



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

**MANIFESTACIONES CUTANEAS EN UNA COHORTE
DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA POSTERIOR AL TÉRMINO DE LA
QUIMIOTERAPIA**

TESIS

QUE PRESENTA LA

DRA. BERTHA EDITH GUILLEN PALACIOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRIA MÉDICA

TUTORES DE TESIS

DR. LUIS ENRIQUE JUAREZ VILLEGAS

DRA. MARTA ZAPATA TARRES

Médicos Adscritos al Departamento de Oncología Pediátrica



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO D.F. FEBRERO 2010



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

**MANIFESTACIONES CUTANEAS EN UNA COHORTE DE NIÑOS
CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA POSTERIOR AL TÉRMINO
DE LA QUIMIOTERAPIA**

**QUE PRESENTA LA
DRA. BERTHA EDITH GUILLEN PALACIOS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
PEDIATRIA MÉDICA**

Dr. Luis Enrique Juárez Villegas
Tutor de Tesis- Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica

Dra. Marta Zapata Tarrés
Tutora de Tesis- Adscrita al Departamento de Oncología Pediátrica

Dr. Carlos Mena Cedillos
Asesor de Tesis-Jefe del Departamento de Dermatología Pediátrica



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ayudarme a nunca perder la fe.

A mis padres y a mi esposo, por proporcionarme diariamente aliento, comprensión, paciencia y respaldo.

A la Dra. Zapata y Dr. Juárez, excelentes médicos y personas, por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

Al Dr. Mena y servicio de dermatología por la atención brindada a los niños y asesoramiento en mi tesis.

INDICE

| | | |
|------|--|----|
| I | Antecedentes..... | 5 |
| II | Marco Teórico | 6 |
| III | Justificación..... | 13 |
| IV | Planteamiento del problema..... | 14 |
| V | Objetivo..... | 14 |
| VI | Hipótesis..... | 14 |
| VII | Material y métodos..... | 14 |
| | VII a Diseño del estudio | |
| | VII b Criterios de selección | |
| | VII c Método | |
| | VII d Definiciones operacionales | |
| | VII e Tamaño de la muestra | |
| | VII f Descripción de variables | |
| | VII g Plan y análisis estadístico | |
| VIII | Resultados..... | 17 |
| IX | Discusión..... | 18 |
| X | Conclusiones..... | 18 |
| XI | Limitaciones y perspectivas del estudio..... | 19 |
| XII | Gráficas..... | 20 |
| XIII | Bibliografía..... | 26 |
| XIV | Anexos..... | 29 |

I.- ANTECEDENTES.

La leucemia aguda es la forma más común de cáncer en los niños. Representa aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas en la infancia. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es cinco veces más frecuente que la leucemia mieloide aguda (LMA). Desde 1949, la FDA (Federal Drug Administration) aprobó más de 100 agentes quimioterapéuticos para uso oncológico en los Estados Unidos; estos tratamientos tienen como objetivo la citotoxicidad celular y pueden ser tóxicos para los órganos y sistemas con altas tasas de replicación (1-4).

Las tasas de supervivencia en niños han mejorado drásticamente desde la década de 1980. Las tasas de supervivencia global a cinco años se estiman entre 78 y 85%. Esta mejoría en la supervivencia se debe a los protocolos de investigación cooperativa entre distintos centros hospitalarios. (5)

Otro aspecto que ha cambiado en el tratamiento es la idea de limitar la toxicidad relacionada con la terapia, situación que requiere un seguimiento constante de la enfermedad. Así, en el decenio de 1990, todo niño con reciente diagnóstico se le estableció tratamiento individualizado. Aproximadamente del 75 a 80% de los niños que son tratados oportunamente con el objetivo principal de mejorar los resultados clínicos y reducir al mínimo la toxicidad aguda y tardía. Estos tratamientos sistémicos y locales para la leucemia pueden causar una serie de cambios hematológicos, digestivos, cardíacos, neurológicos, renales, oftálmicos, mucosas, en la piel y faneras. (5,6)

Actualmente las áreas de investigación incluyen: la evaluación de los tratamientos más específicos, uso de factores antiangiogenesis y el seguimiento de la enfermedad mínima residual; además de la posibilidad de elaborar regímenes de tratamiento específicos basados en ensayos de citotoxicidad in vitro. Los progresos están en la comprensión de la patogénesis de la LLA y la explicación de la resistencia a la quimioterapia.

En el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se diagnostican alrededor de 100 pacientes nuevos al año de los cuales un 70% terminan su tratamiento. Se ha observado que los niños con LLA manifiestan lesiones en piel posterior al término del tratamiento con quimioterapia mismas que no se observan durante la aplicación de los medicamentos. Este fenómeno no ha sido estudiado de forma sistemática y pudiera estar relacionado con la recuperación inmunológica que tienen estos pacientes después de haber concluido su tratamiento.

Se realizó una revisión de la literatura en MEDLINE y LILACS no existiendo un estudio similar en nuestra institución ni otros sitios.

II.- MARCO TEÓRICO.

La LLA se define como una alteración citogenética que provoca la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfóide y que infiltra más del 25% de la médula ósea. Tiene manifestaciones clínicas inespecíficas y heterogéneas. La presentación clínica está determinada por el grado de falla medular secundaria a la infiltración de blastos y la infiltración orgánica extramedular. El objetivo del tratamiento específico es obtener la curación en el mayor número de casos con la menor toxicidad. Las drogas anticancerosas que se usan se llaman también citotóxicas porque tienen un bajo grado de selectividad y son tóxicas tanto para las células neoplásicas como para las células normales.

Desde 1949, la FDA (Federal Drug Administration) aprobó más de 100 agentes quimioterapéuticos para uso oncológico en los Estados Unidos. El conocimiento de la biología de las neoplasias ha aumentado, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas, incluidos la combinación de quimioterapia, terapia de citoquinas y más recientemente, la terapia biológica dirigida a subgrupos específicos de neoplasias. (1-4)

Una evaluación rigurosa del riesgo de recaída en los subgrupos de pacientes es fundamental para la selección de la terapia para evitar un exceso de toxicidad y mantener una alta tasa de curación. La clasificación de riesgo se ha basado principalmente en las características clínicas de los pacientes y las características de las células de leucemia. Los factores del huésped pueden influir en la eficacia del tratamiento (4, 7,8).

A- DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LLA

El reconocimiento de que la LLA es una enfermedad heterogénea ha dado lugar a un tratamiento dirigido de acuerdo con el fenotipo, genotipo y el riesgo.

