



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ"**



T E S I S

**"Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras
hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo
XXI en un periodo Enero 2015 a Enero 2021"**

PARA OBTENER EL GRADO DE:
Especialidad en Dermatología

P R E S E N T A

Dra. Ciara Geneva Mejía Mancera

Residente del Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21539
E-mail: ciara_yeni@hotmail.com

DIRECTOR DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Dra. Alicia Lemini López

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21539
E-mail: aleminil@yahoo.com.mx

ASESOR CLÍNICO:

Dra. María Margarita Contreras Serratos

Servicio de Hematología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21406 y 21413
E-mail: mmargacs@yahoo.com.mx

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Eduardo Vilchis Chaparro

Médico Familiar. Maestro en Ciencias de la Educación. Doctor en Ciencias para la Familia
Doctor en Alta Dirección en Establecimientos de Salud
Profesor Médico del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente Siglo XXI
Matrícula: 99377278 Adscripción: Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono: 5556276900 ext. 21742 Fax: No Fax
Email: eduardo.vilchisch@imss.gob.mx

Ciudad de México. 11 de Enero de 2023.



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.



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
11 ENE 2023
DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



DOCTORA
ALICIA LEMINI LÓPEZ
DIRECTOR DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA CLÍNICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
EDUARDO VILCHIS CHAPARRO
ASESOR METODOLÓGICO
PROFESOR MÉDICO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EDUCATIVA Y FORMACIÓN DOCENTE
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis maestros, todos aquellos que han intervenido en mi formación como médico y residente. Desde la universidad a la Dra. Pichardo por ser quien hizo que me gustara la Dermatología durante la carrera de Medicina. Posteriormente agradecer a mis maestros de la especialidad, especialmente a Dra. Alicia Lemini, quien me ha enseñado la importancia de la clínica en la Dermatología, a revisar a los pacientes de manera completa e integra, quien fue parte de este logro y de mi crecimiento profesional en el área de la Dermatología. A la Dra. Corrales quien me enseñó mucho de cirugía dermatológica, quien agradezco por su paciencia y dedicación. Además agradecer a Dr. Vazquez, Dra. Anides y Dra. Serrano que también fueron parte de mi formación académica y tuve muchas enseñanzas que fueron pivote para mi desarrollo profesional, siempre los recordare con cariño y respeto. Además de agradecer a los maestros Dr. Blancas y Dr. Arevalo, que estuvieron previamente en ser servicio, que a pesar de la poca convivencia con ellos, las enseñanzas continúan de generación en generación. A todo el servicio de Dermatología, médicos, compañeros residentes, enfermeros y pacientes que han aportado para mi desarrollo profesional. A la Dra. Contreras por apoyarme y coordinarme con este trabajo.

A mi familia, a mis padres quien siempre me han apoyado de manera incondicional, gracias a ellos todo este sueño se ha ido cumpliendo poco a poco. A mis hermanos por siempre estar conmigo, por ser unidos y siempre sentir su apoyo, los quiero mucho.

A mis amigos que están y a los que ya no están en esta tierra también, Lalo, Anita, Torton y David que también fueron importantes para muchas de mis decisiones y siempre me han dado ánimos y su apoyo desde que todo esto empezó. A mis hermanitos dermatológicos Belen, Vladimir, Maricela e Ingrid, por su compañía, su amistad de verdadera, los voy a extrañar muchísimo, tres años de convivencia y tantos recuerdos juntos, los quiero mucho. Por último y no menos importante a Miguel quien llegó a cambiar mi vida y ayudarme a seguir adelante a pesar de toda la adversidad, quien me ha brindado todo su apoyo incondicional, agradecer por sus consejos y amor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Lunes, 13 de junio de 2022**

M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo Enero 2015 a Enero 2021** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-096

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Parte	Página
Título	1
Agradecimientos	2
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Lista de tablas	5
Lista de figuras	6
Resumen	7
Marco Teórico / conceptual	8
Justificación	36
Planteamiento del problema	37
Pregunta de investigación	39
Hipótesis	40
Objetivos	41
Metodología	42
Análisis estadístico	45
Sesgos	46
Consideraciones éticas	47
Recursos, financiamiento y factibilidad	48
Cronograma de actividades	49
Resultados	50
Discusión	56
Conclusiones	59
Referencias	60

