



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“Dermatosis en pacientes con leucemia aguda
mieloide, linfoide e híbrida”**

**Tesis para el trámite de titulación de la
Dra. Cecilia Lourdes Sánchez Hernández
Como especialista en Dermatología**

Departamento de Dermatología

México, D.F., Marzo de 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO



**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”**

**Dermatosis en pacientes con leucemia aguda mieloide,
linfoide e híbrida**

Tesis de postgrado para obtener el título de:

Especialista en Dermatología

Presenta:

Dra. Cecilia Lourdes Sánchez Hernández

Tutora:

Dra. Rocío Orozco Topete

Asesor:

Dr. Erick Crespo Solís

Colaboradora:

Lic. en Enfermería Adriana López Rosas

México, D.F., marzo de 2010

Dermatosis en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfoide e híbrida

Jefe de Enseñanza del INCMNSZ:

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Tutora de tesis:

Dra. Rocío Orozco Topete

Asesor de tesis:

Dr. Erick Crespo Solís

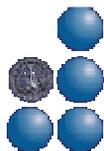
México, D.F., marzo de 2010

*“Nuestros sueños pueden convertirse en realidad
si los deseamos tanto como para ir tras ellos”.*

Walt Disney

Agradecimientos

- *A Dios porque sin Él nada de esto hubiera ocurrido*
- *A toda mi familia por ser fuente de inspiración para enfrentar la vida*
- *A mi querido Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”*
- *A todos mis pacientes, por haberme permitido aprender Dermatología a partir de sus padecimientos. “La fuente más importante del mejor médico no son los mejores libros, ni los mejores maestros, sino el estar día a día al lado de los pacientes”.*
- *A todas mis maestras de Dermatología, quienes con su vocación para enseñar, paciencia y comprensión me han transmitido sus conocimientos.*
- *Al Dr. Erick Crespo*
- *A mis compañeros a los largo de la residencia: Elva, Ana, Brenda, Mónica, Ruth, Silvia y Yann.*



	página
● 1 Identificación	
1.1 Título.....	8
1.2 Autores y grados.....	8
1.3 Adscripción.....	8
1.4 Departamentos participantes.....	8
1.5 Instituciones participantes.....	8
1.6 Área de Investigación.....	8
1.7 Línea de investigación.....	9
1.8 Fecha probable de inicio y terminación del estudio.....	9
● 2 Marco teórico	
2.1 Síntesis del proyecto	9
2.2 Planteamiento del problema.....	9
2.3 Antecedentes bibliográficos.....	10
2.4 Justificación.....	33
2.5 Objetivos e Hipótesis.....	33
2.5.1 Objetivos.....	33
2.5.2 Hipótesis.....	33
● 3 Diseño del estudio	
3.1 Clasificación del estudio	33
3.2 Tipo de investigación.....	33
3.3 Características del estudio	33
3.3.1 En relación al método de observación.....	33
3.3.2 En relación al tipo de análisis.....	33
3.3.3 En relación al tiempo.....	33
● 4 Metodología	
4.1 Lugar y duración.....	33
4.2 Universo, muestra y tamaño de la muestra.....	33
4.3 Método de selección de los pacientes.....	33
4.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes	33
4.5 Variables del estudio	33

● 5 Aspectos éticos	
5.1 Clasificación de la investigación.....	34
5.2 Riesgos previsibles y probables.....	34
5.3 Protección frente al riesgo físico y/o emocional.....	34
5.4 Carta de consentimiento informado	34
5.5 Archivo confidencial de la Investigación.....	34
● 6 Organización	
6.1 Recursos humanos.....	38
6.2 Recursos materiales.....	38
6.3 Capacitación de personal.....	38
6.4 Financiamiento.....	38
● Resultados	40
● Discusión	47
● Conclusiones	53
● Recomendaciones	54
● Bibliografía	55
● Anexo I Iconografía	60
● Anexo II Carta de Consentimiento Informado	68



● 1 IDENTIFICACIÓN

1.1 Título

Dermatosis en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfoide e híbrida

1.2 Autores y grados

- 1.- Dra. Cecilia Lourdes Sánchez Hernández, Residente de Dermatología
- 2.- Dra. Rocío Orozco Topete. Médico adscrito al Departamento de Dermatología
Jefe del Departamento de Dermatología
- 3.- Dr. Erick Crespo Solís. Coordinador de la Clínica de Leucemia Aguda,
Departamento de Hematología y Oncología.
- 4.- Lic. en Enfermería Adriana López Rosas. Enfermera de la Clínica de
Leucemia Aguda del Departamento de Hematología y Oncología.

1.3 Adscripción

Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

1.4 Departamentos participantes

Departamento de Dermatología y Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología y Oncología.

1.5 Instituciones participantes

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

1.6 Área de investigación

Investigación Clínica.

1.7 Línea de Investigación

Relación de la Dermatología con otras especialidades

1.8 Fecha de inicio y terminación

FECHA DE INICIO: junio de 2007

FECHA DE TERMINACIÓN: julio de 2009

● 2 MARCO TEÓRICO

2.1 Resumen del proyecto

Las afecciones cutáneas en los pacientes con leucemia aguda tienen un espectro amplio y complejo. Algunas de las dermatosis pueden ser subdiagnosticadas, debido a que el estado de inmunosupresión por el padecimiento o por su tratamiento, da un cuadro clínico poco evidente.

Otro problema a considerar es que a nivel general hay una falta de conocimiento del personal de salud médico y paramédico que diagnostica y maneja directa o indirectamente a este grupo de pacientes, lo cual hace necesario profundizar en el conocimiento del comportamiento habitual de estas afecciones.

2.2 Planteamiento del problema

Debido al número de pacientes con leucemia aguda que requieren consultas frecuentes al servicio de Dermatología por dermatosis, se vio la necesidad de generar información adecuada y suficiente para conocer cuales son las afecciones dermatológicas y su frecuencia.

2.3 Antecedentes bibliográficos

Antecedentes históricos

La leucemia aguda es un padecimiento maligno que ocurre en las células hematopoyéticas progenitoras. Estas células pierden su capacidad para madurar y diferenciarse, llegando a proliferar en una forma desordenada y reemplazando a los elementos normales de la médula ósea. Esta proliferación celular desordenada puede infiltrar a otros órganos, tal es el caso de la piel, el tubo digestivo y las meninges¹.

Clasificación de las leucemias agudas

La leucemia aguda mieloide se clasifica según la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) en base a la morfología e histoquímica de acuerdo a la tabla 1².

Tabla 1 Clasificación de las leucemias agudas según la FAB²

M0	Leucemia aguda indiferenciada
M1	Leucemia aguda mieloblástica
M2	Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación
M3	Leucemia aguda promielocítica
M4	Leucemia aguda mielomonocítica
M5	Leucemia aguda monoblástica
M6	Leucemia eritroblástica
M7	Leucemia megacarioblástica

Otra clasificación para las leucemias agudas, que es de mayor utilidad por su aplicabilidad y valor pronóstico, es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 2), e incluye su citogenética, biología molecular e inmunofenotipo.

Tabla 2 Clasificación de las leucemias agudas según la OMS³

-
- LAM con anomalías citogenéticas recurrentes.
 - LAM con t(8;21)(q22;q22); (AML/ETO).
 - LAM con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11).
 - Leucemia aguda promielocítica (LAM con t(15;17)(q22;q12); (PML/RARα) y sus variantes).
 - LAM con anomalías en 11q23 (MLL)
 - LAM con mutación en FLT3
 - LAM con displasia multilineal.
 - LAM y SMD, relacionado a su tratamiento
 - LAM y SMD relacionada a agentes alquilantes
 - LAM relacionada a inhibidores de la topoisomerasa II
 - LAM no clasificada de otra forma
 - Leucemia aguda mieloblástica, minimamente diferenciada (FAB M0).
 - Leucemia aguda mieloblástica sin maduración (FAB M1).
 - Leucemia aguda mieloblástica con maduración (FAB M2).
 - Leucemia aguda mielomonocítica (LAMM) (FAB M4).
 - Leucemia aguda monoblástica y leucemia aguda monocítica (FAB M5a y M5b).
 - Leucemia aguda eritroide (FAB M6a y M6b).
 - Leucemia aguda megacarioblástica (FAB M7).
 - LAM/desorden mieloproliferativo transitorio en síndrome de Down
 - Leucemia aguda basofílica
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis
 - Sarcoma mielóide
 - Leucemia aguda de estirpe incierta.
-

Epidemiología

La leucemia aguda representa el 1% de todas las causas de cáncer en los adultos². Esta enfermedad representa uno de los 5 motivos de consulta con mayor número de pacientes atendidos en la consulta externa del Servicio de Hematología en el Instituto. En la Clínica de Leucemia Aguda ingresa, de manera general, un paciente por mes; sin embargo, estos pacientes generan aproximadamente entre 500 y 800 consultas anuales en distintas áreas del hospital sin tomar en cuenta el tiempo de hospitalización. (Comunicación personal del Dr. Erick Crespo Solís. Jefe de la Clínica de Leucemia Aguda del INCMNSZ).

Introducción

Desde octubre de 2003, en el INCMNSZ se estableció la Clínica de Leucemia Aguda. Hasta la fecha, ésta ha generado registros de una cohorte prospectiva de 45 pacientes. Además del departamento de Hematología se requiere de la participación de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Psiquiatría, personal de Enfermería, infectólogos, internistas, especialistas en Medicina Crítica, Dermatología, Proctología y Estomatología.

Algunos de los datos estadísticos más relevantes respecto de la magnitud de atención requerida por el grupo de pacientes con leucemia aguda se señalan en la **tabla 3**.

Tabla 3. Distribución de los ingresos hospitalarios de pacientes con leucemia aguda según área del hospital y duración del internamiento, durante el año 2004.

Área Hospitalaria	Ingresos* n (%)	Duración del internamiento en días, mediana (intervalo)*
Piso	169 (52%)	9 (1-88)
Urgencias	123 (38%)	1 (1-14)
Estancia corta	23 (7%)	3 (1-6)
UTI	0 (0%)	--
Terapia intermedia	2 (1%)	4 (4-4)
Consulta externa	6	--
Total	323 (100%)	

*Durante el año 2004, los pacientes con leucemia aguda ocuparon un total de 2378 días-cama; la mediana del grupo entero respecto de la duración del internamiento fue de 4 días, (intervalo de 1-88). Datos proporcionados por el registro de egresos del Área de Estadística del Archivo Clínico del INCMNSZ.

Dermatosis en pacientes con leucemia aguda

A lo largo del seguimiento de los pacientes con leucemia aguda, pueden observarse dermatosis asociadas a la leucemia, asociadas a quimioterapia y/o a

otros medicamentos y aquellas dermatosis asociadas al cuidado hospitalario (dermatitis por contacto, úlceras por presión, etc).

Dermatosis en pacientes con leucemia aguda

Las dermatosis que se observan en pacientes con leucemia aguda se pueden clasificar en:

Apartado 1. Dermatitis específicas e inespecíficas de la leucemia

Apartado 2.- Dermatitis secundarias a tratamiento con quimioterapia y otros fármacos

Apartado 3.- Dermatitis infecciosas

Apartado 4.- Dermatitis secundarias al cuidado hospitalario.

Apartado 1.

Dermatitis inespecíficas de la leucemia

Las manifestaciones clínicas en la piel y anexos de los pacientes que debutan con leucemia aguda están relacionadas con la interferencia con la hematopoyesis normal por las células leucémicas. Típicamente en la leucemia aguda mieloide y linfóide las tres líneas celulares están afectadas.