Las fases del tratamiento son:

Inducción a la remisión. El objetivo de esta fase es erradicar más del 99 % de la carga inicial de células de leucemia para restablecer la hematopoyesis normal y un estado de ejecución normal. Esta fase de tratamiento casi siempre incluye la administración de glucocorticoides (prednisona, prednisolona, o dexametasona), vincristina, y en algunos casos otro agente (normalmente asparinasas, un antracíclico, o ambos).

Intensificación (consolidación). Cuando se restablece la hematopoyesis normal, los pacientes en remisión son candidatos a recibir la terapia de intensificación. Regímenes de uso común para los pacientes pediátricos, incluyen altas dosis de metotrexate, mercaptopurina, altas dosis de asparinasas administrado durante un período prolongado. (9-10)

La utilización de un régimen no debería impedir el uso de los demás, y puede ser conveniente utilizar todos estos tratamientos en pacientes con alto riesgo. Con la administración de altas dosis de metotrexate parece mejorar los

resultados en pacientes con células T. (11, 12)

El uso intensivo de asparginasa durante la post-inducción período de tratamiento ha dado excelentes resultados, relativamente baja morbilidad, especialmente en términos de complicaciones trombóticas e hiperglucemia, que han impedido el uso de asparginasa durante la terapia de inducción a la remisión cuando se utiliza un glucocorticoide concomitantemente. Hay varias formas de asparginasa, cada una con un perfil farmacocinético y por tanto, una dosificación diferente según los requerimientos. (13, 14)

Reinducción. Esencialmente es una repetición de la terapia de inducción inicial que se administra durante los primeros meses de mantenimiento (9, 12, 15). Aunque las tasas de curación son del 80 %; se siguen presentando dificultades para mantener la remisión en los pacientes con indicadores de mal pronóstico (7, 15,18-19)

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO

Las complicaciones a largo plazo están relacionadas con el tipo y la intensidad del régimen de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo reciben quimioterapia más agresiva y tienen mayores efectos adversos agudos y crónicos en diferentes órganos y sistemas. Los genes que codifican enzimas en el metabolismo de las drogas, pueden influir en la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia. (16,17)

Para detectar y evaluar la presencia de secuelas es necesario que todos los sobrevivientes de cáncer en la infancia tengan un seguimiento regular con sus oncólogos tras el cese de la quimioterapia.

El tratamiento de los pacientes oncológicos todavía requiere en la mayoría de los casos quimioterapia y/o radioterapia. Son tratamientos agresivos por la falta de especificidad ocasionando diferentes toxicidades. Mientras se desarrollan nuevos tratamientos más selectivos, por tanto, con escasa toxicidad sobre los tejidos sanos, es fundamental no sólo informar a los pacientes acerca de la toxicidad esperable de cada fármaco, de la prevención y del tratamiento a seguir, sino que es tanto o más importante prepararlos psicológicamente y ayudarlos a aliviar y a afrontar más positivamente el tratamiento. Para ello es importante conocer que paradójicamente las toxicidades más frecuentes o potencialmente graves desde el punto de vista médico no coinciden en ocasiones con aquellas que angustian al paciente y, por tanto, de no conocer este dato a priori la ayuda no será la adecuada (10).

El objetivo es minimizar las consecuencias del cáncer y de la quimioterapia aumentando la calidad de vida.

La terapia antineoplásica puede producir toxicidad dermatológico a nivel local y sistémico: localmente se produce toxicidad en los tejidos que rodean el sitio de administración del fármaco, describiéndose una variedad de manifestaciones como trombosis venosa, flebitis, urticaria, dolor, eritema, vasculitis y necrosis del tejido, secundaria a la extravasación de un fármaco. Las manifestaciones

sistémicas más comunes son: pérdida de cabello, erupciones eritematosas, xerosis, prurito, dermatitis, hiperpigmentación, fotosensibilidad.

B- ASPECTOS DERMATOLÓGICOS EN LAS LLA.

La mayoría de las reacciones cutáneas son de corta duración y con un mínimo riesgo de mortalidad. El personal médico y de enfermería deben estar atentos a posibles reacciones, mantener al paciente informado para una rápida intervención para evaluar la enfermedad asociada con alteraciones en la imagen corporal (9, 20).

El diagnóstico diferencial de una reacción cutánea en un paciente con cáncer que recibe quimioterapia incluye una amplia gama de etiologías incluyendo la infección del injerto-contra huésped, síndromes paraneoplásicos, metástasis, propagación del tumor primario y las deficiencias nutricionales.

Con el advenimiento de diferentes regímenes de quimioterapia, las reacciones al tratamiento difícilmente se pueden atribuir a un único agente, sobre todo porque varios agentes pueden estar asociados con un determinado patrón de reacción cutánea. Muchas quimioterapias causan reacciones de leve a moderada intensidad en piel que no requieren de alterar el protocolo establecido de tratamiento.

Algunos tratamientos para el cáncer pueden causar una serie de cambios en la piel, mucosas, pelo, uñas y cuando surgen lesiones dermatológicas en los pacientes que reciben tratamiento puede representar un efecto secundario del tratamiento, debiéndose descartar otras etiologías. Estos incluyen una reacción cutánea a la de otras drogas, la exacerbación de una condición preexistente, infección, tumor metastásico, paraneoplasias, injerto contra huésped, enfermedad o un trastorno nutricional. (9,21)

Algunas complicaciones cutáneas que se pueden presentar, se describen a continuación:

- Reacciones de hipersensibilidad.

La mayoría de los relacionados con la quimioterapia son las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (mediada por IgE). Algunos ejemplos son urticaria, prurito, angioedema, anafilaxia y a veces suelen presentarse posterior a una hora de administración del fármaco aunque estas reacciones pueden ocurrir hasta 24 horas después de la exposición.

Reacciones de tipo II se debe a los anticuerpos que reaccionan con determinados antígenos de células y la activación del complemento. El metotrexate y los compuestos de platino pueden causar anemia hemolítica por este mecanismo, pero los efectos dermatológicos no se han reportado como consecuencia de una quimioterapia de tipo II inducida por la reacción.

Tipo III el resultado de reacciones de formación y la deposito de tejido de

complejos antígeno-anticuerpo, pueden ser responsables de las drogas, presentándose como eritema multiforme y la vasculitis cutánea, se ha visto con metotrexate y la enfermedad del suero como reacción después de la infusión de rituximab (13,21).

Tipo IV son reacciones mediadas por células T activadas. Dermatitis de contacto a meclorotamina tópica (mostaza nitrogenada) es un ejemplo clásico de una reacción alérgica tipo IV a un agente de quimioterapia (13,15, 22).