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
CPA	Células presentadoras de antígenos
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
EICH	Enfermedad injerto contra hospedero
HLA	Antígeno leucocitario humano
LH	Linfoma de Hodgkin
LMC	Leucemia mieloide crónica
LNH	Linfoma no Hodgkin
MM	Mieloma múltiple
MMF	Micofenolato mofetilo
MTX	Metotrexato
NIH	Institutos Nacionales de Salud
NK	Células asesinas naturales
SMD	Síndrome mielodisplásico
TCPH	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TKI	Inhibidores de tirosina quinasa

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas en pacientes con TCPH	21
Tabla 2	Características clínicas generales de los pacientes	50
Tabla 3	Frecuencia y tipo de enfermedad injerto contra hospedero, reacciones a medicamentos y urticaria que presentaron los pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas	52
Tabla 4	Frecuencia y tipo de dermatosis infecciosas que presentaron los pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas	53
Tabla 5	Frecuencia y tipo de neoplasias de piel que presentaron los pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas	54
Tabla 6	Frecuencia y tipo de dermatosis inmunomediadas que presentaron los pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas	54
Tabla 7	Otras dermatosis que presentaron los pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
Figura 1	EICH aguda	23
Figura 2	EICH crónica	25
Figura 3	Reacción exantemática a medicamentos: erupción morbiliforme	25
Figura 4	Urticaria por medicamentos	26
Figura 5	Necrólisis epidérmica tóxica	27
Figura 6	Siringometaplasia escamosa, placas eritematosas	27
Figura 7	Infección por Virus varicela zoster	28
Figura 8	Molusco contagioso: pápulas firmes, redondeadas, del color de la piel con superficie brillante y umbilicada	29
Figura 9	Verruga viral	29
Figura 10	Aspergilosis cutánea diseminada	30
Figura 11	Síndrome de Sweet: placas eritematosas	31
Figura 12	Eritema nodoso	31
Figura 13	Foliculitis eosinofílica	32
Figura 14	Vasculitis leucocitoclástica	33
Figura 15	Frecuencia de dermatosis en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas	51

RESUMEN

“Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de Enero 2015 a Enero 2021”

Autores: Mejía Mancera Ciara Geneva¹, Lemini López Alicia², Contreras Serratos María Margarita³, Vilchis Chaparro Eduardo⁴

1 Médico Residente de tercer año de la especialidad de Dermatología en Siglo XXI, CMNSXXI” IMSS

2 Médico Especialista en Dermatología en Siglo XXI, CMNSXXI” IMSS

3 Médico Especialista en Hematología en Siglo XXI, CMNSXXI” IMSS.

4 Médico Especialista en Medicina Familiar. Profesor Médico del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente Siglo XXI, CMNSXXI” IMSS.

Antecedentes: El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es un tratamiento curativo para diversos trastornos hematológicos y no hematológicos, o enfermedades que afectan el sistema hematopoyéticos. Este grupo de pacientes pueden desarrollar múltiples dermatosis en el periodo postrasplante por su situación inmunológica y múltiples maniobras a las que se someten, sin embargo no tenemos establecido la frecuencia y tipo de estas.

Objetivo: Identificar dermatosis que desarrollan los pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en HECMN Siglo XXI.

Metodología: Estudio observacional, cohorte, descriptivo, retrospectivo a partir de expedientes de pacientes con trasplante alogénico en HECMN Siglo XXI. Aprobado el protocolo, se solicitaron expedientes, fueron revisados para obtener la siguiente información (Edad, sexo, neoplasia, tipo de trasplante, tiempo de seguimiento post-trasplante y tratamiento previo al trasplante), y dermatosis reportadas. Con esta información se realizó un análisis estadístico descriptivo, en el programa SPSSv.25.

Resultados: Se incluyeron un total de 102 pacientes que fueron sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de edad media 33.2 ± 11.9 años (58.8% masculinos y 41.2% femeninos). El 51% tenían leucemia linfoblástica aguda, el 23.5% leucemia mieloide aguda y el 6.9% leucemia mieloide crónica; el resto otra neoplasia. El 100% de los pacientes desarrollaron alguna dermatosis. Presentaron enfermedad injerto contra hospedero aguda el 22.5% de los pacientes, y enfermedad injerto contra hospedero crónica el 51% de los pacientes. El 14.7% presentaron reacciones a medicamentos y el 8.8% urticaria. Desarrollaron dermatosis virales el 26.7%, micosis el 20.6%, infecciones bacterianas el 16.7%. La incidencia de psoriasis fue 2.9% y de vitíligo 3.9%, alopecia areata el 3.9%, eritema nodoso el 3.9% y vasculitis el 2.9%. Otras dermatosis fueron menos frecuentes.

