARIABLES DE ESTUDIO:**

**EDAD:** Tiempo de existencia desde el nacimiento. Variable cuantitativa.

**SEXO:** Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, animales y plantas. Femenino y masculino. Variable cualitativa.

**TIPO DE CÁNCER:** Leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central, tumores del sistema nervioso simpático, retinoblastomas, renales, hepáticos, óseos, tejidos blandos, células germinales, carcinomas y otros. Variable cualitativa.

**TOPOGRAFÍA:** Área de localización de la dermatosis. Variable cualitativa.

**MORFOLOGÍA:** Lesiones elementales que constituyan la dermatosis. Variable cualitativa (ver anexo 1).

**FASE DE TRATAMIENTO:** Estado sucesivo del tratamiento en que se encuentre en el momento de la dermatosis. Sólo aplicable para leucemias y tumores sólidos. Variable cualitativa.

**EVOLUCIÓN:** Desarrollo gradual o cambio de conducta que presente la dermatosis. Variable cualitativa.

**FÁRMACOS UTILIZADOS:** Quimioterapéuticos que se administren en base al tipo de cáncer y protocolo correspondiente. Siendo especificados cada uno de éstos, en caso de recibir varios al mismo tiempo. Variable cualitativa (ver anexo 2).

**TRATAMIENTO PARA MANIFESTACIÓN CUTÁNEA:** Serie de recomendaciones así como medicamentos tópicos o sistémicos administrados para mejorar la dermatosis, indicados por el servicio de dermatología. Variable cualitativa.

**ESQUEMA DE MANEJO ADEMÁS DE QUIMIOTERAPIA:** Tratamiento administrado de manera simultánea, para mejorar estado del paciente según sus necesidades. Variable cualitativa.

**FECHA DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER:** Momento de confirmación del diagnóstico según su estudio histopatológico, de laboratorio o imagen. Variable cuantitativa.

**FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA:** Momento en que inicia la quimioterapia. Variable cuantitativa.

PRESENCIA DE MANIFESTACIÓN CUTÁNEA: Si y no. Variable cualitativa.

TIPO DE MANIFESTACIÓN CUTÁNEA: Presentación clínica de alteraciones en piel, de aparición posterior al inicio de la quimioterapia (ver marco teórico).

FECHA DE MANIFESTACIÓN: Momento de inicio de la manifestación clínica cutánea. Variable cuantitativa.

FECHA DE FIN DE MANIFESTACIÓN: Momento de término o resolución de la manifestación clínica cutánea. Variable cuantitativa.

CORROBORACIÓN DIAGNÓSTICA POR BIOPSIA: Procedimiento diagnóstico para discriminar entre enfermedad injerto contra huésped, farmacodermia o exantema viral. Variable cualitativa.

FECHA DE TOMA DE BIOPSIA: Momento de la toma de biopsia. Variable cuantitativa.

#### **PROCEDIMIENTO**

- 1) Se seleccionó a pacientes con diagnóstico de cáncer de la consulta externa de hematología y oncología de primera vez.
- 2) Se realizó exploración dermatológica completa de control antes de iniciar tratamiento con quimioterapéuticos. En ese momento se tomó iconografía basal.
- 3) Se revaloraron en base a sus citas de control u hospitalizaciones por los servicios tratantes o de la aparición de lesiones cutáneas (ya sea que se nos hubiese informado o enviado interconsulta o que el paciente acudiera a la consulta externa de dermatología).
- 4) Los pacientes se mantuvieron en seguimiento por un periodo de 9 meses.
- 5) En caso de efecto cutáneo adverso a quimioterapia (**ver anexo de recolección de datos**), se tomó iconografía de cuerpo completo y del área afectada. Se evaluó la suspensión del tratamiento de acuerdo a la severidad del efecto, y en caso de requerirlo se dejó tratamiento dermatológico. El paciente se evaluó hasta la resolución de la dermatosis y hasta completar el periodo de seguimiento (9 meses).

- 6) Se solicitó carta de consentimiento y asentimiento en caso de ser mayor de 12 años (**ver anexos 3 y 4**).
- 7) En caso de duda diagnóstica se realizó biopsia de piel. En caso de resultado confirmatorio de reacción adversa a quimioterapia, de acuerdo al tipo de manifestación cutánea se realizó lo correspondiente al punto 5. En caso de confirmar otro diagnóstico, se valoró la administración de tratamiento dermatológico específico.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se determinó la frecuencia de presentación de las variables categóricas: presencia de manifestación cutánea, sexo, tipo de cáncer, topografía de la manifestación, morfología de la manifestación, evolución, tratamiento para manifestación cutánea, biopsia, diagnóstico por biopsia.

Para las variables continuas: edad, tiempo transcurrido del inicio de quimioterapia y la manifestación cutánea, duración en días de la manifestación cutánea, se buscaron medidas de tendencia central y de dispersión.

### **CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:**

Para el cálculo de tamaño de la muestra se utilizó la fórmula que permite probar un valor específico para una proporción poblacional:  $H_0: P = P_0$  versus  $H_a: P \neq P_0 = P_a$ , donde el valor real de la proporción en la población esperado es  $P_0$ , considerando un nivel  $\alpha$  de significación y un poder  $(1 - \beta)$  para detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambas proporciones  $P_0$  y  $P_a$ .<sup>(21)</sup>

Se tiene que:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2}\sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_a(1-P_a)})^2}{(P_a - P_0)^2}$$

Donde, sustituyendo datos:

$\alpha$  =probabilidad de error tipo I o nivel de significación = **0.05**.