- Pigmentación difusa. Algunos medicamentos sistémicos inducen patrones de reacción que afectan a la piel en una forma de pigmentación difusa. Ejemplos de agentes que causan la difusión del pigmento, son:

- El busulfán provoca un oscurecimiento generalizado de la piel (la llamada "busulfán tan") que pueden simular las manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Addison. Aunque también puede causar insuficiencia suprarrenal, el efecto de hiperpigmentación esta relacionado por su actividad sobre los melanocitos. Las características que pueden ayudar a distinguir la toxicidad cutánea de la verdadera enfermedad de Addison son los melanocitos normales, los niveles de hormona estimulante y la hormona adrenocorticotrópica. (23,24)
- La doxorubicina liposomal puede inducir una hiperpigmentación macular en el tronco y las extremidades, incluyendo palmas y plantas [25].
- La Hidroxiurea. provoca hiperpigmentación en la cara, cuello, antebrazo, palmas de manos, y las uñas; la pigmentación también puede ser acentuada en las zonas de presión o trauma. Este fenómeno también se presenta con el cisplatino. El metotrexate puede inducir raramente una hiperpigmentación marrón difusa. (24)
- Procarbazina se ha asociado a melanosis generalizada. (25).

- Cabello. Además de causar alopecia, la quimioterapia también puede causar cambios pigmentarios en el cabello. La quimioterapia destruye las células en rápida división en el cuerpo, incluida la división de las células de la matriz, la pérdida del cabello por medio de dos mecanismos:

1. Adelgazamiento del cabello que puede ocurrir en el momento de máximo efecto de la quimioterapia, en consecuencia, el cabello se puede romper en el orificio folicular; como Pohl-Pinkus describió: un proceso denominado "anagen effluvium".

Tanto el cisplatino y ciclofosfamida pueden inducir el cambio de color del cabello; ciclofosfamida con la gama de la luz es de color rojo al negro. El metotrexate puede producir una hiperpigmentación de cabello, cejas y las pestañas, lo que tiende a ocurrir en las bandas que alternan con el color normal, una característica conocida como la "signo de la bandera".

Los pacientes que reciben terapia de combinación con bleomicina, doxorubicina, vincristina experimentan un cambio de color de cabello negro a rojo en la ausencia de alopecia. (20)

Múltiples tratamientos inhibidores de la tirosina quinasa, pueden causar despigmentación temporal del cabello. (26,27)

Cuando se interrumpe la terapia o tratamiento durante un período de lavado, la decoloración es reversible.

- **Alopecia.** El grado de alopecia puede ser clasificado. Estas escalas pueden ser subjetivas y no se utilizan frecuentemente:

- Categoría 1: Pérdida mínima, menos del 25 % de cabello; evidente para el paciente, pero no necesariamente para las demás personas.
- Categoría 2: Pérdida moderada, 25-50% de cabello; evidente adelgazamiento del cabello, pero no lo suficiente como para dar lugar a la utilización de una peluca o suplente que cubra la cabeza.
- Categoría 3: Pérdida grave: más de 50 % de pérdida de cabello, en general, indica la necesidad de una peluca o suplente que cubra la cabeza en aquellos para los que la alopecia es una preocupación importante.

- **Uñas.** Aparecen como cambios inespecíficos, son comúnmente observados en pacientes con enfermedad grave. Además, algunos agentes quimioterapéuticos se han asociado con los patrones distróficos; estos incluyen cambios pigmentarios y onicolisis. Otros modelos de reacción inflamatoria incluyen la participación de la uña y granuloma piógeno exudativo, paroniquia aguda que puede progresar a absceso subungueal.

Onicolisis - Los fármacos citotóxicos más frecuentemente asociados son los taxanos, paclitaxel y docetaxel. Otros medicamentos que se han reportado a causa onicolisis incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, fluorouracilo, hidroxurea, capecitabina y la combinación de bleomicina más vinblastina (28).

- **Fotosensibilidad.** Un aumento de la sensibilidad a la exposición a luz ultravioleta (UV) se ha asociado con una variedad de medicamentos incluyendo los agentes de quimioterapia. La patogenia de las reacciones fototóxicas de la quimioterapia puede involucrar la concentración de la droga dentro de la piel y la posterior absorción de la luz ultravioleta, resultando la apoptosis de queratinocitos. En la biopsia, los hallazgos histológicos característicos incluyen queratinocitos anormales, una interfaz vacuolar, dermatitis y edema papilar dérmica con inflamación mínima.

- **Mucositis.** Oral afecta en promedio 35 a 40 % de los pacientes que recibieron quimioterapia citotóxica. En su fisiopatología hay daño a la barrera de la mucosa oral es complejo, y comprende una serie de etapas, que se resumen de la siguiente manera:

- **Iniciación:** la quimioterapia y la radioterapia tanto daño de ADN-ADN y no como un efecto directo.
- Como mensajero y generación de señales, la lesión inicial se activa con el factor de transcripción nuclear factor-kappa B, que conduce a la producción de una variedad de proteínas biológicamente activas, incluyendo citocinas proinflamatorias.
- **Señalización y amplificación:** se acumulan como citoquinas proinflamatorias, que los daños directamente los tejidos circundantes, y el efecto es amplificado a través de bucles de realimentación. Esta fase precede al desarrollo de la mucositis clínica.
- **La ulceración:** pérdida de integridad de la mucosa en resultados clínicamente lesiones dolorosas que permiten la colonización secundaria de bacterias.

La mucositis en general es limitada y su curación puede no relacionarse con la suspensión los medicamentos (5,29-30).

Los fármacos citotóxicos comúnmente asociados con la mucositis son: bleomicina, citarabina, doxorubicina, etopósido, 5-FU, metotrexate (a altas dosis).

- **Extravasación vascular.** Se refiere a la fuga de una droga en el espacio extravascular, ya sea por fuga o por infiltración directa. Aunque los síntomas locales (es decir, el dolor, eritema, edema) son habituales, un cambio en la infusión de drogas, o la ausencia de la sangre de retorno desde el catéter vascular puede ser el primer indicador que se ha producido la extravasación.

Aunque la incidencia global de las lesiones de extravasación de la administración de quimioterapia se ha notificado a ser tan alta como 1 al 7%, las complicaciones de la extravasación y la mejora de las técnicas de perfusión probablemente han dado lugar a una incidencia mucho menor (30-32).

- **Reacciones fotoalérgicas.** Se caracterizan por una erupción papulovesicular, eritematosa en las áreas expuestas al sol. Los síntomas generalmente aparecen dentro de cuatro a ocho semanas después de la de eritema acral (33).