Conclusiones: El 100% de los pacientes presentó alguna dermatosis durante el periodo de seguimiento postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Las más frecuentes fueron enfermedad injerto contra hospedero crónica, además de dermatosis virales, otras manifestaciones cutáneas fueron enfermedad injerto contra hospedero aguda, micosis e infecciones bacterianas.

Palabras clave. Dermatosis, post-trasplante, células progenitoras, hematopoyéticas, incidencia.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología de enfermedades hematopoyéticas que requieren trasplante

-Leucemias

La Leucemia linfoblástica aguda constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. La leucemia mielocítica crónica (LMC), positiva para BCR-ABL1, se clasifica como una neoplasia mieloproliferativa compuesta predominantemente por granulocitos en proliferación y se determina que tiene el cromosoma Filadelfia / translocación t (9; 22) (q34; q11.2). La LMC afecta tanto a la sangre periférica como a la médula ósea(1). Esta neoplasia tiene una tasa de incidencia anual mundial de 0.87 personas por 100,000, que aumenta con la edad hasta 1.52 en pacientes mayores de 70 años. Hay un ligero predominio masculino. La edad promedio de diagnóstico es de 56 años(2).

-Síndrome mielodisplásico

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas descritas clásicamente como un trastorno clonal de células madre hematopoyéticas que conduce a displasia y hematopoyesis ineficaz en la médula ósea(3). La incidencia de SMD de novo en los Estados Unidos varía, pero se estima una incidencia en torno a 4.9 por 100,000 personas y alrededor de 20,541 casos nuevos al año. La incidencia de SMD aumenta con la edad; la mayoría de los casos ocurren después de los 65 años y se observan con mayor frecuencia en pacientes mayores de 80 años, con una tasa de 58 por 100,000. Por lo general, se ve más en hombres y caucásicos(4).

-Linfoma

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de la proliferación clonal de subconjuntos de linfocitos de células B, células T y células asesinas naturales (NK) en diferentes etapas de maduración(5,6). El linfoma comprende

neoplasias heterogéneas que surgen de la proliferación clonal de linfocitos. Representa aproximadamente el 5% de las neoplasias. Se estima que la supervivencia global es del 72% a los cinco años y está mejorando con el trasplante autólogo (7). La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 63 años. Los linfomas se clasifican ampliamente en linfoma de Hodgkin (LH), 10% y linfoma no Hodgkin (LNH), 90%(8).

-Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno proliferativo de células plasmáticas clonales caracterizado por el aumento anormal de la paraproteína monoclonal que conduce a la evidencia de daño específico de órganos diana(9). El MM representa el 1.8% de todos los casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos. Ocurre predominantemente en la población geriátrica con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de aproximadamente 70 años. Se espera que el número de casos diagnosticados anualmente casi se duplique en 20 años. Tiene una proporción de hombres a mujeres de 3 a 2 y es más común entre los afroamericanos(10).

Indicaciones y ventajas-resultados terapéuticos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

- Leucemias

Las indicaciones actuales para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en la leucemias incluyen: enfermedad en fase avanzada (fase acelerada y crisis blástica), resistencia / intolerancia a los inhibidores de la tirosina quinasa y recaída de los inhibidores de la tirosina quinasa(TKI)(11).

El trasplante de CPH alogénico sigue siendo el único tratamiento curativo para la LMC. Sin embargo, teniendo en cuenta la morbilidad y la mortalidad asociadas con este procedimiento y la eficacia y el perfil de toxicidad favorable de los inhibidores de la TKI, los pacientes con LMC en fase crónica deben ser tratados inicialmente

con inhibidores de la TKI. Para los pacientes con enfermedad en fase avanzada y aquellos con enfermedad en fase crónica que son resistentes o intolerantes a TKI o recaen en TKI, el TCPH es el tratamiento de elección(12).