Para este apartado mencionaremos principalmente las manifestaciones inespecíficas generadas por pancitopenia y exceso de blastos.

Serie blanca. A este respecto existen dos grupos de alteraciones hematológicas con sus respectivas manifestaciones.

Por exceso de blastos (leucocitosis). Ocasiona leucostasis que conlleva a la observación de datos clínicos de isquemia cutánea periférica secundaria a viscosidad sanguínea aumentada⁴.

Por defecto en el funcionamiento de los blastos dado que son células inmaduras. Ocasiona infecciones cutáneas causadas por bacterias gram negativas y

levaduras, celulitis y abscesos perirrectales. En boca causa ulceraciones tipo afta y enfermedad parodontal⁵.

Serie roja. Su principal manifestación es la anemia, que ocasiona palidez de tegumentos y caída del pelo⁴.

Plaquetas. Su principal manifestación es la trombocitopenia, que ocasiona púrpura y petequias (síndrome purpúrico)⁴, hemorragias en mucosas y piel, hemorragia gingival, hemorragia diseminada en aquellos pacientes que presentan coagulación intravascular diseminada, principalmente aquellos con leucemia promielocítica y monocítica¹.

Otra manifestación específica con la cual pueden debutar los pacientes con leucemia aguda es la leucemia cutis, que es el involucro de piel por la neoplasia de forma local o difusa. Clínicamente se manifiesta por placas o nódulos violáceos, elevados, no dolorosos, que en la biopsia se ven infiltrados por mieloblastos. La biopsia cutánea refleja un infiltrado difuso prominente que involucra dermis profunda con preservación de la dermis superficial. El involucro de piel es más común con el subtipo monocítico, incluyendo la leucemia aguda monocítica y la mielomonocítica^{4,6}.

Otras dermatosis que pudieran observarse en los pacientes que debutan con leucemia aguda son las siguientes:

- Síndrome de Sweet o dermatosis aguda neutrofílica

Es un síndrome paraneoplásico cutáneo asociado con la leucemia aguda mieloide y otros desórdenes hematológicos. Se caracteriza por placas y nódulos rojos y dolorosos sobre las extremidades. Puede preceder al diagnóstico de LAM por varios meses. Es más común en leucemias monocíticas. Este síndrome puede ocurrir en pacientes con cuentas de leucocitos normales, bajos o elevados. Está caracterizada por el inicio abrupto de fiebre, leucocitosis a expensas de

neutrófilos, y placas eritematosas dolorosas pseudovesiculadas o nódulos que responden a la terapia con esteroides ^{4,6}.

- Cloromas

Son colecciones de células plásticas extramedulares, que pueden manifestarse como masas subcutáneas ulcerantes color verdoso y pueden confundirse con carcinomas primarios o metastásicos. La formación puede preceder a la leucemia aguda mieloide. Estos tumores son más comunes en los subtipos M1 y M2 ^{4,6}.

- Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)

La relación entre esta entidad y la leucemia aguda es que la leucemia aguda mieloide típicamente se presenta después del diagnóstico de la HCL y la leucemia aguda linfoblástica usualmente la antecede.

En un estudio de 12 casos de pacientes con leucemia aguda linfoblástica e Histiocitosis de células de Langerhans, 53.3% de los pacientes tuvieron diagnóstico de LAL L1 y L2 6-12 meses antes de HCL y el diagnóstico fue realizado cuando estaban recibiendo quimioterapia. 44.6% de los pacientes tuvieron diagnóstico de LAL 3.5 a 7 años después del diagnóstico de HCL.

En este estudio otro grupo de 17 casos de pacientes con leucemia aguda mieloide, 94% de los pacientes tuvieron el diagnóstico de HCL 5.5 años antes que el de leucemia aguda. La relación entre la HCL y la leucemia aguda linfoblástica tiene muchas hipótesis, incluyendo que la HCL y la leucemia aguda linfoblástica son diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, que la HCL es una "reacción" a la leucemia aguda linfoblástica, y/o que la quimioterapia usada para tratar la leucemia enmascara la HCL en algunos pacientes predispuestos genéticamente⁷.

- Vasculitis de pequeños vasos / vasculitis leucocitoclástica

Se observa en la leucemia mielomonocítica aguda y leucemia linfoblástica Aguda⁸.

- Hidradenitis ecrina neutrofílica (HEN)

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis poco frecuente que se observa por lo general después de recibir quimioterapia en pacientes con leucemia aguda mieloide (64%), otras leucemias, o tumores sólidos. Sin embargo, se han reportado algunos casos que ocurrieron antes de recibir tratamiento citotóxico. El cuadro clínico consiste en fiebre y manchas o placas eritematosas (purpúricas a hiperpigmentadas) en cabeza, cuello y tronco. La mayoría de los cuadros se autolimitan sin tratamiento. 60% de los pacientes pueden llegar a tener lesiones recurrentes con la quimioterapia⁹.

En algunos artículos se ha referido a la HEN como un fenómeno paraneoplásico más que una dermatosis inducida por citotoxicidad por quimioterapia. La HEN correlaciona con cambios en el estado inmunológico de los pacientes y su exacerbación o recurrencia puede ser inducida por quimioterapia¹⁰.

Apartado 2.- Dermatosis que observan en los pacientes con leucemia aguda sometidos a tratamiento con quimioterapia y otros fármacos.

Parte I.- Dermatosis causadas por tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia de estos pacientes consiste en muy variados esquemas, dependiendo de la naturaleza del padecimiento y la fase de tratamiento de que se trate. Estas fases de quimioterapia comprenden: inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento, intensificación posconsolidación y reinducción a la remisión.

El esquema de inducción a la remisión, en el caso de la leucemia aguda mieloide es de quimioterapia 7+3¹¹, el cual consta de citarabina 100mg/m² en infusión continua de 24 horas los días 1 a 7 y daunorrubicina 45mg/m² en infusión de 30 minutos los días 1 a 3. A los pacientes que no logran remisión completa, se les re-

pite el esquema de inducción 7+3. El esquema de consolidación es el de dosis altas de citarabina (DAAC)¹², en el cual se administra citarabina 3000 mg/m² c/12 hrs. (días 1 a 3) y daunorrubicina 45 mg/m²/d (días 1 y 2).

Los casos con Leucemia Aguda linfoide, reciben una versión modificada del esquema H-CVAD o el protocolo institucional 0195¹³.

Los fármacos de quimioterapia que se utilizan se escriben a continuación, y a estos en lo sucesivo se abreviará como se ha escrito en la columna de la derecha de la tabla 4 (ver resúmenes en tabla 5)

Tabla 4

Fármacos utilizados en quimioterapia	Abreviatura
Ácido folínico	A-FOL
Ácido transretinoico	ATRA
Arabinosido de Citosina o citarabina (Dosis altas de Ara-C)	Ara-C (DAAC)
Ciclofosfamida	CFM
Daunorrubicina	DNR
Dexametasona	DEX
Doxorrubicina	DXR
Etopósido	ETO
L-Asparaginasa	L-ASP
6-Mercaptopurina	6-MP
Metotrexate (Dosis altas de MTX)	MTX (DAMTX)
Mitoxantrona	MTZ
Prednisona	PDN
Vincristina	VNC

Las dermatosis reportadas en la literatura con cada uno de los medicamentos son las siguientes ^{4,14,15,16}.

A-FOL

- Reacciones urticariformes
- En combinación con 5-fluorouracilo causan en uñas líneas blancas transversales equidistantes

ATRA

- Síndrome de ATRA: fiebre, disnea, derrame pleural o pericárdico, infiltrados pulmonares y aumento de más del 5% de peso sin explicación
- Exantema inespecífico (54%)
- Síndrome de Sweet
- Estomatitis (26%)
- Alopecia (14%)
- Uñas: granuloma pseudopiógeno

Ara-C y DAAC

- Alopecia
- Uñas: leuconiquia transversa y líneas de Mee
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia
- Inflamación de dermatosis previas: queratosis actínicas y queratosis seborreicas
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Necrosis epidérmica tóxica
- Vasculitis cutánea
- Exantema morbiliforme con DAAC
- Hidradenitis neutrofilica ecrina
- Siringometaplasia escamosa ecrina
- Erupción cutánea secundaria a recuperación de linfocitos

CFM

- Alopecia
- Estomatitis
- Extravasación con efecto irritante
- Hiperpigmentación cutánea en palmas, plantas, uñas o dientes o hiperpigmentación generalizada
- Cambio de coloración del pelo de color rojizo claro a negro
- En combinación con etopósido y carboplatino causa hiperpigmentación de las zonas de la piel cubiertas por adhesivos (electrocardiógrafo, tela adhesiva) precedido por eritema.
- En combinación con DXR, VCN y PDN causa hiperpigmentación cutánea supravenosa sobre el sitio de infusión, color café y de forma serpiginosa
- En combinación con MTX, ARA-C, L-ASP, DNR y 6-MP causa hiperpigmentación serpiginosa de la piel adyacente a los plexos venosos superficiales del abdomen después de la infusión por una vía venosa central
- En combinación con busulfan causa hiperpigmentación de sitios de flexión y de presión
- Hiperpigmentación ungueal difusa, bandas longitudinales o estrías transversales, onicodistrofia, onicolisis, líneas de Beau, líneas de Muehrke y bandas onicodérmicas. En combinación con VNC causa decoloración café de la punta de las uñas, onicolisis distal y eritema, edema y eritema en la base de las uñas. En combinación con DXR y VNC causa leuconiquia
- Bandas de hiperpigmentación permanente del margen de la encía
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia
- Reforzamiento del daño ocasionado por radioterapia cuando se combina con VNC, dactinomicina y DXR
- En combinación con etopósido, MTX y fluorouracilo se observa interacción con los rayos UV causando reacciones de fotosensibilidad.
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Eritema multiforme
- Vasculitis cutánea

- Rubefacción
- Hidradenitis neutrofilica ecrina
- Erupción cutánea secundaria a recuperación de linfocitos
- Porfiria cutánea tarda
- Porfiria aguda intermitente
- Desencadena cuadros de dermatitis herpetiforme en combinación con VNC y DXR
- Cambio de color del pelo solo o en combinación con DOX , 5-FU, VCR y MTX
- Siringometaplasia escamosa ecrina

DNR

- Alopecia
- Estomatitis
- Extravasación de tipo irritante y vesicante
- Hiperpigmentación cutánea generalizada en áreas fotoexpuestas
- Pigmentación policíclica de piel cabelluda
- Hiperpigmentación serpiginosa de la piel adyacente a los plexos venosos superficiales del abdomen después de la infusión por una vía venosa central
- Bandas de color café-negro horizontal en las uñas de las manos o de los pies
- Leuconiquia
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Siringometaplasia escamosa ecrina
- Erupción cutánea secundaria a recuperación de linfocitos
- Foliculitis

DEX

- Acné vulgar
- Dermatitis acneiforme
- Estrías
- Hirsutismo
- Angioedema
- Alteración del proceso de cicatrización
- Flebitis
- Fragilidad capilar
- Glositis
- Estomatitis