El eritema ha sido conocido por una serie de términos incluidos eritrodisestesia palmar-plantar, síndrome mano-pie, eritema tóxico de las palmas y plantas, y la reacción de Burgdorf. El eritema acral se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes tratados con citarabina, doxorubicina liposomal, capecitabina, 5-fluorouracilo (5-FU), y medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa, como sorafenib y sunitinib, aunque con muchas otras drogas se ha presentado. (34).

El mecanismo relacionado con eritema acral no está claro. Para los pacientes tratados con capecitabina, al menos algunos datos sugieren que la expresión

de la capecitabina, la activación de la enzima timidina fosforilasa es significativamente mayor en la piel de las palmas de las manos, en comparación con la piel en la parte inferior de la espalda. Además, la tasa proliferativa de las células basales de la epidermis en la palma de la mano también fue superior en comparación con la piel de la parte de atrás, lo que sugiere que en la superficie palmar la piel puede ser más sensible a la acción local de fármacos citotóxicos (35).

- **Hidradenitis neutrofílica de las glándulas ecrinas (NEH)** es un trastorno asociado con neoplasias malignas (con o sin quimioterapia), infecciones y algunos medicamentos. La causa de NEH en pacientes que reciben quimioterapia es desconocida. Se postula que una alta concentración de la droga en el sudor tiene un efecto tóxico directo sobre las glándulas ecrinas.

- **Exantema morbiliforme.** Una amplia variedad de fármacos de quimioterapia se han asociado exantema. Las erupciones morbiliformes se caracterizan por pápulas eritematosas monomórficas (comúnmente descritas erróneamente como "maculopapulares") y son normalmente clasificados como "erupción de drogas". La similitud de estas erupciones cutáneas a los descritos para muchas otras drogas pone en relieve la importancia de evaluar todos los medicamentos que se le administren al paciente antes de concluir que la erupción es causada por el agente de quimioterapia. (36-37)

- **Otras reacciones**

Relativamente pocos agentes antineoplásicos causan eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), o necrólisis epidérmica tóxica. Eritema multiforme se caracteriza por lesiones en palmas y plantas. Eritema multiforme clásico está asociado con el herpes virus o infección de micoplasma, si bien un patrón de reacción similar se ha descrito es idiopática y la inducida por casos de drogas, dermatitis de contacto, y enfermedades del tejido conectivo como el lupus.

Otras complicaciones cutáneas incluyen xerosis con descamación, aftas pequeñas ulceraciones de la mucosa nasal y oral, fotosensibilidad, urticaria, eritema migratorio erupción necrótica de tipo que respondieron a la retirada de la terapia.

- **Síndrome de Stevens-Johnson.** Es una grave erupción atípica en la que las lesiones se pueden evolución rápidamente, se caracteriza por ampollas y descamación; estas se producen en menos de 30% de la superficie corporal, y afecta mucosas (38).

- **Erupción acneiforme.** El patrón más típico es causado por los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), se manifiesta por una erupción cutánea difusa, caracterizándose por folículos eritematosos-pápulas y pústulas basales con o sin comedones, a menudo dependen de la dosis y comienzan una semana después de iniciar el tratamiento. Las lesiones suelen aparecer en la cara, tronco y extremidades, algunas veces palmas y plantas. Descamación interfolicular de la piel también pueden estar presentes (39-40).

C- ASPECTOS RELACIONADOS A LA RECUPERACION INMUNOLOGICA POSTERIOR AL TÉRMINO DEL USO DE LA QUIMIOTERAPIA

El tratamiento de las LLA está basado en la aplicación de fármacos durante tres años en promedio, lo que lleva a una inmunosupresión constante. Cuando se suspende este tratamiento se inicia la recuperación inmunológica que en promedio se ha calculado es definitiva en un periodo de 6 meses a un año. Los estudios en relación a la recuperación de la inmunidad tanto celular como humoral han buscado sobre todo la evaluación cuantitativa de los diferentes tipos celulares de la sangre periférica.

No se han descrito hasta este momento manifestaciones cutáneas probablemente relacionadas con la recuperación inmunológica temprana en pacientes con LLA inmediato al termino programado de la quimioterapia; por lo que resulta interesante describir los cambios que sufren estos pacientes una vez completado su tratamiento.

III.- JUSTIFICACION.

La quimioterapia lleva a cabo su actividad antineoplásica afectando el crecimiento de las células tumorales y destruyéndolas por completo. Sin embargo se producen daños importantes en los tejidos normales del huésped, debido a su falta de especificidad hace que también ejerza su acción sobre el resto del organismo. Por ello los fármacos citotóxicos tienen un amplio espectro de efectos secundarios en diferentes órganos pudiendo ser desde efectos leves hasta letales.

La acción de los citotóxicos depende de la tasa de células en división o replicación de cada sistema, siendo por tanto más eficaz y a la vez más tóxica en aquellas que tienen el mayor índice proliferativo (médula ósea y tracto gastrointestinal).

Es necesario abordar los efectos secundarios de la quimioterapia desde un punto de vista multidisciplinario, teniendo en cuenta en profundidad no sólo los aspectos médicos sino también el lado psicológico de los pacientes para poder ayudarlos de una manera integral a sobrellevar el tratamiento y mejorar la calidad de vida.

En el Departamento de Oncología se ha observado que los niños con LLA manifiestan lesiones en piel posterior al termino del esquema de quimioterapia planeado que no han sido estudiados de forma sistemática.

Por esa razón el conocer las manifestaciones dermatológicas como fenómeno posterior a la suspensión de la quimioterapia, no relacionadas a la toxicidad descrita a los medicamentos usados durante el tratamiento nos permitirá establecer su incidencia y la posibilidad de relacionarlas con aspectos inmunológicos de recuperación que se manifiestan a este nivel que podrán ser estudiados posteriormente.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las manifestaciones en la piel posterior al término de la quimioterapia en pacientes con LLA?

V.- OBJETIVO GENERAL.

Describir las manifestaciones en la piel posterior al término de la quimioterapia en pacientes con LLA.

VI.- HIPOTESIS.

Posterior al término de la quimioterapia los pacientes con LLA tienen manifestaciones dermatológicas que pudieran reflejar la recuperación inmunológica.

VII. MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y prolectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA realizado a partir Diciembre del 2007 a Marzo del 2009 que recibieron tratamiento y seguimiento en el Departamento de Oncología del HIMFG.

POBLACION OBJETIVO: pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que terminan tratamiento (en vigilancia).