-Policitemia Vera

El TCPH alogénico es actualmente el único tratamiento potencialmente curativo para la PV avanzada, con una tasa de supervivencia global a 3 años de los pacientes que oscila entre el 39 y el 67%(13). Sin embargo, el TCPH se asocia con una mortalidad significativa (aproximadamente 30%) y morbilidad, principalmente debido a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La necesidad y el momento del TCPH alogénico siguen siendo objeto de debate ya que sus riesgos inherentes son difíciles de justificar en pacientes con neoplasias mieloproliferativas que tienen comorbilidades asociadas y dado que la literatura carece de poder estadístico suficiente para obtener conclusiones definitivas(14).

- Síndrome Mielodisplásico

El TCPH alogénico es el tratamiento de elección para los pacientes adultos con SMD, para quienes ofrece una buena probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo si el tratamiento se realiza antes de la progresión de la enfermedad o en remisión completa después de la quimioterapia(15).

Los resultados del TCPH alogénico parecen ser mejores si el recuento de blastocitos no supera el 5% en el momento del trasplante. Por lo tanto, en pacientes con exceso de blastos, se usan regularmente quimioterapia intensiva o agentes hipometilantes antes del trasplante. La decisión de proceder con un TCPH debe basarse en el riesgo de la enfermedad, el riesgo del procedimiento de trasplante y factores relacionados con el paciente como las comorbilidades(16).

-Linfoma

Por ahora, el TCPH sigue siendo un estándar de atención para los pacientes con Linfoma Hodgkin en recaída quimio sensible a la terapia de rescate, autólogo en

aquellos sin un autoinjerto previo y TCPH alogénico en aquellos después de un autoinjerto previo fallido(16).

En linfoma difuso de células B grandes, TCPH es el estándar de atención para los pacientes con recaída quimio sensible después del tratamiento de primera línea o del fracaso de un autoinjerto previo(16).

Los linfomas periféricos de células T suelen tener un pronóstico muy precario. El TCPH alogénico es eficaz en pacientes con enfermedad en recaída y refractaria y se recomienda como un estándar de atención en pacientes con recaída quimio sensible como la única modalidad curativa en esta afección. Los linfomas cutáneos primarios de células T en estadio temprano tienen un resultado excelente y, por lo general, no se recomienda el TCPH(16).

-Mieloma múltiple

Actualmente, el TCPH autólogo de primera línea sigue siendo el estándar de atención para los pacientes con MM recién diagnosticados. La edad debe considerarse junto con la salud y el estado físico general del paciente(16).

El TCPH alogénico es un tratamiento con potencial curativo, pero se asocia con una mortalidad considerable sin recaídas y podría utilizarse en pacientes seleccionados de alto riesgo. La combinación de TCPH autólogo y aloinjerto de acondicionamiento de intensidad reducida ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes de alto riesgo. Recientemente, se ha demostrado que el TCPH alogénico con ciclofosfamida postrasplante es una modalidad viable en el MM, pero la recaída sigue siendo un problema. Al igual que en el contexto del trasplante autólogo, los nuevos agentes son terapias complementarias, no redundantes, y deben combinarse en el tratamiento de candidatos a trasplante alogénico adecuados(16).

La indicación más frecuente de TCPH en nuestro hospital fue el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con un 46.8%, seguido de leucemia mieloide aguda

con 22.6%, leucemia mieloide crónica con 21%, síndrome mielodisplásico con 6.5%, anemia aplásica con 1.6% y mielofibrosis con 1.6% (13).

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Para conocer el impacto en la piel en el TCPH, es importante entender su proceso. Al valorar a un paciente que ha recibido un TCPH, debemos tomar en cuenta variables tales como la indicación de trasplante, el régimen de acondicionamiento, la fuente y el tipo de los progenitores hematopoyéticos, el régimen terapéutico post-trasplante y los agentes inmunosupresores utilizados. Todas estas variables, han mostrado impacto en el espectro de las dermatosis relacionadas al trasplante de células hematopoyéticas (14).