DXR

- Alopecia
- Estomatitis
- Extravasación con afección irritante y vesicante
- Hiperpigmentación cutánea generalizada que involucra pliegues palmares e interfalángicos, palmas y plantas, dorso de manos y cara
- Hiperpigmentación difusa azul-gris en cara, cuello y hombros
- En combinación con bleomicina y VNC estrías lineales oscuras y paralelas en palmas y espalda. En esta combinación también ocasiona cambio de color del pelo de negro a rojo, en ausencia de alopecia previa
- En uñas bandas de pigmento horizontal y longitudinal, hiperpigmentación difusa, uñas color azul. Otros hallazgos son onicolisis y uñas de Beau. En su forma liposomal causa decoloración ungueal
- En combinación con CFM y VNC causa leuconiquia
- Hiperpigmentación de color negro en lengua y en el resto de la mucosa oral
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia

- Reforzamiento del daño ocasionado por radioterapia cuando se aplica solo o en combinación con CFM, VNC, cisplatino, dactinomicina y bleomicina
- Interacción con la luz UV ocasionando reacción de fototoxicidad
- Inflamación de dermatosis previas tales como queratosis actínicas
- Urticaria localizada
- Necrosis epidérmica tóxica
- Rubefacción
- Hidradenitis ecrina neutrofílica
- Siringometaplasia escamosa ecrina

ETO

- Alopecia
- Extravasación con efecto irritante y vesicante
- En combinación con CFM y carboplatino causa hiperpigmentación de las zonas de la piel cubiertas por adhesivos (del electrocardiógrafo, tela adhesiva, etc.) precedido por eritema.
- En combinación con ifosfamida y carboplatino causa máculas de eritema en áreas intertriginosas y en áreas ocluidas por adhesivos con hiperpigmentación postinflamatoria
- En uñas: hiperpigmentación del lecho ungueal y de los dedos, onicolisis y líneas de Beau
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia
- En combinación con CFM y rayos UV causa reacción de fotosensibilidad
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Eritema multiforme
- Exantema morbiliforme
- Rubefacción
- Siringometaplasia escamosa ecrina
- Erupción cutánea secundaria a recuperación de linfocitos
- Fenómeno de Raynaud en combinación con bleomicina y cisplatino

L-ASP

- En combinación con MTX, ARA-C, CFM, DNR y 6-MP causa hiperpigmentación serpiginosa de la piel adyacente a los plexos venosos superficiales del abdomen después de la infusión por una vía venosa central
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Necrosis epidérmica tóxica
- Rubefacción

6-MP

- Estomatitis
- En combinación con MTX, ARA-C, L-ASP, CFM y DNR causa hiperpigmentación serpiginosa de la piel adyacente a los plexos venosos superficiales del abdomen después de la infusión por una vía venosa central
- Eritema acral
- Reforzamiento del daño cutáneo ocasionado por radioterapia en piel y mucosas
- Uñas: foto-onicolisis
- Vasculitis cutánea

MTX

- Alopecia
- Mucositis
- Hiperpigmentación corporal color café, hiperpigmentación del pelo en bandas color café alternando con pelo normal, así como en cejas y pestañas “signo de la bandera” de quimioterapia
- En combinación con 6-MP, ARA-C, L-ASP, CFM y DNR causa hiperpigmentación serpiginosa de la piel adyacente a los plexos venosos superficiales del abdomen después de la infusión por una vía venosa central

- Uñas: hiperpigmentación, paroniquia aguda y onicolisis
- Eritema acral
- Recuerdo cutáneo de la radioterapia
- Reforzamiento del daño cutáneo ocasionado por radioterapia en piel y mucosas
- En interacción con los rayos UV causa fototoxicidad, solo o en combinación con CFM y 5-FU
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Eritema multiforme
- Necrolisis epidérmica tóxica
- Vasculitis cutánea
- Exantema morbiliforme
- Siringometaplasia escamosa ecrina
- Foliculitis
- Dermatitis exfoliativa
- Porfiria cutánea tarda
- Úlceras en piernas
- Penfigoide ampoloso
- Cambio de color del pelo
- Furunculosis

MTZ

- Alopecia
- Extravasación con efecto irritante y vesicante
- Hiperpigmentación de cara, dorso de las manos y uñas
- Uñas: hiperpigmentación
- Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito y angioedema
- Vasculitis cutánea
- Exantema morbiliforme
- Hidradenitis ecrina neutrofílica
- Siringometaplasia escamosa ecrina

PDN

- Dermatitis acneiforme
- Acné vulgar
- Estrías
- Hirsutismo
- Angioedema
- Alteración del proceso de cicatrización
- Flebitis
- Fragilidad capilar
- Glositis
- Estomatitis
- En combinación con CFM, DXR, VNC causa hiperpigmentación cutánea supravenosa sobre el sitio de infusión, color café y de forma serpiginosa

VNC

- Alopecia
- Estomatitis
- Extravasación vesicante
- Hiperpigmentación cutánea supravenosa sobre el sitio de infusión, color café y de forma serpiginosa
- Uñas: leuconiquia, líneas de Beau, líneas de Mee y banda de onicoderma (onicodermal band)
- Eritema acral
- Reforzamiento del daño ocasionado por radioterapia cuando se combina con CFM, dactinomicina y DXR
- Inflamación de dermatosis previas: queratosis actínicas
- Erupción cutánea secundaria a recuperación de linfocitos
- Fenómeno de Raynaud en combinación con otros medicamentos de quimioterapia: bleomicina, cisplatino y DXR
- Desencadena cuadros de dermatitis herpetiforme en combinación con CFM y DXR

- Alteración del tono del pelo en combinación con bleomicina, DXR, CFM y 5-FU

Tablas 5. Resumen de las dermatosis secundarias a quimioterapia

DERMATOSIS	MEDICAMENTO ASOCIADO
Dermatitis acneiforme	PDN y DEX
Alteración cicatrización	PDN y DEX
Estrías	PDN y DEX
Fragilidad capilar	PDN y DEX
Foliculitis	DNR, MTX
Exantema inespecífico	ATRA, Ara C y DAAC, ETO, MTX
Urticaria/ angioedema	Ácido fólnico, Ara C y DAAC, CFM, DNR, PDN y DEX, DOX, ETO, L-ASP, MTX
Eritema multiforme	CFM, ETO, MTX
Necrolisis epidérmica tóxica	Ara C y DAAC, DOX, L-ASP, MTX
Síndrome de Sweet	ATRA
Vasculitis cutánea	Ara C y DAAC, CFM, 6-MP, MTX
Extravasación efecto irritante	CFM, DNR, DOX, ETO
Extravasación efecto vesicante	DNR, DOX, ETO, VNC

MANCHAS EN PIEL	MEDICAMENTO ASOCIADO
Hiperpigmenación en adhesivos	ETO
Hiperpigmentación negra generalizada	CFM, DNR, DOX, L-ASP
Hiperpigmentación cuerpo	MTX
Hiperpigmentación plexos venosos	DNR, L-ASP, 6-MP, MTX, VNC

MANCHAS EN PIEL	MEDICAMENTO ASOCIADO
Hiperpigmenación en adhesivos	ETO
Hiperpigmentación negra generalizada	CFM, DNR, DOX, L-ASP
Hiperpigmentación cuerpo	MTX
Hiperpigmentación plexos venosos	DNR, L-ASP, 6-MP, MTX, VNC
Líneas de Mee	Ara C y DAAC
ALTERACIONES DEL PELO	MEDICAMENTO ASOCIADO
Alopecia	ATRA, Ara C y DAAC, CFM, DNR, DOX, ETO, MTX, MTZ, VNC
Hirsutismo	PDN y DEX
Cambio de color del pelo	CFM
Hiperpigmentación del pelo	MTX
ALTERACIONES UNGUEALES	MEDICAMENTO ASOCIADO
Pigmentación lecho ungueal	ETO
Uñas blancas	5FU, Ara C y DAAC, CFM, DNR, VNC
Uñas negras	DNR, MTX, CFM
Uñas azules	DOX
Líneas de Beau	VNC
Líneas de Mee	Ara C y DAAC
ESTOMATOSIS	MEDICAMENTO ASOCIADO
Mucositis	ATRA, MTX

Parte 2.- Dermatitis causada por medicamentos distintos al esquema de quimioterapia .

De modo general las reacciones adversas a medicamentos ocurren del 0.1 al 1% de todos los pacientes que utilizan medicamentos que en un momento dado pudieran tener efectos sistémicos. Tan solo los AINES, antibióticos y los anticonvul-

sivos presentan reacciones cutáneas hasta en el 1-5% de los pacientes que los utilizan¹⁶.

Aproximadamente se han descrito hasta 30 tipos diferentes de reacciones cutáneas a medicamentos. Además un solo medicamento puede desencadenar diferentes tipos de reacciones en los diferentes pacientes¹⁶. Este aspecto y el hecho de que este grupo de pacientes utiliza una gran cantidad de medicamentos, dificulta la identificación del medicamento causante de la reacción por el médico tratante.

Para la revisión de los mecanismos en que ocurren las reacciones a medicamentos es necesario consultar las numerosas revisiones publicadas al respecto (se sugiere revisar la referencia 16).

Apartado 3.- Enfermedades infecciosas de la piel y sus anexos. Debido a que este grupo de pacientes se encuentran en inmunosupresión por su padecimiento o por el tratamiento establecido, se pueden llegar a presentar infecciones en piel frecuentemente. En este grupo de pacientes son especialmente importantes las infecciones oportunistas, por lo cual se tomaron en cuenta las siguientes entidades:

- Infecciones bacterianas
 - Foliculitis
 - Impétigo
 - Ectima
 - Celulitis
 - Erisipela
 - Furunculosis
 - Fascitis necrotizante
 - Gangrena de Fournier

- Infecciones por micobacterias con involucro de piel

- Infecciones fúngicas superficiales
 - Tiña de los pies
 - Tiña inguinal
 - Tiña corporal
 - Pitiriasis versicolor
 - Onicomycosis

- Infecciones fúngicas profundas con involucro de piel
 - Candidiosis
 - Histoplasmosis
 - Coccidioidomicosis
 - Aspergilosis

- Infecciones virales
 - Varicela
 - Virus del herpes simple
 - Varicela Zoster
 - Citomegalovirus
 - Virus Epstein-Barr
 - Virus del papiloma humano
 - Molusco contagioso

Lesiones en región perianal. Los pacientes con leucemia aguda suelen verse afectados con frecuencia por padecimientos anorrectales. No existe hasta el momento alguna serie publicada que haga referencia sobre la prevalencia de lesiones en la región perianal en pacientes con leucemia aguda. Las afecciones a nivel anorrectal que fueron de interés para este estudio fueron las siguientes:

- Abscesos perirrectales. Generalmente ocasionados por bacterias gram negativas y en el escenario de granulocitopenia puede progresar rápidamente hacia una celulitis perirrectal¹⁷.

- Fisuras anales. Son pequeños desgarros en el margen de la mucosa anal que se originan como resultado de la defecación difícil. Se caracterizan por dolor ardoroso durante la defecación que mejora después de defecar. Se acompaña de sangre fresca en la parte externa de la evacuación o en el papel higiénico. Se acompaña de datos de inflamación de la piel que se encuentra alrededor del ano. La incidencia de fisuras anales en pacientes con leucemia en general es del 24%¹⁸.

Apartado 4.- Dermatitis asociadas al cuidado hospitalario.