POBLACION ELEGIBLE: pacientes cumplan con los criterios de selección en el HIMFG entre Diciembre del 2007 a Marzo del 2009.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cualquier género
- Menores de 18 años
- Pacientes que acudan al HIMFG con diagnóstico de LLA en vigilancia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedades dermatológicas previas.

CRITERIOS DE ELIMINACION: No aplican al tratarse de un estudio transversal.

METODOLOGIA

- Después de haber concluido el protocolo de quimioterapia de 120 semanas de mantenimiento se procedió a evaluar al paciente con diagnóstico de LLA para determinar que inicia su periodo de vigilancia.

- Se inició la observación quincenal de estos niños que entraron en vigilancia por un periodo de por lo menos 4 meses.
- Se enviaron a la valoración el mismo día a dermatología cuando presentaron lesiones en piel. Describir el tipo de evaluación a la que eran sometidos los pacientes.
- A cada paciente que acudió al servicio de dermatología, se le realizó una historia clínica dermatológica, que consta de una ficha de identificación y el estudio dermatológico (topografía, morfología, evolución, síntomas, estado clínico, diagnóstico dermatológico presuntivo, exámenes complementarios, diagnóstico dermatológico definitivo, tratamiento, cita posterior.
- Se citaron en un promedio de 2 a 3 semanas, para continuar con el seguimiento de la evolución de las lesiones.
- Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo información respecto a antecedentes demográficos, clínicos y de tratamiento.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

LLA: Se define como una alteración citogenética que provoca la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfocítica y que infiltra más del 25% de la médula ósea.

LLA ALTO RIESGO: Paciente con más de 25% de blastos linfocíticos en la médula ósea con cualquiera de las características clínicas siguientes (menor de un año o mayor de 10 años, infiltración a sistema nervioso central, infiltración testicular, presencia de alguna alteración citogenética de alto riesgo, más de 50,000 leucocitos al diagnóstico).

LLA RIESGO ESTANDAR: Paciente con mas de 25% de blastos linfocíticos en la médula ósea sin características de alto riesgo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: No hubo cálculo del tamaño de la muestra. Se incluyeron la mayor parte de los pacientes que llegaron en el periodo de tiempo indicado.

VARIABLES ANALIZADAS.

Edad: variable nominal continua. Tiempo transcurrido medido en meses desde el nacimiento hasta la edad de 18 años.

Género: Variable nominal dicotómica. Distinción en femenino y masculino de los sujetos del estudio de acuerdo a características fenotípicas.

Variante morfológica de la LLA: variable cualitativa. Se dividen en variante L1, L2 y L3. Según la FAB (41).

L1: Células pequeñas, cromatina nuclear homogénea, núcleo no visible, nucléolo regular, citoplasma escaso, vacuolado variable.

L2: Tamaño celular grande heterogéneo, cromatina nuclear variable, núcleo irregular, con uno o más nucléolos, citoplasma vacuolado variable, moderadamente abundante.

L3: Tamaño celular grande homogéneo, núcleo regular, oval, nucléolo prominente, citoplasma moderadamente abundante, citoplasma vacuolado prominente.

Tratamiento recibido con protocolo HIM 2003 de alto riesgo o riesgo habitual: variable cualitativa dicotómica. El tratamiento en inducción a la remisión es igual en los pacientes con LLA de alto riesgo y de riesgo habitual. La consolidación y el mantenimiento son mas intensos en las LLA AR sin embargo los medicamentos son los mismos.

Tiempo de vigilancia: variable nominal continua. Tiempo transcurrido en meses a partir del aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo con el que se determinó la vigilancia.

Tipo de lesión en piel: Variable cualitativa. (42)

Xerosis: Piel seca

Verruga: Excrecencia con papilomatosis e hiperqueratosis.

Alopecia: Tricopatía de origen desconocido, caracterizada por pérdida repentina de pelo.

Dermatitis seborreica: Dermatitis eritematoescamosa de evolución crónica y recurrente, localizada en piel cabelluda, cara, regiones interescapular y pliegues.

Pitiriasis alba: dermatosis crónica de origen desconocido y evolución crónica sintomática, caracterizada por manchas hipocrómicas, cubiertas por descamación fina, localizada principalmente en áreas de exposición solar.

Dermatitis solar: fotodermatosis idiopática de las partes expuestas al sol, de evolución crónica y pruriginosa, de aspecto polimorfo, acompañado en ocasiones de eritema, pápulas, costras hemáticas y zonas de eccema, en etapas tardías predomina liquenificación.

Dermatitis reaccional: causado por la aplicación de una sustancia en la piel, irritante primario o un mecanismo de sensibilización. Es favorecida por atopia, humedad e higiene deficiente.

Dermatitis atópica: dermatosis reaccional pruriginosa, crónica y recidivante, manifestada por dermatitis aguda o crónica (eccema) que afecta principalmente los pliegues, en la etiología intervienen antecedentes familiares o personales de atopia, constitucionales, inmunitarios y psicológicos.

Localización de las lesiones: Tipo de variable cuantitativa.

Topografía: Sitio donde se encuentran las lesiones y extensión de las mismas.

Dermatosis localizada: lesiones que afectan un solo segmento.

Dermatosis diseminada: Lesiones que afectan más de dos segmentos.

Dermatosis generalizada: si no hay piel indemne o sólo quedan pequeñas zonas respetadas < 90% SC

Dermatosis universal: > 90% de SC.

Morfología de las lesiones: Tipo de variable cualitativa.

Consistió en señalar las lesiones elementales de la piel (qué son) y en describirlas (cómo son), se anota su número, tamaño, color, forma, superficie, consistencia, límites o bordes. Según su disposición pueden ser lineales, en banda, redondas u ovals, anulares, en forma de anillos, numulares, en moneda y serpiginosas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión.
- Se realizó prueba de Chi cuadrada para comparar el tipo de lesiones y las características de los pacientes (género, al tipo y riesgo de la LLA).

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo referido se incluyeron 40 pacientes que reunían los criterios de selección. Los pacientes incluidos son pacientes de la consulta externa de Oncología del HIMFG del Dr. Luis Enrique Juárez Villegas y de la Dra. Marta Zapata Tarrés por lo que el número es menor a lo referido en los antecedentes.

De este total de 40 pacientes 33 presentaron lesiones en piel, lo que representa el 82.5%. Fueron evaluados por el grupo de dermatología analizando el tipo y la extensión de las lesiones así como la evolución de las mismas. Es importante mencionar que en esta evaluación siempre estuvo un médico adscrito y que los casos eran comentados entre varios especialistas con la idea de disminuir el sesgo de ser evaluados por un solo médico.

Se registraron el tiempo de vigilancia y el momento en el que aparecieron las lesiones. Los tipos de lesiones fueron variadas.