$\beta$  =probabilidad de error tipo II, en este caso potencia de contraste (1- $\beta$ ):  $\beta$ = **0.20 y  $\beta$ =0.10**.

$P_0$  =proporción hipótesis nula las reportadas por la literatura.

$P_a$  =proporción hipótesis alterna las esperadas en la población de estudio.

Para estimar cada una de las proporciones poblacionales y sustituir en la fórmula se utilizó la proporción reportada en la literatura y contrastándola con la proporción esperada en la población de estudio (ver cuadro 5). Se realizaron los cálculos considerando un nivel de confianza del 95 %, con una potencia de contraste de 1- $\beta$ , siendo en una primera instancia ( $\beta$ =.20) y en segunda instancia ( $\beta$ =.10). Asumiendo un 10 % más por perdidas en el seguimiento, se muestra un total para cada manifestación y para cada  $\beta$  utilizada.

Considerando la variabilidad de los tamaños de muestra obtenidos y la factibilidad de realizar el estudio el grupo de trabajo acordó incluir a 38 pacientes, siendo el tamaño de muestra más grande para una  $\beta$ =.20, con lo cual se esperó realizar el análisis estratificado, con una buena significancia estadística.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

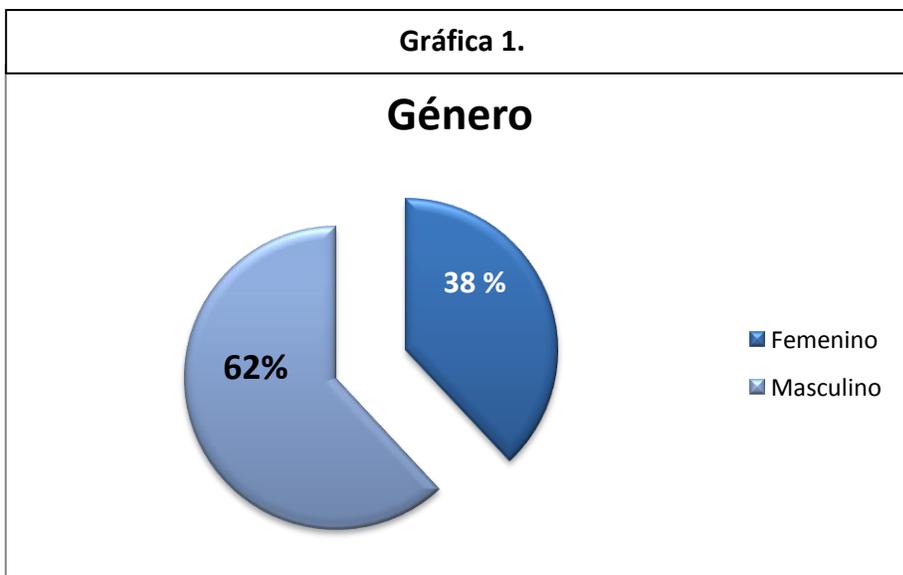
El artículo 17 de la Ley General de Salud define como investigación con riesgo mínimo cuando se utilizan métodos diagnósticos rutinarios entre los que se encuentra la toma de biopsia de piel o mucosa para corroborar diagnóstico; además de la exploración clínica de las manifestaciones mucocutáneas.

Se pidió consentimiento y asentimiento (en el caso de mayores de 12 años) y se dio una explicación acerca de los procedimientos del estudio, el tiempo de duración y las molestias que el estudio pudo causar. La participación en el estudio fue voluntaria solicitando el consentimiento del padre o tutor por escrito (**ver anexos 3 y 4**).

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 40 pacientes, de los cuales se eliminaron 3 por tener un seguimiento menor a los 9 meses, ya que uno de ellos abandonó el tratamiento a los 7 días y los otros dos fallecieron por sepsis grave.

De los 37 pacientes restantes el 62% fue de género masculino, con una relación varón: mujer de 1.6: 1. El promedio de edad fue de  $7.9 \pm 4$  años (**ver gráfica 1**).



Uno de los pacientes (2.7%) tenía un síndrome dismórfico previo al diagnóstico de cáncer. Dos pacientes (5.4%) fueron diagnosticados con artritis reumatoide, antes del diagnóstico de cáncer, pero correspondió a infiltración leucémica.

El 70% de nuestros pacientes provinieron del servicio de Hematología y el 30% del servicio de Oncología. El diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 81% de los pacientes, seguido por endimoma en 5.4%, linfoma linfoblástico en 2.7%, carcinoma nasofaríngeo en 2.7%, y neuroblastoma en 2.7%.