1.- Punciones de vasos sanguíneos

1.1 Arteriales

1.1.1 Gasometrías: hematomas, infección del sitio de punción

1.1.2 Líneas arteriales: hematomas, infección del sitio de punción

1.1.3 Catéteres arteriales: infección del sitio de punción, hematoma

1.2 Venosas

1.2.1 Toma de muestras: hematomas, flebitis, infección del sitio de punción

1.2.2 Catéteres venosos largos o cortos. Hematomas, infección del sitio de punción

2.- Dermatitis por contacto

2.1 Adhesivos (cintas adhesivas, cintas de electrocardiógrafo, etc)

2.2 Apósitos (gasas, hidrocoloides, plásticos, pañales desechables)

2.3 Medicamentos tópicos

2.4 Sondas y catéteres (sonda urinaria, etc.)

2.5 Secreciones orgánicas (diarrea, etc.)

3.- Úlceras de decúbito. Las úlceras por presión (úlceras por decúbito) son lesiones cutáneas que se producen como consecuencia de una falta de irrigación sanguínea y de una irritación de la piel que recubre las prominencias óseas, en las zonas que han sido sometidas por periodos prolongados a presión, por ejemplo por efecto de una cama, de una silla

de ruedas, de una férula u otro objeto rígido. Según sus características clínicas se agrupan en cuatro estadios¹⁹.

Estadio I: Eritema que no blanquea en piel sana.

Estadio II: Adelgazamiento parcial de la piel que involucra la epidermis, dermis o ambas.

Estadio III: Adelgazamiento de espesor completo que involucra daño o necrosis del tejido celular subcutáneo que puede extenderse hacia la fascia.

Estadio IV: Pérdida del espesor completo de la piel con destrucción extensa, necrosis de tejido, o daño a músculos y huesos.

4.- Dermatitis causadas por administración de hemoderivados. Las reacciones adversas tras la administración de hemoderivados de acuerdo al cuadro clínico según la OMS se clasifican en 3 categorías²⁰.

Categoría 1: Reacciones leves, consisten en urticaria y prurito.

Categoría 2: Reacciones moderadamente severas, consisten en rubefacción, urticaria, prurito y reacciones anafilactoides.

Categoría 3: Reacciones con riesgo vital, consisten en datos clínicos de coagulación intravascular diseminada y son debidas a reacción tóxica e inmunológica severa.

Otra reacción grave por la transfusión de hemoderivados es el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped⁶.

5.- Dermatitis asociadas a la instalación de soluciones parenterales

Extravasación.

Se define como la instilación en el espacio perivascular de agentes citostáticos. Es una de las complicaciones que puede ocurrir durante la administración. Puede ocasionar lesiones cutáneas, subcutáneas y en tejidos más profundos. En la piel puede encontrarse eritema, aumento de volumen, calor y necrosis de la piel y tejido subcutáneo. El síntoma principal es dolor¹⁴.

2.4 Justificación

En nuestro medio no se ha hecho un estudio para conocer la frecuencia de las dermatosis en pacientes con leucemia aguda.

2.5 Objetivos e Hipótesis

2.5.1 Objetivos

Objetivo general

Registrar las dermatosis que se presentan en aquellos pacientes con leucemia aguda, mieloide, linfoide o leucemia híbrida antes, durante o después del diagnóstico y tratamiento específico.

Objetivos particulares

- 1.- Conocer las dermatosis con las cuales debutan los pacientes con leucemia aguda sin haber recibido tratamiento.
- 2.- Conocer las dermatosis que se observan en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide o linfoide que son debidas al tratamiento con quimioterapia y otros fármacos.
- 3.- Conocer las dermatosis que se observan en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que son debidas a procesos infecciosos.
- 4.- Conocer las dermatosis que se observan en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que son debidas al cuidado de la salud.

2.5.2 Hipótesis

Por medio de este trabajo de investigación encontraremos en nuestra población una alta incidencia de lesiones cutáneas al menos en el 50% de los casos estudiados. Cabe mencionar que por tratarse de un estudio original esta cifra fue determinada de forma arbitraria.

● 3 DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1 Clasificación del estudio

3.2 Tipo de investigación

Observacional

3.3 Características del estudio

3.3.1 En relación al método de observación

Longitudinal

3.3.2 En relación al tipo de análisis

Descriptivo

3.3.3 En relación al tiempo

Prospectivo

● 4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Lugar y duración

Lugar: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Duración: Agosto de 2007 a Julio de 2009

4.2 Universo, muestra y tamaño de la muestra

El universo estará conformado por todos aquellos pacientes que ingresen a la clínica de Leucemia Aguda desde el 1º de septiembre de 2007 hasta el 30 de abril de 2009.

4.3 Método de selección y seguimiento de los pacientes

Selección:

Se integró a todos aquellos pacientes que ingresaron en dicho periodo. Se seleccionaron aquellos que contaban con todos los criterios de inclusión y que no tuvieron criterios de exclusión. El único criterio de eliminación fue el retiro del consentimiento informado. La terminación del estudio se debió al fallecimiento y fin del tratamiento citotóxico y su ventana, ésta última está definida por los criterios de remisión (ver más adelante).

4.4 Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes

INCLUSIÓN

- Pacientes que ingresen a la clínica de leucemias por diagnóstico de leucemia aguda a partir del 1º de septiembre de 2007 hasta el 30 de abril de 2009.
- Que el diagnóstico se les haya realizado dentro del instituto
- Que no hayan recibido algún tipo de tratamiento para la leucemia antes de ingresar al instituto
- Pacientes de cualquier edad
- Pacientes de cualquier género

EXCLUSIÓN

- Pacientes que no estuvieron dispuestos a ingresar al protocolo de estudio

TERMINACIÓN

- Todos aquellos pacientes que entraron en remisión, es decir una recuperación hematológica absoluta.

En los casos de leucemia aguda mieloide, linfóide o híbrida la remisión consiste en los siguientes criterios²¹

- Porcentaje de blastos en médula ósea <5%

- Ausencia de blastos en sangre
- Ausencia de leucemia extramedular
- Cuenta de neutrófilos \geq a $1.5 \times 10^9/L$
- Cuenta de plaquetas \geq a $100 \times 10^9/L$

SEGUIMIENTO:

Método de captura de la información

Los pacientes que aceptaron participar en el protocolo de investigación fueron valorados de acuerdo a lo siguiente:

1.- Cuando se tuvo el diagnóstico de leucemia aguda de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se invitó al paciente a participar en el protocolo y se le dio a firmar la carta de consentimiento informado (ver anexo 2).

2.- Una vez ingresado el paciente al protocolo se realizó una valoración dermatológica completa, los hallazgos fueron registrados en la hoja de captura de datos. Se registraron los niveles de hemoglobina y plaquetas con el propósito de encontrar la relación entre estas cifras y los hallazgos clínicos.

3.- Por cada ciclo de quimioterapia en la hospitalización (que aproximadamente fue cada mes) a partir del día 1 y hasta el último día del primer ciclo, el paciente fue valorado diariamente por la residente de Dermatología, con el fin de detectar las nuevas dermatosis que pudieron existir. Al surgir lesiones, estas fueron registradas en la hoja de captura de datos.

4.- A partir del alta hospitalaria el paciente ambulatorio fue revisado cada semana en la evaluación de la Clínica de Leucemia Aguda, los días lunes o el día miércoles, dependiendo de las necesidades del paciente o del servicio de Hematología.

5.- La Clínica de Leucemia Aguda rutinariamente proporciona información preventiva a todos los pacientes mediante un manual²² acerca de los cuidados que deben tener con respecto a su piel.

6.- Se le indico al paciente que si aparecían lesiones en piel podría acudir a la consulta de Dermatología aunque no estuviera citado.

4.5 Variables del estudio

4.5.1 Variables dependientes.

El número de variables dependientes en este estudio es diverso puesto que se esperó que existiera un gran espectro de dermatosis en este grupo de pacientes secundarias a la leucemia o a su manejo, razón por la cual no se mencionan en este apartado.

4.5.2 Variables independientes.

- Edad
- Género
- Tipo de leucemia
- Fármacos administrados (quimioterapia y no quimioterapia)

4.5.3 Definición de variables

Las variables que buscamos fueron las dermatosis, los medicamentos administrados y las comorbilidades. Esta información se vació en una hoja del programa SPSS versión 15.

Los resultados de la cohorte fueron reportados de acuerdo a la clasificación de leucemia aguda de la Organización Mundial de la Salud (ver antes).

● 5 ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se envió al Comité de Investigación Biomédica clasificando al proyecto como una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO.

Para realizar este trabajo hemos considerado los aspectos enunciados en la Declaración de Helsinki promulgados por la Asociación Médica Mundial.

5.1 Clasificación de la investigación

Investigación sin riesgo

5.2 Riesgos previsible y probables

No existen, puesto que no aplicamos ninguna maniobra diagnóstica o terapéutica con fines de realizar este trabajo de investigación.

5.3 Protección frente al riesgo físico y/o emocional

No aplica

5.4 Carta de consentimiento informado

Ver anexo 2

5.5 Archivo confidencial de la investigación

La información generada por el protocolo fue para uso exclusivo y confidencial del personal del Instituto que intervino en este estudio.

5.1 Clasificación de la investigación

Investigación sin riesgo

5.2 Riesgos previsibles y probables

No existen, puesto que no aplicamos ninguna maniobra diagnóstica o terapéutica con fines de realizar este trabajo de investigación.

5.3 Protección frente al riesgo físico y/o emocional

No aplica

5.4 Carta de consentimiento informado

Ver anexo 2

5.5 Archivo confidencial de la investigación

La información generada por el protocolo fue para uso exclusivo y confidencial del personal del Instituto que intervino en este estudio.

6.- ORGANIZACIÓN

6.1 Recursos humanos

Para el desarrollo de este protocolo se contó con la participación del personal del Departamento de Dermatología y de la Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología.

6.2 Recursos materiales

Entre los recursos materiales se requirió de la hoja de captura de datos (ver anexo) y el programa SPSS versión 15 de análisis estadístico de la información.

6.3 Capacitación de personal

La recolección de información y seguimiento de los pacientes se hizo personalmente por la residente de Dermatología, quien fue supervisada por los médicos adscritos de Dermatología y Hematología.

6.4 Financiamiento

Debido a que nuestro estudio no generó gastos adicionales para el paciente, fue solo observacional, y la indicación de intervención diagnóstica o terapéutica fue a criterio del médico tratante y no del investigador.



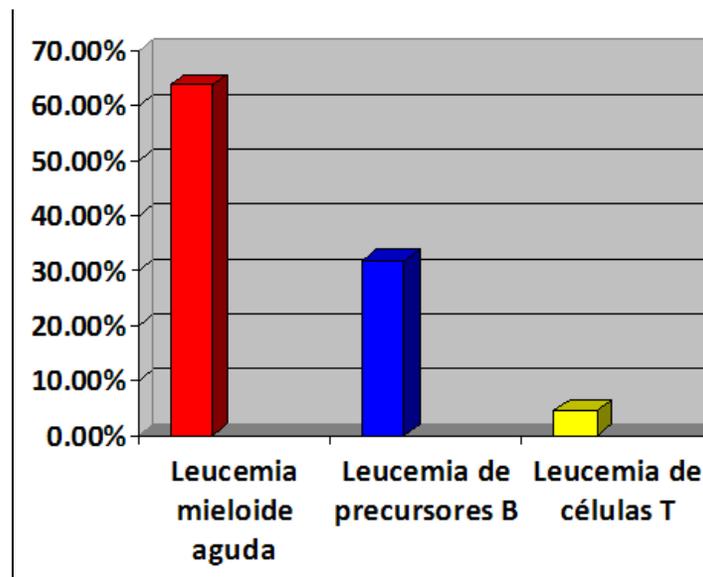
DESCRIPCIÓN DEMOGRÁFICA

Durante el estudio se presentaron 30 pacientes como probables candidatos para el estudio, obteniéndose finalmente una cohorte de 22 pacientes. De los 30 pacientes, 8 no fueron incluidos; 2 de ellos estaban en recaída de la leucemia y ya habían recibido tratamiento previo, 2 ya estaban recibiendo quimioterapia cuando fueron presentados y 4 no quisieron participar en el estudio. Los 22 pacientes incluidos en el estudio cumplieron con los criterios de terminación.