La lesión principal fue xerosis con una frecuencia de 9 pacientes, que representó un 27.3%, seguido por combinación de dermatitis reaccional + xerosis 4 pacientes con 12.1%. En otras lesiones como dermatitis reaccional, dermatitis atópica, alopecia, combinación de xerosis + dermatitis atópica, xerosis + verrugas planas, dermatitis reaccional + fotosensibilidad + xerosis, en todas estas 2 pacientes que representó 6.1% en cada una de ellas. En el resto de las lesiones como verrugas vulgares, dermatitis solar, dermatitis seborreica, verrugas + xerosis + fotosensibilidad, dermatitis residual + comedones, queratosis pilar + dermatosis fotosensible, dermatitis seborreica + tiña pedic + xerosis, pitiriasis alba + xerosis, fue 1 paciente que representó 3%, en cada una de las lesiones.

Las dermatosis diseminada predominó de acuerdo a localización, ya que abarcaban más de dos segmentos representando 69.6 %.

Tomando el total de 33 pacientes como 100%, la lesiones localizadas en cabeza, tronco y extremidades 30.3%, cabeza 24.2%, extremidades superiores e inferiores 21.2%, cabeza y extremidades 15.1%, el resto en tronco,

extremidades superiores, extremidades inferiores, tronco y extremidades, representaron cada una 3%.

Las lesiones aparecieron después de entrar en vigilancia, desde el primer mes hasta 11 meses posteriores, siendo las últimas en aparecer en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo

Todas las lesiones fueron transitorias en un periodo de 3 a 4 meses.

Se compararon el tipo de lesiones de acuerdo al género encontrando una $p=0.202$ (>0.05). Se compararon el tipo de lesiones de acuerdo al riesgo de la leucemia encontrando una $p=0.501$ (>0.05). Se compararon el tipo de lesiones de acuerdo a la morfología de la leucemia encontrando una $p=0.509$ (>0.05).

Es importante notar que durante este periodo de vigilancia los pacientes tuvieron biometrías hemáticas normales y ninguno presentó recaídas.

Ningún paciente estuvo expuesto a fármacos que hubieran podido jugar un papel de variable confusa.

IX. DISCUSION.

Los niños con LLA que han terminado el tratamiento y han entrado en fase de vigilancia, tienen alteraciones inmunológicas aproximadamente 9 a 12 meses después de la interrupción de la quimioterapia. Las implicaciones clínicas de estas alteraciones in vitro no son claras y requieren mayor evaluación. Dentro de estas, la dermatológica.

Se ha demostrado in vivo la existencia de respuestas inmunitarias humorales y celulares, frente antígeno tumoral y que muchos de estos mecanismos son capaces de revertir dichos tumores. El desafío actual de la inmunología es determinar cuál de estos mecanismos, si es que existe alguno contribuye a las respuesta inmunitarias protectoras frente a tumores, así como estimular estos sistemas efectores a través de mecanismos que sean relativamente específicos de tumor.

X. CONCLUSION.

Las características de los pacientes son diferentes a las descritas en la literatura debido a que se trata de una muestra no aleatoria. En cuanto a la morfología predominó la LLA L1 de alto riesgo lo que si coincide con la literatura.

La proporción de pacientes con lesiones en piel, posterior al uso de quimioterapia es elevada, siendo la xerosis la lesión más frecuente, por topografía fue diseminada, localizada en cabeza, tronco y extremidades con 30.3% de extensión. Todas las lesiones aparecieron en el primer año de vigilancia y duraron entre 1 y 4 meses. Al tratar de analizar si alguna característica del paciente o del tipo de riesgo de la leucemia influyó en la

aparición de alguna lesión en particular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, debido probablemente al tamaño de la muestra.

XI. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO.

Se llevó a cabo únicamente en pacientes con LLA que fueron tratados con quimioterapia en el HIMFG y la muestra es escasa. El tiempo de seguimiento es relativamente corto lo que no nos garantiza que los pacientes que no presentaron lesiones no las vayan a presentar.

Se propondrá la realización de un estudio prospectivo en el cual se correlacione la clínica con la recuperación inmunológica de los pacientes.

El presente estudio no fue para determinar las lesiones en piel de manera específica de cada uno de los agentes quimioterapéuticos.

XII. - GRÁFICAS.

Gráfica 1. Distribución por género de pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

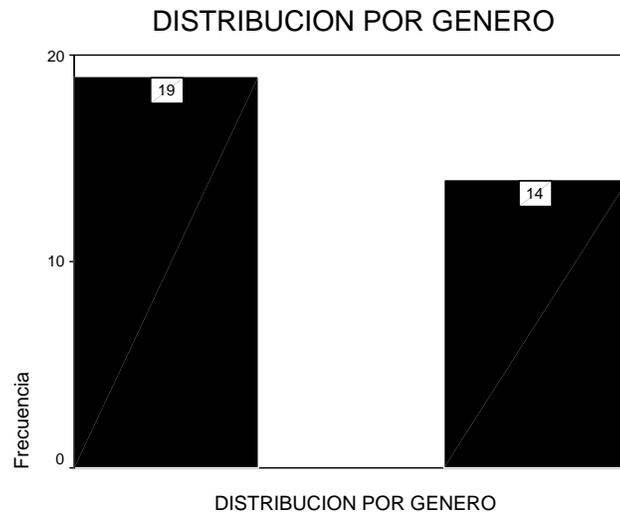


Tabla 1. Distribución por género en pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

DISTRIBUCION POR GENERO

| | Frecuencia | % |
|-----------|------------|-------|
| Femenino | 19 | 57.6 |
| Masculino | 14 | 42.4 |
| Total | 33 | 100.0 |

Gráfica 2. Clasificación de la leucemia por riesgo en pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- marzo 2009.