Indicaciones de TCPH

En los adultos, las indicaciones más comunes incluyen neoplasias hematológicas y trastornos linfoproliferativos. Las mas frecuentes son:

Neoplasias: Leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfocítica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico, linfomas, mielomas, tumores sólidos.	Otras enfermedades: amiloidosis, enfermedades autoinmunes, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia fanconi, talasemia.
---	--

Dada la amplitud de los diagnósticos, el reconocimiento de la indicación subyacente del receptor para el trasplante, ayudará a apreciar los cambios específicos de la piel relacionados con la enfermedad que pueden observarse después del trasplante y la diferencia en el riesgo relativo de desarrollo de complicaciones cutáneas específicas posteriores al TCPH, por ejemplo, un mayor riesgo de EICH en pacientes con LMC y menor riesgo de EICH agudo en niños con afecciones no malignas (15).

Régimen de Acondicionamiento

Los fármacos utilizados con la finalidad de preparar al paciente para recibir la infusión de CPH (células progenitoras hematopoyéticas) y que pueden ocasionar mieloablación, inmunosupresión o combinación de ambas (16). Un régimen de acondicionamiento acompaña a la infusión de progenitoras hematopoyéticas, el cual consiste en diversos mecanismos farmacológicos, irradiación corporal total o anticuerpos monoclonales, los cuales eliminan a las células neoplásicas restantes, creando un espacio para las nuevas células madre, suprimiendo el sistema inmune para evitar rechazo del injerto. Pueden incluir agentes quimioterapéuticos, radiación y agentes inmunosupresores solos o en combinación.

Algunos de los agentes quimioterapéuticos utilizados para el acondicionamiento incluyen ciclofosfamida, busulfán, carmustina, melfalán y etopósido. Los regímenes actuales de acondicionamiento incluyen tres categorías según la intensidad: mieloablativo (principalmente mielosupresor), no mieloablativo (mayormente inmunosupresor) y de intensidad reducida (combinación variable de ambos efectos). Mieloablativo es intenso, que ocasiona citopenias prologadas y consta principalmente de alquilantes a dosis altas como busulfan/ciclofosfamida. No mieloablativo cuando predomina el efecto inmunosupresor, con pocas o nulas citopenias como irradiación 2Gy, utilizado en neoplasias de lento crecimiento o anemia aplásica y en pacientes de mayor edad o con comorbilidad limitante. Y por último el de Intensidad reducida—que no cumple el criterio de los anteriores y presenta una reducción de al menos 30% en uno o varios de los fármacos o dosis de radiación utilizados. Varios de los agentes utilizados para el acondicionamiento tienen toxicidades específicas relacionadas con la piel que pueden presentarse tanto de forma inmediata o aguda durante su uso; así como subaguda o tardía, tales como farmacodermias, dermatosis relacionadas con la radiación, efluvio anágeno e hiperpigmentación. La relación entre los regímenes de acondicionamiento y las complicaciones cutáneas posteriores al

TCPH es un área de investigación activa y en curso, en particular con respecto a los nuevos enfoques de acondicionamiento para la prevención de EICH (17).

Progenitores hematopoyéticos. Fuente y tipo.

El trasplante según el donador utilizado se clasifica en Autólogo cuando las CPH obtenidas provienen del mismo paciente una vez controlada su enfermedad y Alogénico que proviene de otro ser humano ya sea relacionado o no relacionado genotípicamente, considerando según su compatibilidad por HLA molecular como Donador Adulto Relacionado Compatible (hermanos HLA compatibles); Donador Adulto No relacionado HLA compatible (Donador de registro Nacional o Internacional); Donador No relacionado de Sangre de Cordón Umbilical y Donador Relacionado No compatible, ya sea con disparidad de 1 alelo o Haploidéntico donde comparten solamente un haplotipo de HLA. También se considera el Singénico donde ambos, Donador y Receptor, provienen de un embarazo gemelar y comparten el mismo HLA (18).

La fuente celular puede ser sangre periférica movilizada, manipulada o no, médula ósea movilizada o no y de sangre de cordón umbilical. Los trasplantes haploidénticos se utilizan en aquellos pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico y deberán recurrir a un donador alternativo, que puede ser sangre de una o dos unidades de cordón umbilical o un familiar con HLA no idéntico, que tenga dos o más antígenos diferentes e, incluso, con un solo haplotipo idéntico.