En cuanto al género 63.6% fueron mujeres, y la mediana de edad fue de 39 años (intervalo, 17 a 72 años) en todo el grupo.

En relación al tipo de leucemia se observaron 14 casos de leucemia aguda mieloide (63.63%), 7 casos de precursores B (31.81%), y un caso de células T (4.54%). En este periodo no se encontraron pacientes con leucemia aguda híbrida (ver tabla 6).

Tabla 6



Descripción de dermatosis

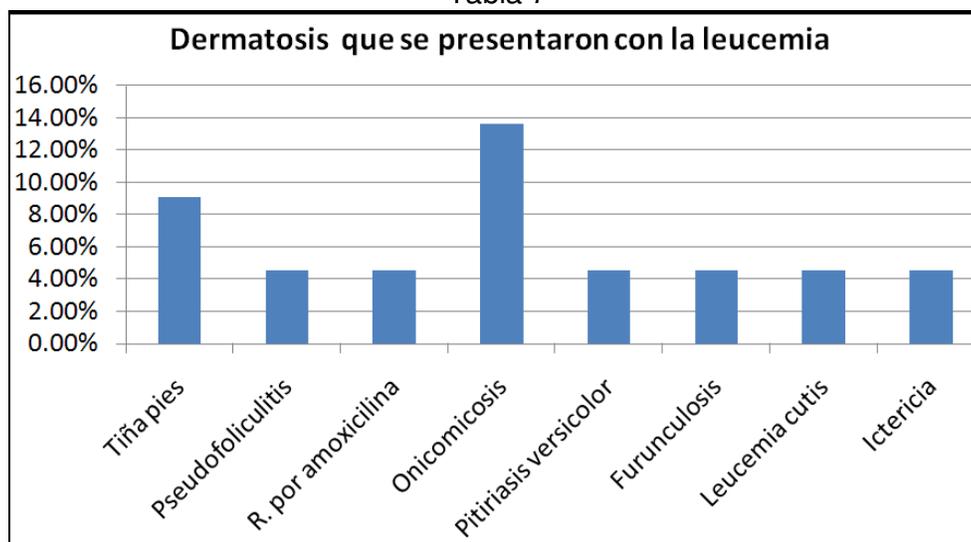
Apartado 1. Dermatosis con las cuales debutaron los pacientes con leucemia aguda sin haber recibido tratamiento.

En las dermatosis encontradas al momento del diagnóstico de la leucemia en relación a citopenias, se documentó palidez de tegumentos en 100% de los pacientes observando una mediana de Hb (7.8) (intervalo, 4 a 10.7 g/dL).

Se observó síndrome purpúrico en 10 pacientes (45.45%), con cuentas plaquetarias con una mediana $10 \times 10^9/L$ (intervalo, $4 \times 10^9/L$ a $145 \times 10^9/L$). La trombocitopenia no se correlacionó con la aparición de petequias y equimosis, ya que una de las pacientes tuvo síndrome purpúrico con plaquetas normales (145,000), sin embargo este hallazgo no pudo ser explicado por hepatopatía o coagulopatía puesto que estos estudios fueron normales. En un paciente se presentó leucemia cutis (4.54%) (Figuras 1, 2 y 3 en el Anexo 1 de Iconografía).

Las dermatosis que se presentaron de manera concomitante al cuadro de leucemia fueron: tiña de los pies 2 casos (9.09%), pseudofoliculitis 1 caso (4.54%), reacción cutánea a amoxicilina 1 caso (4.54%), onicomiosis 3 casos (13.63%), pitiriasis versicolor 1 caso (4.54%), furunculosis 1 caso (4.54%), verruga vulgar 1 caso (4.54%) e ictericia en un caso (4.54%) (ver tabla 7).

Tabla 7



Apartado 2.- Dermatosis que observan en los pacientes con Leucemia Aguda sometidos a tratamiento con quimioterapia y otros fármacos.

En el periodo de inducción a la remisión las dermatosis observadas durante y después de la quimioterapia fueron las siguientes: xerosis 22 casos (100%), alopecia 22 casos (100%) (figuras 4 y 5), esta última con un intervalo de presentación de 3 a 21 días, hiperpigmentación cutánea 6 casos (27.27%) (figura 6) con un intervalo de presentación de 13 a 90 días, melanoniquia en manos 7 casos (31.81%) (figuras 7, 8 y 9) con un intervalo de presentación de 13 a 90 días, melanoniquia en pies 5 casos (22.72%) (figura 10) con un intervalo de presentación de 13 a 90 días, líneas de Beau 1 caso (4.54%) (figura 11), estrías 1 caso (4.54%), hirsutismo facial 1 caso (4.54%) (figura 12), efecto paradójico de leucemia cutis (exacerbación de las lesiones cutáneas tras administrar quimioterapia con metotrexate) en 1 caso (4.54%), dermatitis acneiforme 3 casos (13.63%), periporitis en piel cabelluda 1 caso (4.54%), dermatitis seborreica de piel cabelluda 1 caso (4.54%). Finalmente en una paciente se observó farmacodermia de tipo exantema morbiliforme por antibióticos (meropenem y ceftazidima con un tiempo de latencia de 19 y 30 días respectivamente) (4.54%) (figura 13). Se observó síndrome de Cushing en dos pacientes con leucemia aguda (9.09%) (figura 3) (ver tablas 8A y 8B).

Tabla 8A. Dermatosis observadas con la aplicación de quimioterapia.

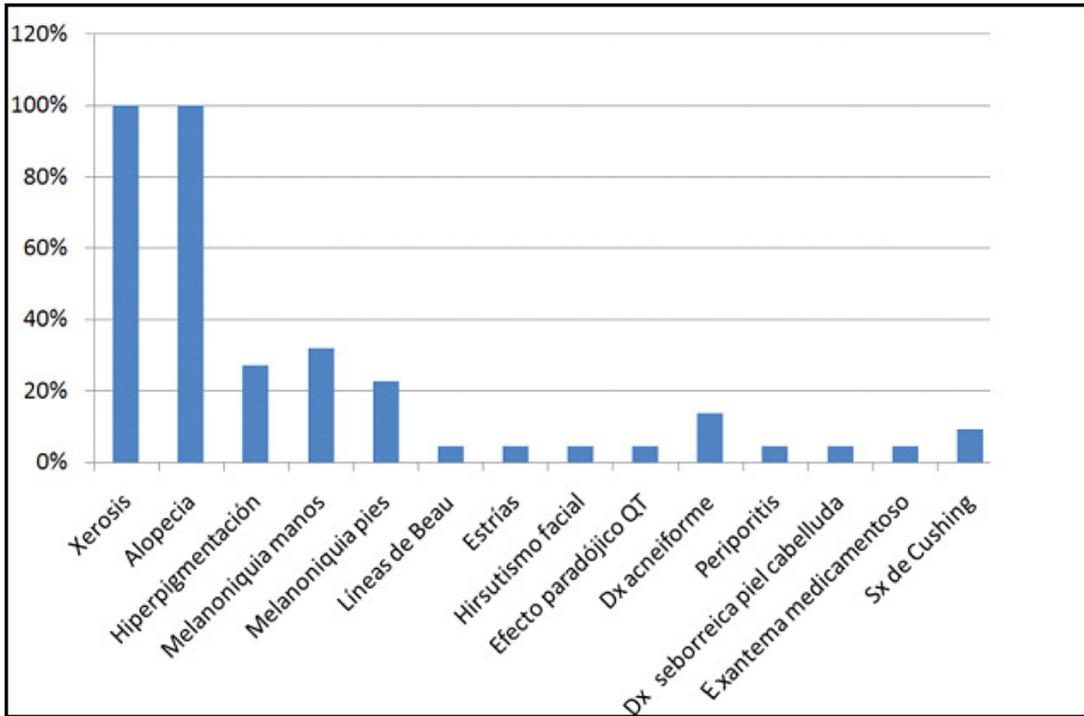
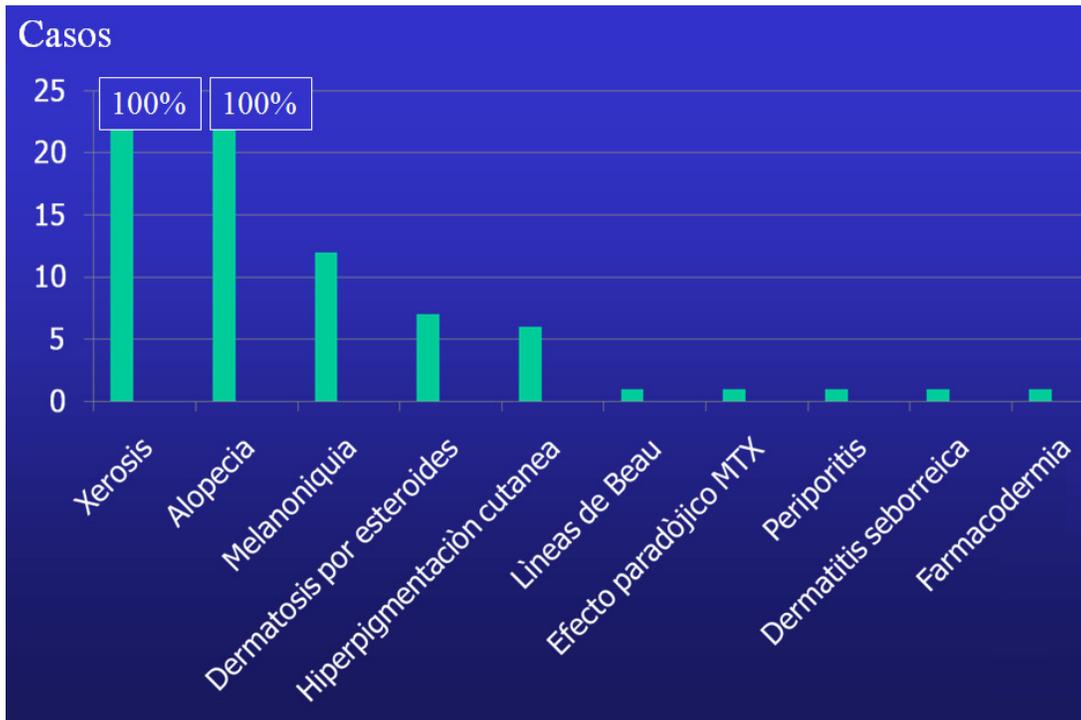


Tabla 8B. Resumen de las dermatosis observadas con la aplicación de quimioterapia.



Las enfermedades infecciosas de la piel tras administrar quimioterapia fueron las siguientes: herpes labial 5 casos (22.72%), herpes genital 2 casos (9.09%), absceso perianal 1 caso (4.54%) (figura 14), fístula perianal 1 caso (4.54%), impétigo nasal 1 caso (4.54%) (figura 15), hidrosadenitis 1 caso (4.54%) (figura 16), tiña de los pies 1 caso (4.54%), onicomicosis 1 caso (4.54%) (figura 10), intertrigo por *Candida* 1 caso (4.54%) (ver tablas 9A y 9B). En relación a lo anterior cabe aclarar que los casos reportados de tiña de los pies y de onicomicosis se observaron después de recibir quimioterapia y se presentaron en pacientes distintos a los que las presentaron al momento de debutar con la leucemia aguda sin haber recibido tratamiento con quimioterapia (ver antes).