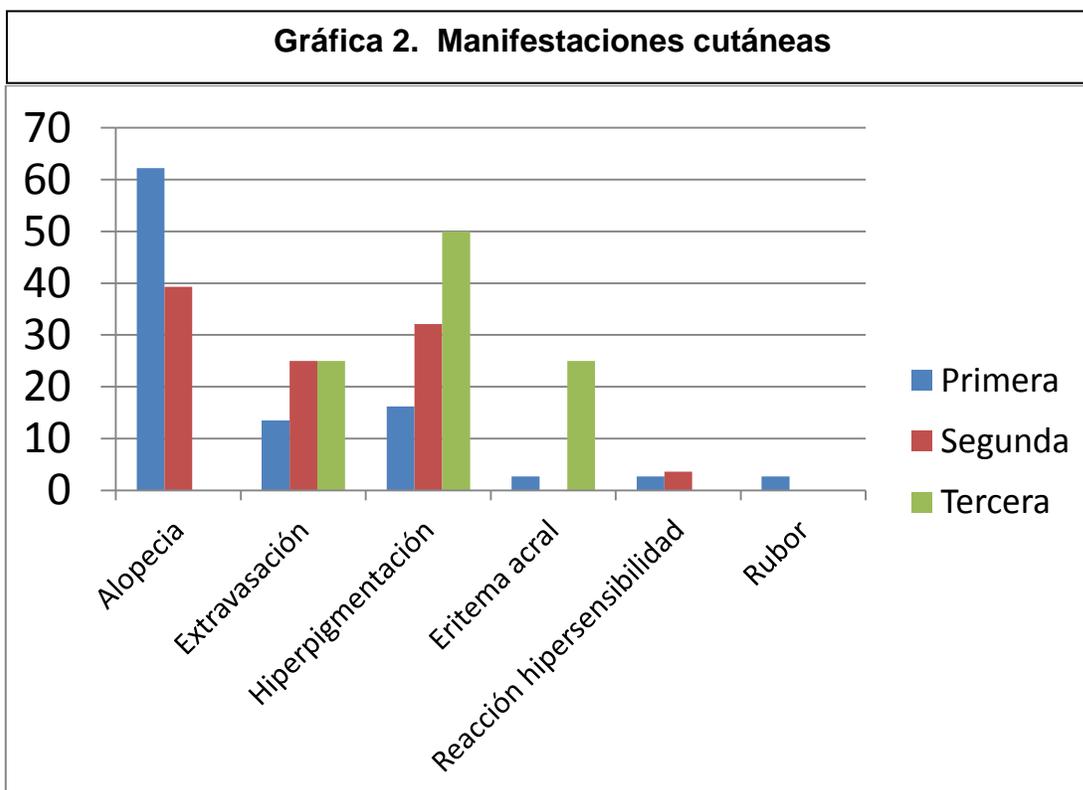
En este estudio se observó la presencia de un máximo de 3 manifestaciones cutáneas por paciente en un periodo de 9 meses. El tiempo promedio de presentación de la primera manifestación cutánea fue a las 8 semanas posteriores al diagnóstico, de la segunda manifestación cutánea a las 15 semanas y de la tercera manifestación cutánea a las 24 semanas (**ver cuadro 1**).

<b>Cuadro 1. Tiempo de presentación en semanas</b>	
<b>1er manifestación</b>	<b>8 ± 7.6</b>
<b>2da manifestación</b>	<b>15.1 ±10</b>
<b>3er manifestación</b>	<b>24 ± 5.6</b>

En términos globales, independientemente del número de manifestaciones cutáneas, la alopecia fue la manifestación cutánea más frecuente observándose en el 89% de los pacientes, seguida por hiperpigmentación en el 43.2% y extravasación en el 37.8% de los pacientes. En el cuadro 2 se pueden observar las principales manifestaciones cutáneas presentadas en forma global, y divididas en 2 grandes grupos: el de pacientes con leucemias y el de pacientes con tumores sólidos.

<b>Cuadro 2. Frecuencia global de manifestaciones cutáneas</b>			
<b>MANIFESTACIÓN CUTÁNEA</b>	<b>TOTAL % (NO. DE PACIENTES)</b>	<b>LEUCEMIAS % (NO. DE PACIENTES)</b>	<b>TUMORES SÓLIDOS % (NO. DE PACIENTES)</b>
Alopecia	<b>89% (33/37)</b>	<b>87.5% (28/32)</b>	<b>100% (5/5)</b>
Extravasación	<b>37.8% (14/37)</b>	<b>40.6% (13/32)</b>	<b>20% (1/5)</b>
Hiperpigmentación	<b>43.2% (16/37)</b>	<b>37.5% (12/32)</b>	<b>80% (4/5)</b>
Eritema acral	<b>5.4% (2/37)</b>	<b>6.2% (2/32)</b>	
Hipersensibilidad	<b>5.4% (2/37)</b>	<b>6.2% (2/32)</b>	
Rubor	<b>2.7% (1/37)</b>	<b>3.1% (1/32)</b>	

Todos los pacientes tuvieron por lo menos una manifestación cutánea. La más frecuente fue alopecia en un 62% de los pacientes, seguida por la hiperpigmentación en un 16.2%, y la extravasación en un 13.5%. **(ver gráfica 2)**



Un 75.6% de los pacientes tuvo dos manifestaciones cutáneas. La alopecia volvió a ser la más frecuente en un 39.3%, la hiperpigmentación en un 32% y la extravasación en un 25% **(ver gráfica 2)**.

Solamente el 11% de los pacientes (4/37) presentaron una tercera manifestación cutánea. La hiperpigmentación fue la más frecuente (2/37), seguida por eritema acral y extravasación en 1 paciente cada una **(ver gráfica 2)**.