Se administra el régimen de acondicionamiento y puede o no haber 1 día de descanso para posteriormente realizar la Infusión de CPH recolectadas el mismo día o criopreservadas con anterioridad en algunos casos, denominando al día de la infusión como “Día Cero”, mismo que es seguido por un periodo de aplasia variable según la patología de fondo y el régimen de acondicionamiento utilizado que va de 7-14 días hasta que se documenta el “Injerto mieloide”, siendo éste el primer evento biológico que presenta traducción en los laboratorios de rutina, este, se define como

la cuenta de neutrófilos absolutos menor de 0.5×10^9 en 2-3 días consecutivos posterior a un periodo de aplasia e infusión de CPH, dando por hecho que la recuperación mieloide del receptor proviene de las células infundidas de su donador, puede ocurrir entre el día 10-20 postrasplante.

El período posterior al trasplante es un momento dinámico con el potencial de complicaciones de numerosas fuentes, muchas de las cuales implican manifestaciones dermatológicas. Algunos autores han clasificado estas manifestaciones cutáneas en manifestaciones cutáneas específicas del TCPH, reacciones cutáneas relacionadas con fármacos e infecciones. Dentro de las manifestaciones cutáneas específicas se encuentran: Síndrome de injerto, erupción por recuperación linfocítica, enfermedad injerto contra hospedero aguda, enfermedad injerto contra hospedero hiperagudo (18).

Profilaxis de EICH

Todos los pacientes que se someten a un trasplante con un producto de CPH sin manipulación o repleto de células T requieren alguna forma de profilaxis para reducir el riesgo de la EICH. Los regímenes más comunes incluyen inmunosupresores en combinación, siendo a través del tiempo una combinación de metotrexato (MTX) y un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) de los estándares en trasplante mieloablativo. En el TCPH de intensidad reducida, también se ha utilizado micofenolato mofetilo (MMF) más un inhibidor de calcineurina. Estos medicamentos, en ausencia de EICH, se reducen de 6 a 12 meses después del TCPH (18).

Enfermedad injerto contra hospedero

La Enfermedad injerto contra hospedero (EICH), es una reacción mediada inmunológicamente derivada de la presencia de células del donador en el organismo de un receptor diferente posterior al TCPH. Esta reacción inmune alogénica se desencadena por las diferencias entra ambos organismos, ocasionando la

formación de células inmunológicamente reactivas en contra de antígenos presentes en los tejidos del receptor. El primer factor de riesgo para su ocurrencia es el grado de disparidad en el HLA entre ambos organismos, tanto de HLA mayor como HLA menor u otras moléculas. Puede afectar del 40 al 60% de los pacientes, dependiendo de los factores del hospedero y del donador, y corresponde a aproximadamente al 15% de la mortalidad posterior al trasplante de médula ósea (19). En el contexto del TCPH alogénico el mayor determinante del desarrollo de EICH es la incompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA), pero también se cree que los antígenos de histocompatibilidad menores desempeñan un papel en su fisiopatología. Los factores de riesgo adicionales incluyen la edad avanzada del receptor, los regímenes de acondicionamiento mieloablativo, la disparidad de género entre el hospedero y el donante, la multiparidad del donante, la profilaxis de la EICH no convencional y el uso de células madre de sangre periférica como fuente de injerto. A pesar de todas sus consecuencias negativas, la EICH está asociada con un efecto benéfico conocido como efecto injerto contra leucemia, lo cual se ha relacionado con tasas más bajas de recaída de neoplasias hematológicas. Este efecto aunado a la citotoxicidad del acondicionamiento es lo que favorece la curación. Al respecto, en los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, la capacidad de la quimioterapia es menor derivado del ajuste de dosis propio del acondicionamiento, por lo que es este contexto, es el efecto Injerto contra neoplasia el que favorecerá de forma única la curación del paciente, por lo que se debe vigilar su presencia y controlarse para reducir toxicidad y garantizar la curación. Desde esta perspectiva, dependiendo de la enfermedad subyacente del paciente y el régimen de acondicionamiento aplicado, una presentación leve de la EICH se considera benéfica para garantizar un efecto inmunológico antitumoral (20).