El paciente que tuvo absceso perianal presentó al mismo tiempo una fístula perianal. El paciente que después de la quimioterapia presentó hidrosadenitis axilar posteriormente desarrolló impétigo nasal.

Tabla 9A. Enfermedades infecciosas tras administrar quimioterapia.

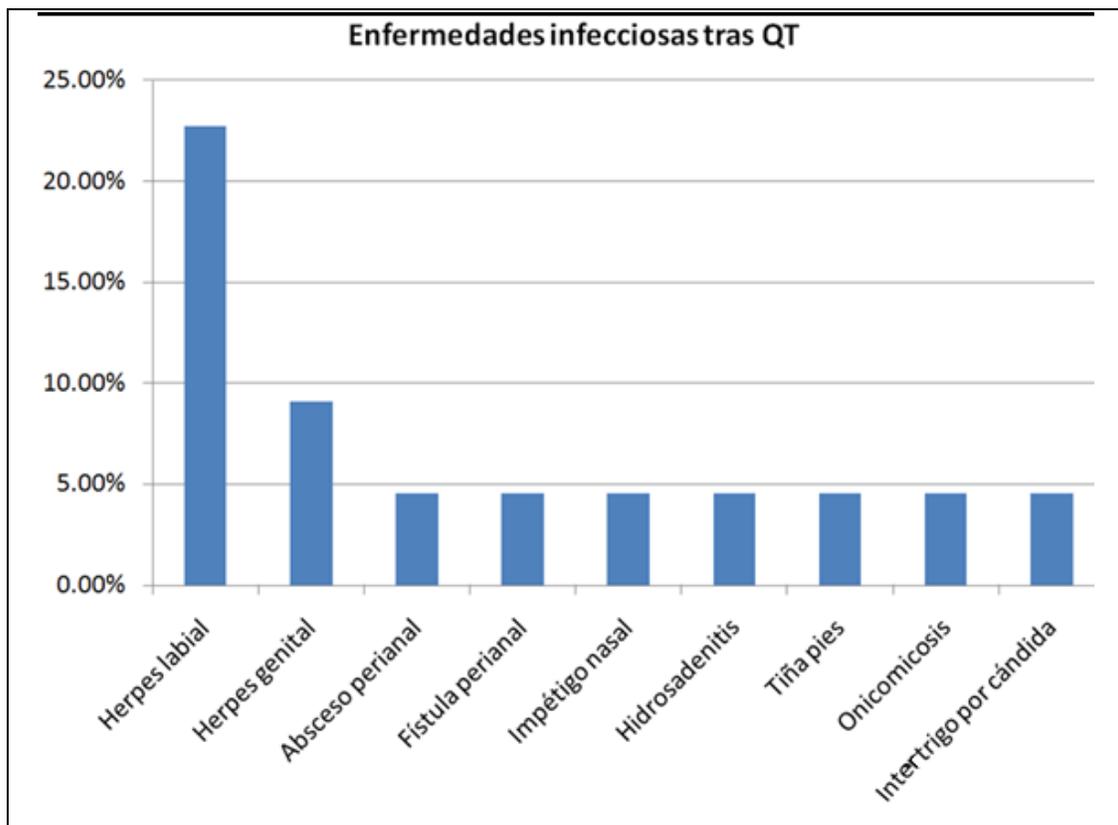
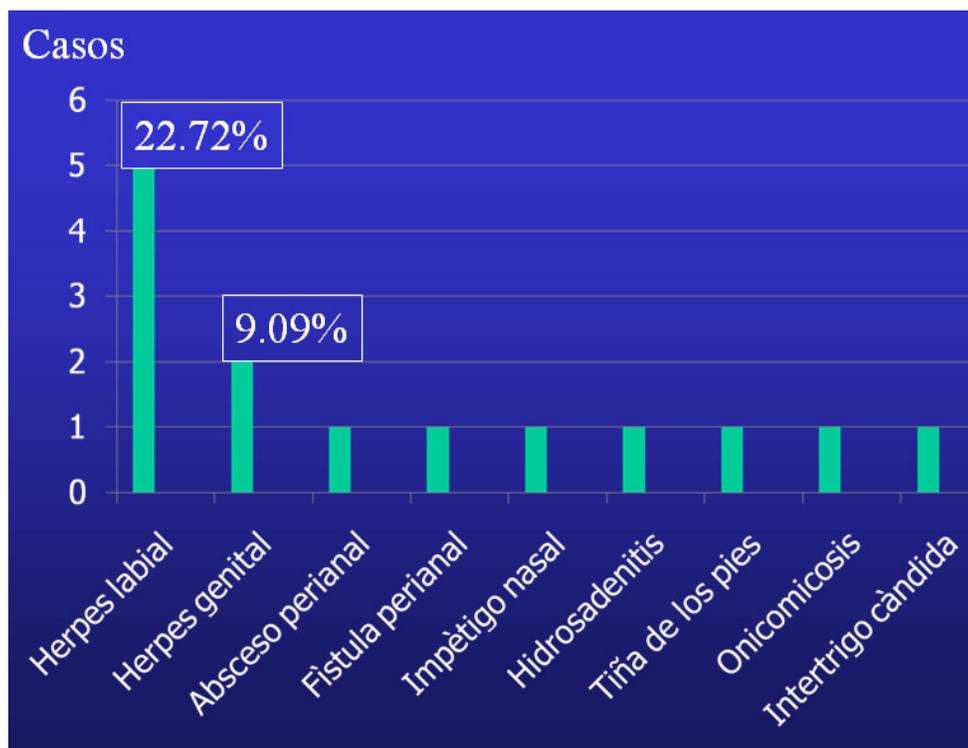


Tabla 9B. Resumen de las enfermedades infecciosas tras administrar quimioterapia



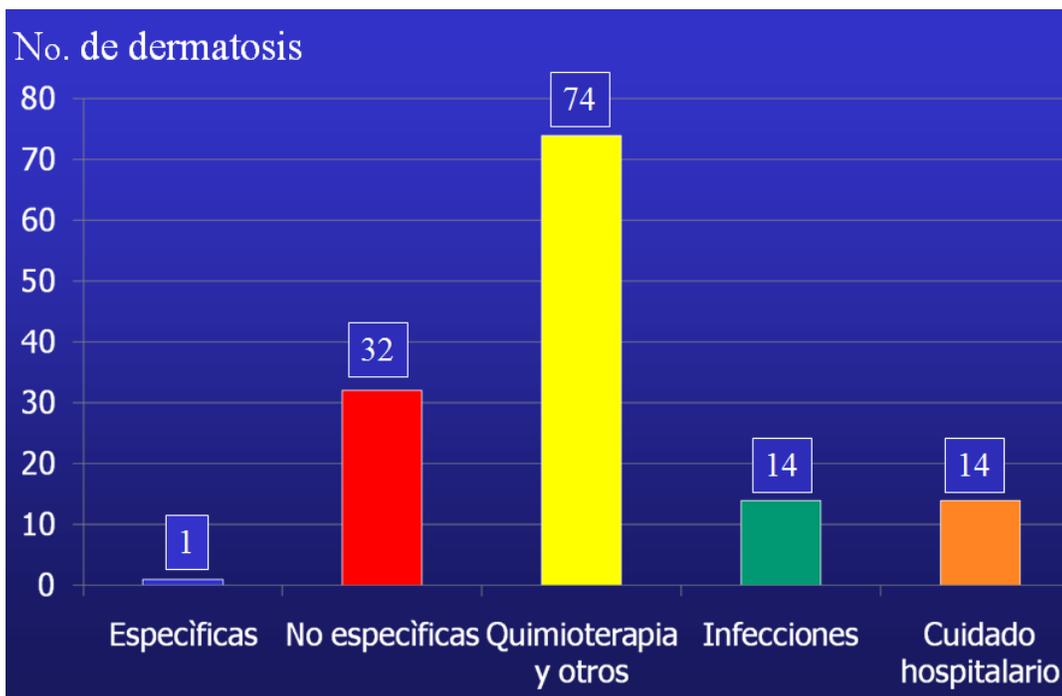
Apartado 3.- Dermatitis asociadas al cuidado hospitalario

Las dermatosis observadas fueron: hematomas por colocación de catéteres observadas en 5 casos (22.72%) (figura 19) y úlceras por presión grado II (ambas en la región sacra) observadas en 2 casos (9.09%). Se observó dermatitis por contacto en 7 casos (31.81%), en relación a apósitos adhesivos transparentes para cubrir catéteres intravenosos (3 casos), a cintas autoadherentes hemostáticas de látex natural (1 caso). Se observó dermatitis por contacto en el área del pañal (1 caso), dermatitis por jabón del hospital que contiene gluconato de clorhexidina al 2% (1 caso), y dermatitis por contacto por evacuaciones diarreicas (1 caso).

En resumen, las dermatosis observadas durante el estudio fueron las siguientes: tuvimos una sola dermatosis específica (0.74%), 32 inespecíficas (23.70%), 74

por quimioterapia y otros fármacos (54.81%), 14 dermatosis infecciosas (10.37%), 14 dermatosis del cuidados hospitalario (10.37%). Las dermatosis secundarias a quimioterapia y a otros fármacos constituyen la mayoría de las dermatosis observadas (ver tabla 10). Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes tuvo más de una dermatosis.

Tabla 10. Resumen de las dermatosis observadas en el estudio





El estudio de las lesiones cutáneas en los pacientes con leucemia aguda es un tema del cual hasta el momento en la literatura no se ha realizado una publicación descriptiva y de seguimiento estrecho.

Este estudio constituye el primer informe de un seguimiento dermatológico estrecho de los pacientes con leucemia aguda en una institución de 3er. nivel de atención en la Ciudad de México, que como primer objetivo tuvo el conocer la prevalencia de las dermatosis al momento de su diagnóstico, así como la incidencia de dermatosis durante el tratamiento hasta la remisión de la neoplasia.

La variedad de dermatosis observadas en este estudio supera los hallazgos observados en la literatura, los cuales son reportes aislados y que no han llegado a agrupar el espectro evolutivo e integral de todas las dermatosis. Durante los últimos 5 años no se han publicado en la literatura nacional e internacional estudios semejantes a este.

El único estudio reciente a nivel nacional es un estudio retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México²³, donde se estudió de modo general las dermatosis observadas en 233 pacientes con diversos padecimientos hematológicos en el Servicio de Hematología. Se revisaron 233 expedientes, de los cuales 33 pacientes tenían diagnóstico de leucemia aguda mielomonocítica. Las dermatosis reportadas, sin especificar en el artículo su frecuencia fueron: herpes zoster, onicomycosis, reacción a fármacos, dermatitis de contacto, eritema nudoso y dermatitis seborreica.

En cuanto a las dermatosis con las cuales debutan los pacientes con leucemia aguda sin haber recibido tratamiento tuvimos los siguientes hallazgos:

En el estudio tuvimos un solo caso de leucemia con infiltración a piel (leucemia cutis) en un paciente con leucemia linfocítica de células T, y particularmente en este tipo de leucemia aguda la leucemia cutis es bastante rara. La leucemia cutánea aparece después del diagnóstico hematológico en el 55% de los pacientes, y en el 38% es simultánea²⁴. En el caso de nuestro paciente la aparición de las lesiones fue simultánea al cuadro clínico de leucemia. La infiltración cutánea implicó para nuestro paciente un estadio avanzado de la leucemia.