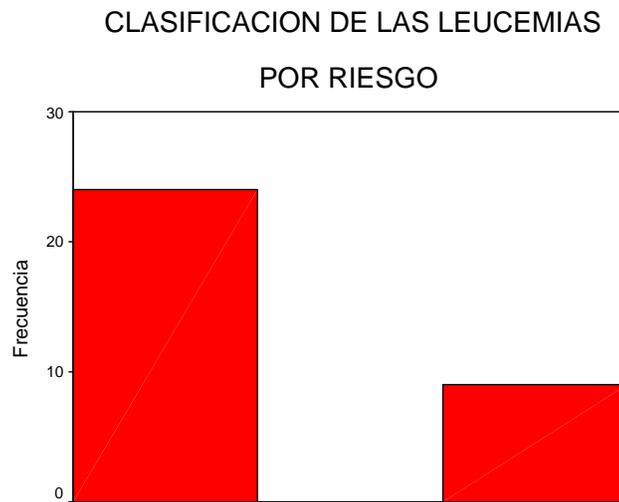


Tabla 2. Clasificación de la leucemia por riesgo, en pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

CLASIFICACION POR DE LAS LEUCEMIAS POR RIESGO

| | Frecuencia | % |
|-----------------|------------|-------|
| Alto riesgo | 24 | 72.7 |
| Riesgo habitual | 9 | 27.3 |
| Total | 33 | 100.0 |

Gráfica 3. Clasificación citomorfológica en pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

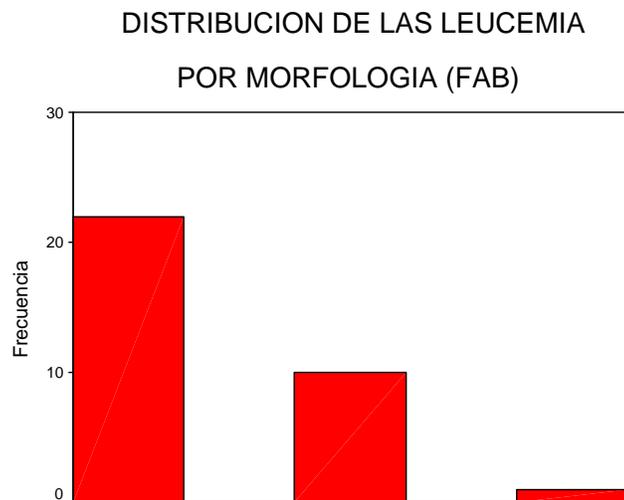


Tabla 3. Clasificación citomorfológica en pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS POR MORFOLOGIA

| | Frecuencia | % |
|-------------------|------------|-------|
| Leucemia aguda L1 | 22 | 66.7 |
| Leucemia aguda L2 | 10 | 30.3 |
| Leucemia aguda L3 | 1 | 3.0 |
| Total | 33 | 100.0 |

Gráfica 4. Variedad de lesiones dermatológicas que presentaron los pacientes con LLA en el HIMFG, en el período Diciembre 2007- marzo 2009.

La Xerosis fue la lesión que se presentó con mayor frecuencia en la clasificación por riesgo de la LLA, el mayor porcentaje de pacientes se encuentra en alto riesgo, por lo que se puede observar, mayor diversidad de lesiones.

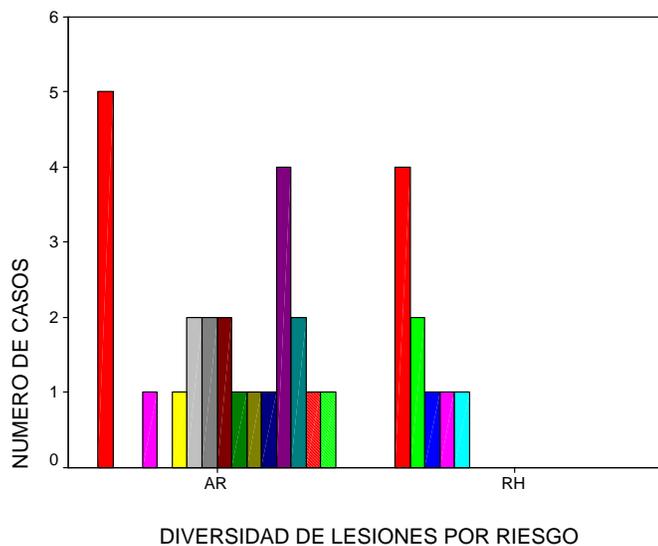


Tabla 4. Clasificación de las distintas combinaciones de lesiones cutáneas en pacientes con LLA en el HIMFG en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

| DESCRIPCION DE LAS DISTINTAS COMBINACIONES DE LESIONES DERMATOLÓGICAS | | |
|---|------------|------|
| | Frecuencia | % |
| XEROSIS | 9 | 27.3 |
| DERMATITIS REACCIONAL | 2 | 6.1 |
| VERRUGAS VULGARES | 1 | 3.0 |
| DERMATITIS ATOPICA | 2 | 6.1 |
| DERMATITIS SOLAR | 1 | 3.0 |
| DERMATITIS SEBORREICA | 1 | 3.0 |
| ALOPECIA | 2 | 6.1 |
| XEROSIS, DERMATITIS ATOPICA | 2 | 6.1 |
| XEROSIS, VERRUGAS PLANAS | 2 | 6.1 |
| DERMATITIS RESIDUAL, COMEDONES | 1 | 3.0 |
| VERRUGAS, XEROSIS, FOTOSENSIBILIDAD | 1 | 3.0 |
| QUERATOSIS PILAR, DERMATOSIS FOTOSENSIBLE | 1 | 3.0 |
| DERMATITIS REACCIONAL, XEROSIS | 4 | 12.1 |
| DERMATITIS REACCIONAL, FOTOSENSIBILIDAD, XEROSIS | 2 | 6.1 |
| DERMATITIS SEBORREICA, TIÑA PEDIA, XEROSIS | 1 | 3.0 |
| PITIRIASIS ALBA, XEROSIS | 1 | 3.0 |
| Total | 33 | 100 |

Tabla 5. Distribución de la edad (en meses) de los pacientes con LLA en el HIMFG en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

EDAD

| | N | Minimo | Maximo | Promedio | Desviacion estandar |
|------|----|--------|--------|----------|---------------------|
| EDAD | 33 | 5 | 19 | 10.12 | 3.68 |
| | 33 | | | | |

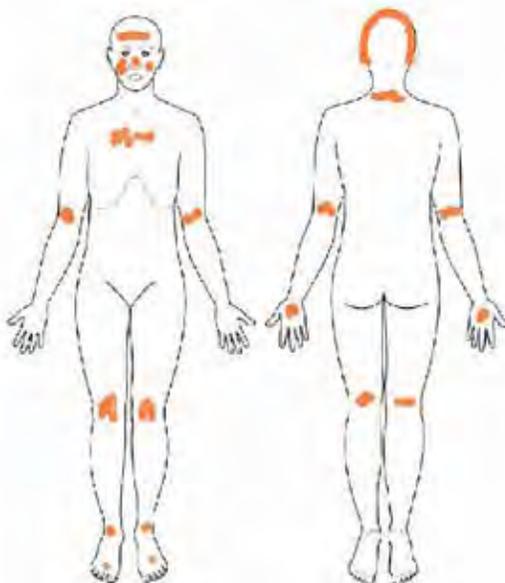
Tabla 6. Tiempo de vigilancia (en meses) de los pacientes con LLA en el HIMFG en el período Diciembre 2007- Marzo 2009