Otro aspecto importante que consideramos en este estudio fue la determinación de la topografía y morfología de las lesiones, por lo que a continuación reportamos una por una. Sin embargo, cabe mencionar que a pesar de ser la alopecia la

manifestación más frecuente, no se contempla en la morfología ya que no es una lesión dermatológica elemental.

En cuanto a la topografía más frecuente documentada en la primer y segunda manifestación cutánea, observamos las formas localizadas a un segmento y en segundo lugar de frecuencia las diseminadas (**ver cuadro 3**)

<b>Cuadro 3. Manifestaciones cutáneas</b>			
<b>Topografía</b>	<b>1er manifestación</b>	<b>2da manifestación</b>	<b>3er manifestación</b>
<b>Localizada</b>	<b>78.4%</b>	<b>55.2%</b>	<b>33.3%</b>
<b>Diseminada</b>	<b>18.9%</b>	<b>41.4%</b>	<b>33.3%</b>
<b>Generalizada</b>	<b>2.7%</b>	<b>3.4%</b>	<b>33.3%</b>

En cuanto a la tercera manifestación, se observó en una tercera parte de los pacientes la forma localizada, diseminada y generalizada, respectivamente (**ver cuadro 3**).

Con respecto a la morfología, la más frecuente en la primera, segunda y tercera manifestación cutánea fue la mancha (**ver cuadro 4**).

<b>Cuadro 4. Morfología más frecuente de las lesiones cutáneas</b>			
<b>Morfología</b>	<b>1er manifestación</b>	<b>2da manifestación</b>	<b>3er manifestación</b>
Mácula	92.9%	94.4%	100%
Máculo-papular	7.1%		
Roncha		5.6 %	

En cuanto al tiempo de presentación de las manifestaciones cutáneas, decidimos dividirlo de manera arbitraria en dos grupos: la forma de presentación temprana o menor a 15 días, y la forma de presentación tardía o mayor a 15 días. El tiempo de remisión se documentó en semanas.

Como podemos observar en la tabla 5, un mayor porcentaje de las dermatosis de inicio tardío resolvieron en un tiempo mayor a las 8 semanas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencia entre las de inicio temprano y las de inicio tardío que se resolvieron en menos de 8 semanas. Sin embargo, llama la atención que persistieron un mayor número de manifestaciones cutáneas de inicio temprano.(**ver cuadro 5**).

<b>Cuadro 5. Tiempo de presentación y remisión de la primera manifestación cutánea</b>		
<b>Tiempo de remisión en semanas</b>	<b>Inicio temprano ( menos de 15 días)</b>	<b>Inicio tardío ( más de 15 días)</b>
Más de 8 semanas	13.5%	16.2 %
Menos de 8 semanas	24.3%	24.3%
Persistió	13.5%	8.1%

En cuanto a la segunda manifestación cutánea, todas ellas se presentaron con un inicio tardío y persistieron en un 46.4% (**ver cuadro 6**).

<b>Cuadro 6. Tiempo de presentación y remisión de la segunda manifestación cutánea</b>	
<b>Tiempo de remisión en semanas</b>	<b>Inicio tardío ( más de 15 días)</b>
Más de 8 semanas	28.5%
Menos de 8 semanas	14.2%
Persistió	46.4%

En la tercera manifestación cutánea, observamos que el tiempo mínimo de remisión fue de 16 semanas, por lo que se tomó como punto de corte. Además de que el 100% (4/4) tuvo un inicio temprano (menos de 15 días).

El eritema acral que presentó un paciente del estudio, fue tratado con esteroides tópicos de alta potencia por 3 semanas, sin respuesta. Se agregó al manejo un beta bloqueador vía oral por 2 semanas, con lo cual presentó discreta mejoría. Esta dermatosis aun persiste pero en menor intensidad, y es asintomática.

En cuanto a la paciente que presentó el exantema máculo-papular, fue manejada con antihistamínicos por una semana con lo cual resolvió favorablemente.

Además, 2 pacientes presentaron la misma manifestación cutánea (exantema máculo-papular y alopecia, respectivamente) en dos ocasiones, con un periodo de recuperación entre una y otra.

Ninguno de los pacientes requirió de biopsia para corroborar el diagnóstico, ni fue necesario suspender medicamentos por los servicios tratantes.

Algunas de las manifestaciones cutáneas no tan frecuentes como el eritema acral, se observó después de los 9 meses de seguimiento.

Durante la evolución del protocolo, falleció el 10% de los pacientes (4/37). Uno de ellos por sepsis posterior a TAMO, uno por una tercer recaída a SNC y 2 de ellos por sepsis grave.

## DISCUSIÓN

Este estudio es el primer estudio prospectivo que se realiza en población infantil sobre la descripción de manifestaciones cutáneas secundarias al uso de quimioterapéuticos.

Se corroboró que las leucemias son el cáncer que se presenta con mayor frecuencia en la población pediátrica, como lo reportado por Martos (1993)<sup>8</sup> y Ross y Davies (1994)<sup>21</sup>. Según Fajardo-Gutiérrez y cols (1999)<sup>22</sup> las leucemias, los linfomas y los tumores del SNC tienen una mayor prevalencia en la población latinoamericana. Consideramos que en nuestro estudio, la baja frecuencia de presentación de linfomas y tumores del SNC, pudo deberse a un sesgo de selección dado que en su mayoría los pacientes provinieron del servicio de Hematología.