Clasificación:

La EICH se clasificó originalmente como aguda o crónica dependiendo del momento de inicio después del TCPH. Los signos y síntomas de la EICH que aparecen dentro

de los primeros 100 días después del trasplante se consideraron agudos, mientras que los que ocurrieron después de los 100 días se consideraron crónicos, independientemente de la presentación clínica. Sin embargo, la ampliación de las prácticas de trasplante que afectan el estado inmunitario del receptor, como los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, la infusión de linfocitos de donantes y el segundo TCPH alogénico, han cambiado el inicio clásico de las manifestaciones agudas y crónicas. Además, la disminución gradual y la suspensión de la inmunosupresión sistémica están frecuentemente relacionadas con la recaída de la EICH aguda después de 100 días del TCPH. Dado que estas dos formas de EICH pueden diferir en términos de pronóstico y tratamiento, se consideró necesaria una nueva clasificación (21,22). En 2005, el Grupo de Trabajo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de América redefinió la EICH aguda y crónica, principalmente de acuerdo con sus características clínicas e histopatológicas, y las dividió en dos subcategorías (EICH aguda clásica y EICH aguda persistente, recurrente o de inicio tardío; EICH crónica clásica y síndrome de sobreposición u overlap), que fueron revisados y ratificados por el Diagnóstico de la EICH crónica y el consenso sobre estadificación de los NIH 2014 (23).

Epidemiología

En cuanto a la EICH aguda hasta el 50% de los pacientes que reciben un TCPH de donante idéntico a HLA y hasta el 90% de los pacientes que reciben TCPH de donador no relacionado desarrollan EICH aguda. Entre los receptores de sangre de cordón umbilical, la EICH aguda ocurre en 20% a 60% de los pacientes. Respecto a la EICH crónica, su incidencia varía de 30% a 50% en trasplantes de donantes de hermanos HLA compatibles, y del 50% a 70% en trasplantes de donantes HLA compatibles no relacionados. Es la principal causa de mortalidad tardía sin recaída en los sobrevivientes de TCPH alogénicos (24).

En nuestro hospital de acuerdo a la clasificación NIH (National Institutes of Health), de un total de 62 pacientes con trasplante alogénico evaluados en un periodo de Marzo 2016 a Diciembre 2019, los resultados fueron los siguientes: 34 presentaron EICH cutánea aguda y de estos 25 (40.3%) se catalogaron de presentación clásica y 9 (14.5%), de presentación tardía. En cuanto la EICH crónica se presentó en 28 pacientes y de estos, 19 (30.6%) fueron de presentación clásica y 9 (14.5%) overlap (13).

Mecanismos de enfermedad de injerto contra hospedero aguda y crónica y medicamentos inmunosupresores usados para el trasplante

-Mecanismos

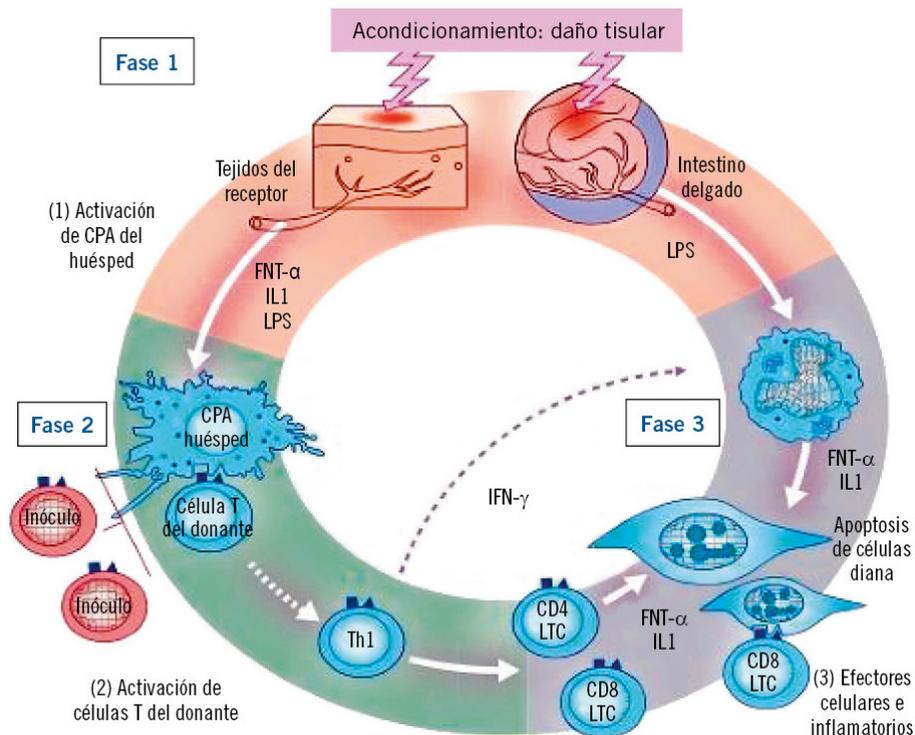
Las células del sistema inmunológico se entrenan temprano para diferenciar entre células "propias" y células "no propias". La capacidad de reconocer células "no propias" depende de un conjunto de genes conocidos como genes de histocompatibilidad que proporcionan instrucciones para producir un grupo de proteínas relacionadas conocidas como complejo mayor de histocompatibilidad (proteínas MHC) o antígenos leucocitarios humanos (HLA). Los genes de histocompatibilidad codifican las proteínas del MHC de clase I que están presentes en todas las células nucleadas del cuerpo y las moléculas del MHC de clase II que se expresan solo en las células presentadoras de antígenos. Durante el trasplante, el tejido del donante generalmente se obtiene de un individuo genéticamente diferente conocido como "aloinjerto". Las células inmunes del injerto reconocen las proteínas MHC del tejido receptor como "no propias" y desencadenan una respuesta inmunitaria entre el donante y el receptor(17).