TIEMPO DE VIGILANCIA (EN MESES)

| | N | Minimo | Maximo | Promedio | Desviación estandar |
|------------|----|--------|--------|----------|---------------------|
| VIGILANCIA | 33 | 1 | 23 | 10.61 | 7.57 |
| | 33 | | | | |

Tabla 7. Localización y extensión de las sesiones de los pacientes con LLA en el HIMFG en el período Diciembre 2007- Marzo 2009.

| LOCALIZACION | FRECUENCIA | % |
|--------------------------------------|------------|------|
| Cabeza, tronco y extremidades. | 10 | 30.3 |
| Cabeza | 8 | 24.2 |
| Extremidades superiores e inferiores | 7 | 21.2 |
| Cabeza y extremidades | 5 | 3 |
| Tronco | 1 | 3 |
| Extremidad superior | 1 | 3 |
| Extremidad inferior | 1 | 3 |
| Tronco y extremidades | 1 | 3 |
| Total | 33 | 100 |



XIII.- BIBLIOGRAFIA

1. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 40:367-398, 1999.
2. Asnis LA, Gaspari AA: Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 33:393-410, 1995.
3. Remlinger KA: Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: the art of consultation. *Arch Dermatol* 139:77-81, 2003.
4. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics— drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
5. Sonis, ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:277.
6. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
7. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004;429:464-8.
8. Pui C-H, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:741-56.
9. Payne, AS, James, WD, Weiss, RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2006; 33:86.
10. Vega María Eugenia, Ana de Juan, Aspectos psicológicos de la toxicidad, de la quimioterapia, psicología, 2004;1:2-3:137-150.
11. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
12. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22.
13. Foulc, P, Evrard, V, Dalac, S, et al. Evaluation of a 1-h exposure time to mechlorethamine in patients undergoing topical treatment. *Br J Dermatol* 2002; 147:926.
14. Pinheiro JP, Boos J. The best way to use asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukaemia — still to be defined. *Br J Haematol* 2004;125:117-27.
15. Veelken, H, Sklar, JL, Wood, GS. Detection of low-level tumor cells in allergic contact dermatitis induced by mechlorethamine in patients with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1996; 106:685.

16. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001;1:99-108.
17. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
18. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002;30:41-7.
19. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999;354:34-9.
20. SEER Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000. p.467.
21. Pui, CH, Sandlund, JT, Pei, D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104:2690.
22. Esteve, E, Bagot, M, Joly, P, et al. A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1999; 135:1349.
23. Korbitz, BC, Reiquam, CW. Busulfan in chronic granulocytic leukemia, a spectrum of clinical considerations. *Clin Med* 1969; 76:16.
24. Issaivanan, M, Mitu, PS, Manisha, C, Praveen, K. Cutaneous manifestations of hydroxyurea therapy in childhood: case report and review. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:124.
25. Hendrix, JD Jr, Greer, KE. Cutaneous hyperpigmentation caused by systemic drugs. *Int J Dermatol* 1992; 31:458.
26. Faivre, S, Delbaldo, C, Vera, K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:25.
27. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-0. *Blood* 2001;97:1211-8.
28. Gatta, G, Capocaccia, R, Stiller, C, et al. Childhood Cancer Survival Trends in Europe: A EURO CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:3742.
29. Sonis, ST, Elting, LS, Keefe, D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995.

30. Keefe, DM, Schubert, MM, Elting, LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820.
31. Susser, WS, Whitaker-Worth, DL, Grant-Kels, JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:367.
32. Asnis, LA, Gaspari, AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:393.
33. Larson, DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer* 1982; 49:1796.
34. Eich, D, Scharffetter-Kochanek, K, Eich, HT, et al. Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:599.
35. Milano, G, Etienne-Grimaldi, MC, Mari, M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66:88.
36. Brehler, R, Reimann, S, Bonsmann, G, Metze, D. Neutrophilic hidradenitis induced by chemotherapy involves eccrine and apocrine glands. *Am J Dermatopathol* 1997; 19:73.
37. Flynn, TC, Harrist, TJ, Murphy, GF, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis: A distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:584.
38. Moy, B, Goss, PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007; 12:756.
39. Kimyai-Asadi, A, Jih, MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002; 138:129.
40. van Doorn, R, Kirtschig, G, Scheffer, E, et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147:598.
41. Philip A. Pizzo, Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition, 1997; 17:409-446.
42. Arena R. Dermatología, Atlas, diagnóstico y tratamiento, 1996; 1: 1-17
43. Kosmidis S, Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):528-32
44. Mustafa MM, Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Sep-Oct;20(5):451-7

XIV.- ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE: _____

EDAD: _____

GENERO: _____ FEMENINO _____ MASCULINO

REGISTRO: _____

TIPO DE NEOPLASIA: _____ LLA 1 _____ LLA 2

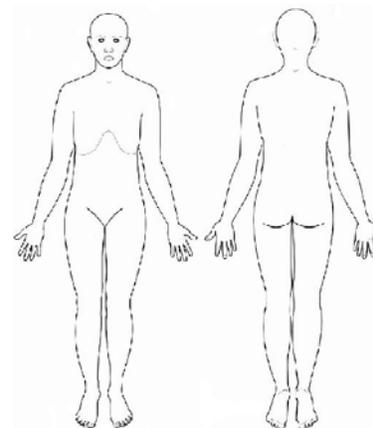
RIESGO: _____ AR _____ RH

INMUNOFENOTIPO: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO:

| | |
|----------------|------------------|
| Bleomicina | Busulfan |
| Carboplatino | Actinomicina – D |
| Citarabina | Vinblastina |
| Doxorrubicina | Asparginasa |
| 5-Fluoracilo | Cisplatino |
| Hidroxiurea | Etopósido |
| Metotrexate | Interferon |
| Purinethol | Vincristina |
| Ciclofosfamida | Ciclosporina |
| Dactinomicina | 6-Mercaptopurina |

TIEMPO DE VIGILANCIA: _____



TIPO DE LESION EN PIEL:

Piel: _____

Cabello: _____

Uñas: _____

Glandulas: _____

Extravasación vascular _____

FOTOS



Fig. 1 Alopecia areata de piel cabelluda.



Fig. 2 Dermatitis atópica.



Fig. 3. Dermatitis reaccional



Fig. 4. Dermatitis fotosensible.



Fig. 5. Verruga vulgar en extremidad superior.



Fig 6. Xerosis