El predominio del sexo masculino, ya ha sido descrito previamente. Greenberg (1985)<sup>23</sup> refiere un variación de acuerdo a diferentes series entre 1.1 y 1.6 hombres por 1 mujer. En México, en la población pediátrica con seguridad social (IMSS) Fajardo-Gutiérrez y cols<sup>22</sup> encontraron una relación hombre:mujer de 1.4 a 1, mientras que Rendón-Macías (2008)<sup>24</sup> en población pediátrica que recibió asistencia privada reportó una relación hombre:mujer de 1.3 a 1. En nuestro estudio se obtuvo una relación hombre:mujer de 1.6:1, lo cual traduce que sin importar en donde sean atendidos (institución privada o pública) hay una consistencia en la relación de presentación por género.<sup>(22)</sup>

En cuanto a manifestaciones cutáneas asociadas a quimioterapia, se sabe que la alopecia es la mas frecuente, sin embargo no se menciona su frecuencia de aparición.<sup>(17)</sup> En nuestro estudio obtuvimos, una frecuencia de alopecia cercana al

90%, resultado del promedio de su aparición como primera y segunda/o tercera manifestación cutánea.

La Hiperpigmentación, solo se reporta en la literatura en población adulta, encontrando en nuestro estudio una frecuencia global del 43.2%.

Con respecto a la extravasación, en adultos se reporta en rangos entre 0.1 a 0.6%, sin haber encontrado reportes aun en la población infantil.<sup>(17)</sup> En nuestro estudio, la extravasación tuvo una frecuencia del 37.8%, marcadamente más elevada que la reportada en población adulta. El tipo de lesión encontrada en estos pacientes fue hiperpigmentación sobre el vaso sanguíneo afectado, además de esclerosis del mismo. En nuestros pacientes no hubo lesiones profundas de quemadura por vincristina y/o antraciclicos. Consideramos que la mayor frecuencia de extravasación es debida al hecho de que no se colocan catéteres centrales hasta después del periodo de ventana o inducción a la remisión por la mayor toxicidad secundaria a la quimioterapia que a su vez incrementa el riesgo de sepsis, además de que presentan vasos sanguíneos de menor calibre comparado con el adulto.

Como se comentó previamente, ninguno de los pacientes requirió de toma de biopsia para la corroboración diagnóstica. Los principales diagnósticos diferenciales de las manifestaciones cutáneas adversas a quimioterapia los constituyen los exantemas virales y la enfermedad injerto contra huésped.<sup>(17,18)</sup> En el caso de las infecciones virales, dado que sólo un paciente presentó un exantema máculo-papular fue relativamente fácil hacer la distinción clínica. Sin embargo, en ocasiones esta distinción puede ser difícil. Por su parte, la enfermedad injerto contra huésped tiende a observarse con mayor frecuencia en pacientes post-trasplantados, y solamente uno de los pacientes en esta cohorte fue sometido a trasplante de médula ósea y desafortunadamente falleció. De cualquier forma, es importante considerar que en estos pacientes también se puede observar enfermedad injerto contra huésped ante transfusiones de productos sanguíneos no irradiados y por tal motivo es necesario considerarla en el diagnóstico diferencial, aún si no hay antecedente de trasplante.

El eritema acral, es una manifestación rara en niños, con sólo 3 casos reportados en la literatura.<sup>(17,18)</sup> En esta cohorte, solamente una paciente presentó esta manifestación cutánea, y apareció después de los 9 meses de seguimiento considerados inicialmente. Por tal motivo, creemos que se debe ampliar el tiempo de seguimiento de los pacientes con cáncer y bajo tratamiento con quimioterapia, para encontrar manifestaciones cutáneas adversas de presentación infrecuente.

En conclusión, las manifestaciones cutáneas en niños con cáncer son muy frecuentes, y en su mayoría se presentan en un periodo de tiempo corto posterior al inicio de la quimioterapia. Un mismo paciente, puede presentar más de un efecto adverso.

Dado que el interés principal de los médicos tratantes de los pacientes pediátricos con cáncer es controlar la enfermedad de base con los diferentes quimioterapéuticos disponibles, no se considera en muchos casos la prevención o el tratamiento de este tipo de manifestaciones ya que no ponen en peligro la vida de los pacientes.