Una paciente con leucemia aguda linfoblástica pre-B temprana que iniciaba recientemente con el cuadro hematológico cursaba con ictericia. La ictericia es un signo poco común en los pacientes con leucemia aguda, y es debido a la infiltración de las células neoplásicas en los sinusoides del parénquima hepático²⁵ o en las vías biliares²⁶, confiriendo un cuadro de colestasis, que como fue el caso de nuestra paciente resolvió tras la administración del esquema de quimioterapia. Otro motivo de ictericia en este grupo de pacientes es la causada por ciertos fármacos de quimioterapia, entre estos medicamentos se encuentra la citarabina²⁷.

En nuestro estudio no se observaron casos de Histiocitosis de células de Langerhans y leucemia aguda. Esto se debe a que este padecimiento es sumamente raro y más aún es raro que coexistan en un paciente. Además la leucemia aguda suele observarse con mayor frecuencia en la población pediátrica y en nuestro instituto se atiende solo población adulta.

Durante un lapso de 22 años en nuestro instituto se registraron únicamente 15 casos de HCL y ninguno de ellos se presentó de manera simultánea en los 4,456 pacientes manejados por leucemia aguda en este lapso de tiempo (Fuente: archivo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán). Lo previo explica que en este estudio de cohorte no hayamos diagnosticado algún paciente con leucemia aguda que además tenga HCL.

En cuanto a las dermatosis observadas por tratamiento con quimioterapia y otros fármacos tuvimos lo siguiente:

Uno de los aspectos relevantes de este trabajo es la alta frecuencia de dermatosis observada en nuestros resultados a lo largo de todo el estudio (100% de los pacientes). Tras la administración de quimioterapia cabe destacar que el 100% de los pacientes presentó xerosis a pesar de haber recibido previamente el manual con las recomendaciones habituales sobre el cuidado de la piel por parte de la Clínica de Leucemia Aguda²².

Otro hallazgo importante fue encontrar diferentes patrones de hiperpigmentación secundaria a quimioterapia, tanto en piel como en los anexos, y conocimos en que momento se suelen presentar estos hallazgos, lo cual no se ha descrito en la literatura.

Contrario a lo que se esperaba en el estudio, se observó síndrome de Cushing en solo 2 de los 8 pacientes con leucemia aguda linfocítica (25%) debido a las dosis altas de esteroides que incluyen el esquema H-CVAD o el protocolo institucional 0195.

El paciente que presentó leucemia cutis tras la administración de quimioterapia con metotrexato para inducción a la remisión de la leucemia aguda linfocítica en sistema nervioso central, desarrolló un mayor número de lesiones sugerentes de leucemia cutis. Se revisó la literatura sobre algún reporte de este efecto paradójico y hasta este momento no se ha publicado algo semejante. La hipótesis planteada para este hallazgo fue que la quimioterapia causa lisis de infiltrados celulares neoplásicos, seguido por liberación de antígenos y una respuesta inflamatoria.

En cuanto a la hidradenitis ecrina neutrofílica 64% de los casos reportados en la literatura son pacientes que cursan con leucemia mieloide aguda que en su mayoría se han sometido a tratamiento de inducción a la remisión con quimioterapia con citarabina²⁸. Los pacientes con leucemia aguda linfocítica pueden llegar a presentarla con menor frecuencia²⁹. A pesar de su mayor frecuencia en pacientes con leucemia aguda mieloide y a que la mayoría de nuestros pacientes ingresados al estudio recibieron estos medicamentos, llama la

atención que en el estudio no se observó esta dermatosis, esto probablemente puede deberse a que en esta cohorte fue de tamaño reducido.

El gran número de dermatosis implica para los pacientes una importante morbilidad, sobre todo las dermatosis infecciosas que pueden llegar a complicar la evolución de la enfermedad sistémica.

Durante el estudio se observó solo una dermatosis infecciosa que fue motivo de hospitalización: un absceso perianal en un paciente con leucemia mieloide aguda con neutropenia grave y fiebre. Existen 4 publicaciones indexadas sobre las complicaciones anorectales y perianales en los pacientes con leucemia^{30,31,32,33} y estos artículos son series de casos retrospectivos que se enfocan principalmente al manejo de los pacientes. No se encontró en la literatura indexada estudios sobre la prevalencia de esta patología.

Uno de los pacientes desarrolló hidrosadenitis axilar derecha mientras se encontraba con neutropenia grave y fiebre. El único factor asociado a esta enfermedad fue el ser obeso³⁴, sin embargo llama la atención que este cuadro lo presentó por primera vez siendo adulto cuando lo más frecuente es observarlo en pacientes pos púberes y con más frecuencia en el sexo femenino³⁵. En el paciente, debido a mala respuesta a tratamiento con antibiótico, se realizó biopsia de piel, en la cual se reportó un patrón histológico de dermatitis de interfase vacuolar focal y dermatitis perivascular y anexial, el cual no tuvo correlación con los hallazgos clínicos.

Un grupo de pacientes tras el tratamiento con quimioterapia tuvo cuadros de infección por virus del herpes simple; 5 casos (22.72%) fueron en la región labial y 2 (9.09%) en la región genital. Se sabe que más del 80% de los pacientes adultos con leucemia son seropositivos para virus del herpes simple. La mayoría de las infecciones por virus del herpes simple en los pacientes con leucemia son por reactivación del virus latente, lo que indica que la infección primaria es inusual.

La incidencia de infección por virus del herpes simple en los pacientes seropositivos que están recibiendo quimioterapia es entre 61 y 66% dependiendo de la serie³⁶. La profilaxis con antivirales se recomienda primariamente a pacientes con historia de herpes simple o seropositivos para evitar que expresen la infección. La terapia con antivirales acorta la duración de la enfermedad en piel y sistémica por virus del herpes simple y previene la diseminación del virus hacia otros órganos, siendo el virus del herpes simple causa de neumonía³⁷, hepatitis³⁸, meningitis, encefalitis³⁹, y de supresión medular. Algunos autores recomiendan esta profilaxis o terapia para reducir la morbi-mortalidad de los pacientes por esta infección.

De acuerdo a lo anterior y a la alta incidencia observada de infección por virus herpes consideramos que es necesario evaluar en que pacientes es conveniente dar profilaxis con antivirales; una opción es administrar aciclovir a quienes han presentado algún cuadro de herpes oral o genital en el pasado, o bien, mantener una vigilancia estrecha y dar tratamiento inmediato una vez que se sospecha el diagnóstico. En relación al herpes genital, todavía es más recomendable valorar la utilidad de la profilaxis, puesto que en pacientes inmunosuprimidos la falta de atención oportuna podría complicar la evolución de los pacientes al cursar además del compromiso sistémico, con sobreinfección de las úlceras herpéticas.

En un artículo publicado en nuestro Instituto por el servicio de Hematología⁴⁰ se reportó que hasta el 61.1% de los pacientes con leucemia aguda linfocítica se llegan a hospitalizar en un momento dado de la enfermedad por neutropenia grave y fiebre, sin que en muchos de los casos se llegue a documentar algún foco infeccioso. En otro trabajo de investigación realizado en nuestro instituto⁴¹ en relación a focos de infección en pacientes hospitalizados con neutropenia grave y fiebre, en 108 casos se documentó que hasta el 9% tenían infección en los tejidos blandos, sin especificar con precisión en este trabajo el sitio afectado. No se encontró en la literatura indexada ningún otro trabajo de investigación en relación a infecciones de piel y tejidos blandos en pacientes hospitalizados con leucemia aguda y neutropenia grave y fiebre.

Consideramos que las dermatosis infecciosas observadas durante el estudio no fueron graves porque se realizó un seguimiento cercano a los pacientes y porque se estableció un tratamiento temprano cuando estas fueron diagnosticadas.

En el esta investigación observamos varias dermatosis asociadas al cuidado hospitalario originadas por etiología diversa: hematomas por colocación de catéteres intravenosos, úlceras por presión y dermatitis por contacto. En relación a ello se realizó una búsqueda en la literatura sobre la incidencia de cada una de estas lesiones en este grupo de pacientes y hasta el momento no hay alguna publicación al respecto.

En la muestra, la mayoría de estas dermatosis (86.36%) resultaron de los procedimientos que rutinariamente se les realizan a todos estos enfermos como son la instalación de catéteres, colocación de apósitos o vendajes o uso de sustancias como el gluconato de clorhexidina al 2% para mantener una adecuada higiene en la piel. La minoría de estas dermatosis (13.63%) resultaron de complicaciones en relación más cercana con el padecimiento de base, como son las úlceras por presión y por la eyección de evacuaciones diarreicas. Las úlceras por presión fueron una complicación por el decúbito prolongado que tuvieron estos dos enfermos durante su internamiento, y la dermatitis por contacto por la eyección de evacuaciones diarreicas tuvo en este caso una etiología infecciosa.

En el estudio ninguna de estas dermatosis influyó en la mortalidad de los pacientes.



CONCLUSIONES

En el presente trabajo de investigación se observó que todos los pacientes con leucemia aguda llegaron a desarrollar alguna dermatosis a lo largo de su enfermedad. Esto supera por mucho la hipótesis del 50% planteada en el diseño del estudio. Estas dermatosis ocurrieron ya sea como expresión de la enfermedad de base o de los efectos de la quimioterapia u otros medicamentos en la piel. Además fue frecuente la presentación de complicaciones cutáneas asociadas al cuidado hospitalario.

Esto hace evidente la importancia del seguimiento dermatológico estrecho en este grupo de pacientes.



RECOMENDACIONES

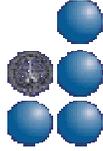
Al haber elaborado este trabajo de investigación surge la idea de que en futuros estudios de investigación se establezca una vigilancia estrecha con inclusión de la mayor parte de variables que pudieran considerarse para poder establecer factores de causalidad de estas dermatosis y poderlas prevenir.

En el estudio debido al tamaño reducido de la muestra, muchas de las asociaciones que intentamos obtener por estadística inferencial no aportaban suficientes coeficientes de correlación, por lo cual no eran significativas. Valdría la pena en adelante realizar estudios multicéntricos de tal forma que se pudieran establecer asociaciones y causalidad.

Otro tipo de estudios que resultarían de interés sería estudios sobre calidad de vida de los pacientes en cuanto a las dermatosis que eventualmente se pudieran observar.

Un brazo de investigación interesante, al menos en nuestro centro hospitalario, sería el estudiar las dermatosis en los pacientes con Leucemia Aguda una vez que se hayan sometido a trasplante de médula ósea o de cordón umbilical.