Por ello consideramos pertinente desarrollar un protocolo de atención y seguimiento para este tipo de manifestaciones por parte de nuestro servicio, enfocado a mejorar la calidad de vida del paciente.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, Unión Internacional Contra el Cáncer. Acción mundial contra el cáncer. Ginebra, Suiza. 2ª edición, 2005.
2. Van Hoff J, Schymura MJ, McCrea-Curnen MG. Trends in the incidence of childhood and adolescent cancer in Connecticut, 1935-1979. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:78-87.
3. Salas M. M. Neoplasias Malignas en los Niños. México: Editorial Panamericana, 1988;pp3-16.
4. Fritschi L, Coates M, McCredie M. Incidence of cancer among New South Wales adolescents: Which classification scheme describes adolescent cancer better? *Int J Cancer* 1995;60:355-360.
5. Rivera LR. Cáncer en Niños. Las seis neoplasias malignas más frecuentes en pediatría. En: Programa de Actualización Continua (PAC) en Pediatría. Parte C libro 1. Asociación Mexicana de Pediatría AC. 2ª Ed. México 2004.
6. Rivera L. R., Cárdenas C R., Paredes A R. Conceptos epidemiológicos del cáncer en México. En: Hemato-oncología Pediátrica. Principios generales. México: Editores de Textos Mexicanos, 2006.
7. Mohar A, Frías-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macías T, et al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México*,1997;39:253-8.
8. Martos MC, Winther J, Olsen JH. Cancer among teenagers in Denmark,1943-1987. *Int J Cancer* 1993;55:57-62.
9. Lewis IJ. Cancer in adolescence. *Br Med Bull* 1996;52(4):887-897.
10. Fajardo GA, Mendoza SH, Valdéz ME, Mejía AM, Yamamoto KL, Mejía DAM, Ayón CA, Bolea MV, Frías VG, Rivera LR, y cols. Frecuencias de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Hosp Infan Mex* 1996;53:57-66.

11. Smith MA, Gurney JG, Ries LAG. Cancer among adolescents 15-19 years old. Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL ed. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, (MD): National Cancer Institutes, SEER Program, 1999 NIH Publication No. 99-4649: 157-164.
12. Glez Rivera A; Lucas Resendiz ME; Dominguez Viveros W. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer en el Instituto nacional de Pediatría. Acta Pediatr Mex 2007;28(3):203-207
13. Muggia FM, Carter SK, Macdonald JS. The cáncer therapy evaluation program of the National cáncer Institute. Semin Oncol 1981; 18: 394.
14. Hidalgo M, Messesmith W. Pharmacodynamic Studies in drugs development. Alexandria, VA: ASCO Educational Book, 2004: 160- 162.
15. Rivera Luna Roberto. Hemato-Oncología Pediátrica: Principios generales. Editores de Textos Mexicanos. 2006. Pag: 129-155
16. Michael C. Perry, M.D. The Chemotherapy Source Book. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Pag: 136-145.
17. Susser S, Withaker Worth D, et al. Mucocutaneous reaction to chemotherapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998;40(3):367-399.
18. Pearson IC, Sirio B, Powles R, Treleaven J, Mortimer PS. The impact on resources of prevalence and nature of skin problems in a modern intensive haemato-oncology practice. Hematology 2004;9:415-23.
19. Avivi I, Rosebaum H, Levi Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. Leuk Res 1999;23(4):323-30.
20. Frías Ancona Gabriela, Hierro Orozco Sagrario. Manifestaciones cutáneas en pacientes con alteraciones hematológicas. Dermatología Rev Mex 2007; 51(4) 142-48.
21. Ross JA, Davies SM, Potter JD, Robison LL, et al. Epidemiology of childhood leukemia with focus on infants. Epidemiol Rev 1994; 16: 243-272.
22. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa, Martínez-García MC. Epidemiología

descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 6(2), 1999

23. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. Epidemiol Rev 1985; 7:22–48.

24. Rendón-Macías ME, Ramos-Becerril C, Bernardez-Zapata I, Iglesias Leboireiro J. Epidemiología del Cáncer en niños y adolescentes con atención médica privada (1995-2004). Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46 (4): 353-360



## FORMATO

### I. Datos personales

1.Nombre de Paciente

2.Registro

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombres

3.Fecha de nacimiento

DIA

MES

AÑO

4.Edad

5.Sexo

M

F

### II. Datos de cáncer

6.Otras patologías (especifique)

7.Tipo de cáncer

a) leucemia

b) linfoma

c) tumor SNC

d) retinoblastoma

e) tumor renal

f) tumor hepático

g) tumor óseo

h) tumor de tejidos blandos

i) tumor cel germinales

j) carcinomas

k) otros \_\_\_\_\_

8. Fecha de diagnóstico de cáncer

DIA

MES

AÑO

9. En caso de leucemia o tumor sólido, llenar la sig. sección. Si no pasar a la sig. pregunta

Leucemias \_\_\_\_\_

a) inducción a la remisión

b) consolidación

c) mantenimiento

Tumores sólidos \_\_\_\_\_

d) intensificación

d) neo adyuvante

e) adyuvante

10. Fármacos utilizados( marcar todos los que correspondan)

ADD: en caso de recibir medicamentos genéricos especificarlo

11. Esquema de manejo, además de quimioterapia:

### III. Datos cutáneos

12. Manifestación cutánea:

si

no

13. Primera manifestación cutánea

14. Fecha de inicio

DIA

MES

AÑO

15. Fecha de término

DIA

MES

AÑO

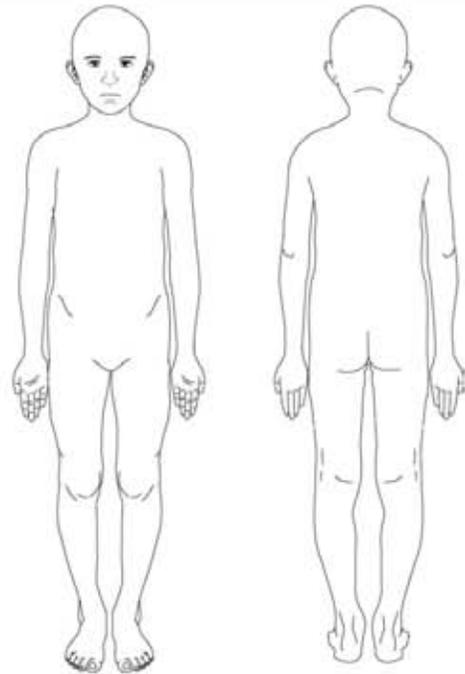
Marcar con círculo la región correspondiente en el dibujo.

16. Topografía

- a) localizada    b) diseminada    c) generalizada

17. Morfología (marcar todos los que correspondan)

- a) Mancha    b) Vesícula    c) Ampolla  
d) Pústula    e) Absceso    f) Pápula  
g) Nódulo    h) Nudosidad    i) Roncha  
j) Costra    k) Escama    l) Escara  
m) Ulceración    n) Cicatriz    o) Esclerosis  
p) Atrofia    q) Liquenificación    r) Verrugocidad  
s) Vegetación



18. Tipo de manifestación cutánea:

- a) Alopecia    b) Extravasación    c) Hiperpigmentación    d) Eritema acral  
e) Reacción de hipersensibilidad    f) Rubor    g) Hidradenitis neutrofílica  
h) Otras \_\_\_\_\_

19. Evolución

19.A Resolución con tratamiento: Si  No  En caso de no, omitir pregunta 19.D y 19.E

19.B Duración de manifestación \_\_\_\_\_ (días)

19.C Persiste Si  No  Empeoro Si  No

19.D Duración del tratamiento \_\_\_\_\_ (días)

19.E Tratamiento para la manifestación cutánea \_\_\_\_\_ Especifique \_\_\_\_\_ a) Tópico    b) Sistémico

20. Biopsia Si  No

21. A Fecha de toma de biopsia    DIA    MES    AÑO

22. B Resultado de la biopsia

23. Manifestación cutánea: Si  No

24. Segunda manifestación cutánea (llenar solo en caso de presentarse)

25. Fecha de inicio    DIA    MES    AÑO

26. Fecha de término    DIA    MES    AÑO

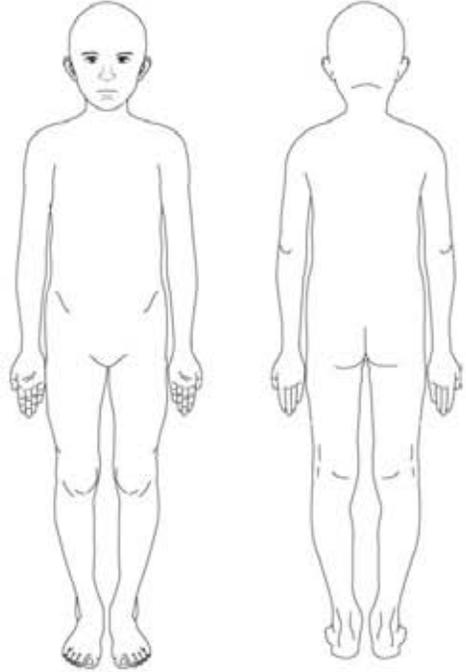
Marcar con círculo la región correspondiente en el dibujo.

27. Topografía

- a) localizada    b) diseminada    c) generalizada

28. Morfología (marcar todos los que correspondan)

- a) Mancha    b) Vesícula    c) Ampolla  
d) Pústula    e) Absceso    f) Pápula  
g) Nódulo    h) Nudosidad    i) Roncha  
j) Costra    k) Escama    l) Escara  
m) Ulceración    n) Cicatriz    o) Esclerosis  
p) Atrofia    q) Liquenificación    r) Verrugocidad  
s) Vegetación



29. Tipo de manifestación cutánea:

- a) Alopecia    b) Extravasación    c) Hiperpigmentación    d) Eritema acral  
e) Reacción de hipersensibilidad    f) Rubor    g) Hidradenitis neutrofílica  
h) Otras \_\_\_\_\_

30. Evolución

31.A Resolución con tratamiento: Si  No  En caso de no, omitir pregunta 31.D y 31.E

31.B Duración de manifestación \_\_\_\_\_ (días)

31.C Persiste Si  No  Empeoro Si  No

31.D Duración del tratamiento \_\_\_\_\_ (días)

31.E Tratamiento para la manifestación cutánea \_\_\_\_\_ Especifique \_\_\_\_\_ a) Tópico    b) Sistémico

32. Biopsia Si  No  32. A Fecha de toma de biopsia    DÍA    MES    AÑO

32. B Resultado de la biopsia

32. Manifestación cutánea: Si  No

**ANEXO 1:**

- LOCALIZADA : Afecta un solo segmento corporal
- DISEMINADA: Afecta más de dos segmentos corporales
- GENERALIZADA: Afecta más del 95% de la superficie corporal

**Lesiones dermatológicas elementales**

	Primarias	Secundarias
	Mancha	Costra
Levantamiento de Contenido líquido	Vesícula Ampolla Pústula Absceso	Escama Escara Ulceración Cicatriz Esclerosis
Levantamiento de Contenido sólido	Pápula Nódulo-Goma Nudosidad Roncha	Atrofia Liquenificación Verrugosidad Vegetación  Neoformaciones