La recomendación a partir de los resultados obtenidos radica en que es necesario establecer un seguimiento estrecho para este grupo de pacientes. Quienes atienden habitualmente a este grupo de pacientes no suelen vigilar de forma estrecha la evolución de las dermatosis y la morbilidad que cada una de ellas conllevan.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Linker C. Blood. En: Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Current Medical Diagnosis and Treatment. 44a. ed. Estados Unidos: Edit. Mc Graw Hill; 2006. p 463-517.
- 2.- Epstein P, Alguire P. Acute leukemias. En: MKSAP Hematology and Oncology (Medical Knowledge Self-Assessment Program). 2006. Estados Unidos. Editado por Baylor University Medical Center; 2006. p 13-18.
- 3.- Vardiman J, et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. En Swerdlow S, et al. WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4a. ed. Suiza, Edit. WHO Press;2008. p. 18-30.
- 4.- Piette W. Hematologic Diseases. En Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6a. ed., Estados Unidos. Edit. Mc Graw Hill; 2003, pp. 1523-1537.
- 5.- Serio F, Siegel M. Periodontal diseases: a review. Cutis 1991 Jan;47(1):55-62.
- 6.- Smoller B, Winfield H. Other Lymphoproliferative and Myeloproliferative diseases. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatology. 2ª ed. Estados Unidos: Edit. Mosby; 2007, p.1887-1896.
- 7.- Egeler R, et al. The relation of Langerhans histiocytosis to acute Leukemia, Lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. Hematol Oncol Clin North Am Abr 1998;12:369-78.
- 8.- Bourantas K, Malamou-Mitsi V, Christou L, Filippidou S, Drosos A. Cutaneous Vasculitis as the Initial Manifestation in Acute Myelomonocytic Leukemia. Ann Int Med 1994;121(12):942-944.
- 9.- Pierson J, Helm T, Taylor J, Elston D, Tuthill R. Neutrophilic Eccrine Hidradenitis heralding the Onset of Acute Myelogenous Leukemia. Arch Dermatol 1993;129(6):791-792.



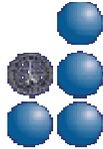
BIBLIOGRAFÍA

- 10.- Blank C, Wagner H, Hohenleutner U, Andreesen R. Unusual manifestations of Acute Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(19):3437-3439.
- 11.- Omura G, Vogler R, Lefante J, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia: influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy of BCG immunotherapy. *Cancer* 1982;49:1530-1536.
- 12.- Mayer R, Davis R, Schiffer C, et al. intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- 13.- Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solis E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y protocolo 0195. *Rev Invest Clin* 2008;459-469.
- 14.- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 Mar;40(3):367-398.
- 15.- Chabner B, Allegra C, Curt G, Calabresi P. Fármacos antineoplásicos. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9a. ed., Estados Unidos. Edit. Mc Graw Hill Interamericana; 1996, p. 1309-1367.
- 16.- McKenna J, Leiferman K. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin* 2004;24:399-423.
- 17.- Büyükasik Y, Özcebe O, Sayinalp N, Haznedaroglu I, Altundag O, Ozdemir O, Dündar S. Perianal infections in patients with leukemia: Importance of the course of neutrophil count. *Diseases of the colon & rectum* 1998; 41(1):81-85.
- 18.- Legall I. Anal fistulas and Fissures. Disponible en la dirección electrónica <http://emedicine.medscape.com/article/776150-overview>



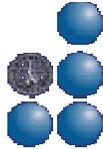
BIBLIOGRAFÍA

- 19.- Brem H, Lyder C. Protocol for the succesful treatment of pressure ulcers. Am J Surgery 2004;Suppl Jul 2004:9S-17S.
- 20.- Manual de uso clínico de la sangre de la OMS. Disponible en la dirección electrónica <http://cnts.salud.gob.mx/diplomados/usoclinico/>
- 21.- Cheson BD, Cassilth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennet JM, Bloomfield CD, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute leukemia. J Clin Oncol 1990;8:813-19.
- 22.- Crespo E, Díaz P, Austrich E, Cervera I. Leucemia aguda. Recomendaciones para el paciente durante su enfermedad y tratamiento. México, Manual publicado por la Clínica de Leucemia Aguda del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F. 2004.
- 23.- Frías G, Hierro S. Manifestaciones cutáneas en pacientes con alteraciones hematológicas. Dermatología Rev Mex 2007 Jul-Ago;51(4):142-148.
- 24.- Rodríguez H, Juárez L. Leucemia cutánea, comunicación de un caso y revisión de la literatura. Dermatología Rev. Mex 2007;51:20-24.
- 25.- Goor Y, Goor O, Michalewicz R, Cabili S. Acute myeloid leukemia presenting as obstructive jaundice. J Clin Gastroenterol 2002 Apr;34(4):485-6.
- 26.- Wandroo F, Murray J, Mutimer D, Hubscher S. Acute myeloid leukemia presenting as cholestatic hepatitis. J Clin Pathol 2004 May;57(5):544-5
- 27.- Coutsouvelis J, Corallo C. The management of prolonged, isolated hyperbilirubinemia following cytarabine-based chemotherapy for acute myeloid leukaemia. J Oncol Pharm Pract 2009 Jun;15(2):107-10
- 28.- Cancelas J. Chemotherapy-induced neutrophilic eccrine hidradenitis in Acute Myeloid Leukemia. Acta Haematol 1992;87:167-168.



BIBLIOGRAFÍA

- 29.- Roustan G, Salas C, Cabrera R, Simón A. Neutrophilic eccrine hidradenitis unassociated with chemotherapy in a patient with acute myelogenous leukemia. *Int J Dermatol* 2001;40:33-152.
- 30.- Musa M, Katakkar S, Khaliq A. Anorectal and perianal complications of hematologic malignant neoplasms. *Can J Surg* 1975 Nov.18(6):579-83.
- 31.- Sehdev M, Dowling M, Seal S, Stearns M. Perianal and anorectal complications in leukemia. *Cancer*. 1973 Jan;31(1):149-52.
- 32.- North J, Weber T, Rodríguez-Bigas M, Meropol N, Petrelli N. The management of infectious and noninfectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg* 1996 Oct;183(4):322-8.
- 33.- Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis*. 1988 Jan-Feb;10(1):42-52.
- 34.- Jansen T, Plewig G. What´s new in acné inversa (alias hidradenitis suppurativa)? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:342-3.
- 35.- Alikhan A, Lynch P, Eisen D. Hidradenitis suppurativa, a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009 April;60(4):539-61.
- 36.- Styczynski J et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after Stem Cell Transplantation: guidelines from the Second European Conference of Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplantation* May 2009;43(10):757-770.
- 37.- Ramsey P, Fife K, Hackman R, Meyers J, Corey L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982;97:813-820.



BIBLIOGRAFÍA

- 38.- Kaufman B, Gandhi S, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:334-338.
- 39.- Mommeja-Marin H, Lafaurie M, Scieux C, Galicier L, Oksenhendler E, Molina J. Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1527-1533.
- 40.- Arteaga L. et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper- CVAD y protocolo 0195. *Revista de Investigación Clínica* 2008 Nov-Dic;60:458-69.
- 41.- Rivera-Martínez N. Tesis para obtener el título de especialista en Infectología: Complicaciones Infecciosas y Mortalidad asociada en pacientes con neutropenia grave y fiebre sin profilaxis antimicrobiana inducida por quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” Agosto de 2008.



ANEXO 1 ICONOGRAFÍA

Figuras 1, 2 y 3. Paciente con leucemia de células T y leucemia cutis. Figura 1. Neoformación en piel de la pierna. Figura 2. La leucemia cutis con infiltración en cara, cuello y tronco. Figura 3. Mismo paciente con cara de luna llena después del tratamiento con quimioterapia que incluía dexametasona.

Figura 1



Figura 2



Figura 3





Figura 4. Alopecia difusa tras la aplicación de quimioterapia



Figura 5. Alopecia difusa tras la aplicación de quimioterapia





Figura 6. Manchas hiperpigmentadas tras la aplicación de quimioterapia.





Figuras 7,8 y 9. Hiperpigmentación del borde proximal de la lámina ungueal tras la aplicación de quimioterapia con ciclofosfamida

Figura 7



Figura 8



Figura 9





Figura 10. Hiperpigmentación en láminas ungueales por ciclofosfamida (flechas) y onicomicosis (asterisco)



Figura 11. Líneas de Beau tras administración de quimioterapia

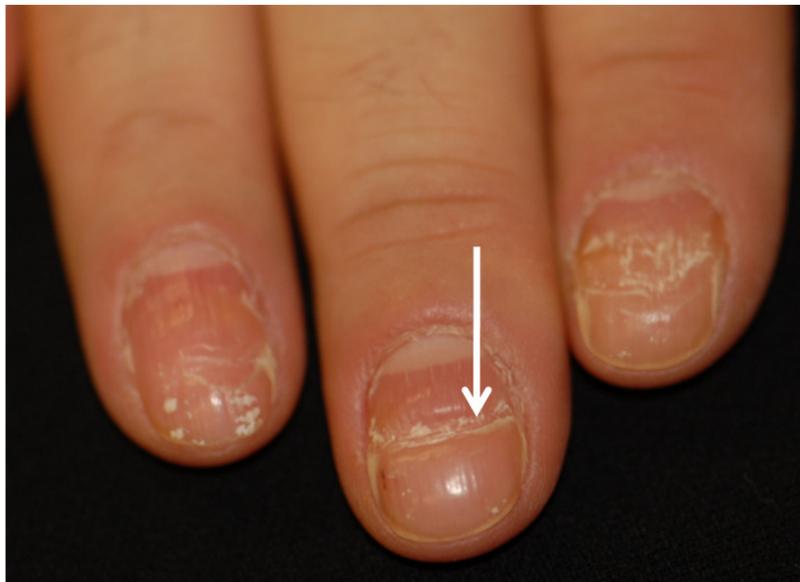




Fig 12. Hirsutismo secundario a esteroides



Fig 13. Exantema morbiliforme por meropenem y ceftazidima



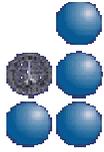


Fig 14. Absceso perirrectal en paciente con neutropenia



Figura 15. Impétigo nasal en paciente que recibió quimioterapia para leucemia aguda mieloide



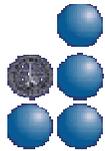
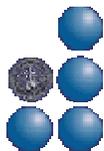


Figura 16. Paciente con leucemia aguda mieloide que presentó hidrosadenitis después de recibir quimioterapia



Figura 17. Hematoma tras la colocación de catéter intravenoso en pliegue antecubital





ANEXO 2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de registro |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Fecha |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

día mes año

Yo _____,

(Nombre del paciente)

he recibido información clara del protocolo de investigación: **dermatosis en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda mieloide, linfoide o híbrida en el INCMNSZ**. Entiendo que en este momento que tengo leucemia aguda, curso además con una alteración en la piel que es importante conocer su diagnóstico y vigilar su evolución.

Se que en este protocolo se incluirá toda la información generada por mis alteraciones presentes o futuras en la piel. En algunas ocasiones podrá ser necesario incluir el resultado de biopsias de piel y sus cultivos, así como las imágenes fotográficas de mis lesiones en piel. Entiendo que las biopsias de piel son solicitadas por el departamento de Dermatología, el protocolo únicamente utilizará la información generada a partir de las mismas.

Entiendo que mi participación en el estudio no cubre los gastos del manejo hospitalario o del tratamiento médico que se me indique para mejorar la afección de mi piel. Los estudios que se realicen serán costeados por mí, ya que son estudios necesarios para conocer mi diagnóstico.

También se me ha informado que mi participación es anónima y voluntaria, si decido retirarme del estudio, esto podrá suceder en cualquier momento, sin que lo anterior modifique mi tratamiento en el instituto o invalide mi registro como paciente del mismo. Así mismo se que mi participación y los datos recabados de este protocolo son estrictamente confidenciales.

Acepto participar voluntariamente: _____
(Nombre del Paciente)

(Firma del paciente)

(Nombre del testigo)

(Firma del testigo)

(Nombre del testigo)

(Firma del testigo)

(Nombre del investigador)

(Firma del Investigador)