**Anexo 2. Familias de Quimioterapéuticos**

Alcaloides	Antimetabolitos	Alquilantes	Antibióticos	Otros
Vincristina	<b>Análogo ácido fólico:</b> Diclorometotrexate Metotrexate	Busulfan	Doxorrubicina	Corticoesteroides
Vinblastina	<b>Análogo purinas:</b> Azatioprina 6-mercaptopurina	Ciclofosfamida Ifosfamida	Daunorrubicina	Hidroxiurea
Etopósido	<b>Análogo de pirimidina:</b>	Clorambucil Dacarbazina	Idarubicina	L-aspar
Topotecan	Arabinosido de citosina  5-fluorouracilo	Melfalán  Mostaza Nitrogenada	Epirubicina	Ácido transretinoico
Paclitaxe	5-fluorocitosina 5-yodo,2 desoxiuridina	Carmustina Lamustina	Mitoxantrona	
Docetaxel		Cisplatino Carboplatino		
Irinotecan		Oxiplatino Procarbazina Temozolamida		



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA**

**“Reacciones medicamentosas cutáneas asociadas  
al uso de quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer”**

**ANEXO 3**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente, declaro que acepto que mi hijo(a) participe de manera voluntaria en el protocolo de investigación: “Reacciones medicamentosas cutáneas asociadas al uso de quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer”, dirigido por las Dras. María del Mar Sáez de Ocariz y Vanessa Urtusuástegui García.

Me ha sido explicado en forma clara y con palabras que he comprendido que el estudio tiene como objetivo describir las lesiones que se presenten en la piel secundarias al uso de los medicamentos para tratar el cáncer que mi hijo(a) padece. En caso de presentar lesiones, se realizará exploración clínica completa y se tomarán fotografías de las mismas, garantizando que no se conocerá la identidad del menor (confidencialidad). Lo antes realizado no tendrá ningún costo extra en la atención del paciente. Las citas de revisión se programarán en conjunto con el servicio tratante.

Entiendo que la revisión dermatológica y la toma de fotografías no es molesta en absoluto y no interfiere de ninguna manera con el tratamiento para la(s) enfermedad(es) que me mi hijo(a) padece. La participación de mi hijo(a) en este protocolo no le generará ningún beneficio económico, sin embargo en caso de presentar una manifestación cutánea recibirá de manera temprana y oportuna tratamiento por parte del servicio de Dermatología Pediátrica. Sin tener la obligación de proporcionar los medicamentos a menos que se cuente con muestras médicas para inicio de tratamiento.

También he sido informado que mi hijo(a) podrá retirarse del proyecto en el momento que así lo decida, sin que esto afecte la atención médica que recibe actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría.

La información recabada durante este proyecto, será confidencial y se utilizara con fines de investigación solamente.

Este protocolo cuenta con la evaluación y aprobación del comité de investigación y ética del INP con número de registro: 024/10. Si usted tiene alguna duda, pregunta o comentario sobre algún procedimiento que se le realice a su hijo comunicarse con la Dra. María del Mar Sáez de Ocariz, responsable del proyecto, al teléfono 10840900 extensión 1338 de 9 a 15 hrs.

En caso de dudas, quejas o comentarios respecto al protocolo, usted podrá referirse al Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensión 1581.

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

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Fecha



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA**

**“Reacciones medicamentosas cutáneas asociadas  
al uso de quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer”**

**ANEXO 4**

**CARTA DE ASENTIMIENTO**

Por medio de la presente, declaro que acepto participar de manera voluntaria en el protocolo de investigación: “Reacciones medicamentosas cutáneas asociadas al uso de quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer”, dirigido por las Dras. María del Mar Saez de Ocariz y Vanessa Urtusuástegui García.

Se me ha explicado de forma clara y con palabras que comprendo que el estudio tiene como objetivo describir las lesiones que presente en la piel secundario al uso de medicamentos contra el cáncer. En caso de presentar lesiones, se realizará exploración clínica completa, y se les tomará fotografías.

Entiendo que dicho procedimiento no es doloroso ni molesto en absoluto y no interfiere de ninguna manera con el tratamiento para la(s) enfermedad(es) que padezco.

También he sido informado que me podré retirar del proyecto en el momento que así lo decida, sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto Nacional de Pediatría.

La información recabada durante este proyecto, será confidencial y se utilizara con fines de investigación.

Este protocolo cuenta con la evaluación y aprobación del comité de investigación y ética del INP con número de registro 024/10. Si tengo alguna duda, pregunta o comentario sobre algún procedimiento que se me realice, me podré comunicar con la Dra. María del Mar Sáez de Ocariz, responsable del proyecto, al teléfono 10840900 extensión 1338 de 9 a 15 hrs.

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

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Fecha

Figuras

No. 1 Masculino de 13 años con Alopecia difusa. Después del primer ciclo de quimioterapia.



No.2 Masculino de 7 años con LAL y alopecia en repoblación.



No. 3 Femenino de 8 años con Linfoma linfoblástico y extravasación



No. 4. Misma paciente que figura anterior (acercamiento).



No. 5 y 6. Masculino de 8 años con LAL e Hiperpigmentación



No. 6