Los linfocitos T citotóxicos CD-8 del donante reconocen el material trasplantado del huésped como extraño y proliferan para causar daño grave en los órganos (reacción de hipersensibilidad de los linfocitos T citotóxicos tipo IV). Las células T del aloinjerto de donantes son las principales células efectoras de la respuesta injerto contra huésped (RICH) y su patogenia se puede dividir en tres fases(18):

Fase 1 (fase aferente): la radiación o quimioterapia antes del trasplante causa daño al receptor. Esto conduce a niveles aumentados de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF alfa) y expresión de antígenos MHC que mejoran la función de las células presentadoras de antígenos (CPA).

Fase 2 (fase eferente): esta fase se caracteriza por la interacción de las células T del donante con las CPA del huésped que proliferan y se diferencian en células T activadas que luego liberan citocinas inflamatorias adicionales (IL-2, INF- γ).

Fase 3 (fase efectora): la tercera fase se caracteriza por la migración de linfocitos T citotóxicos y las células NK a los órganos diana, causando daño tisular que conduce al fallo multiorgánico (26).



-Otros farmacos agregados al manejo

Todos los pacientes que reciben TCPH deben someterse a un tratamiento profiláctico. Es común el uso de una combinación de ciclosporina y metotrexato. La profilaxis antibacteriana, antiviral y antifúngica generalmente se agrega después de un TCPH para mitigar el riesgo de infecciones(19).

La mayoría de las opciones de tratamiento se centran en la inmunosupresión de las células T del donante y deben equilibrarse para reducir los síntomas y, al mismo tiempo, evitar disminuir la respuesta beneficiosa del injerto contra el tumor. Los corticosteroides siguen siendo el tratamiento más utilizado(19).

La piel en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

-El sistema inmunológico cutáneo

La piel es el primer escudo y barrera entre el cuerpo y el ambiente, brinda la primera línea de defensa contra los agresores externos que pueden ser patógenos microbianos o sustancias químicas nocivas. Como un órgano extenso, la vigilancia inmunológica de la piel tiene la capacidad de identificar y destruir todo lo extraño que invade a nuestro organismo; y pone en juego los mecanismos de resistencia innata y adaptativa, que se activan cuando existen agresiones al tejido.

La inmunidad innata, se considera la primera línea de defensa y se caracteriza por su capacidad de actuar de manera inmediata sin requerir de un aprendizaje previo. Este tipo de respuesta carece de memoria inmunológica. Intervienen diversas moléculas como el complemento y ciertas citocinas; así como un conjunto de células. En el estrato córneo existen otras funciones protectoras, como son la integridad de la barrera cutánea, la cohesión y la descamación, así como su pH ácido, el almacenamiento de la IL-1, las serinas proteasas y su capacidad de servir de barrera de hidratación por su característica de repelencia al agua.

La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa la realiza por las células de Langerhans ubicadas en la epidermis y encargadas de la captación, el

procesamiento y la presentación del antígeno a los linfocitos de los ganglios linfáticos locales (27).

Dermatosis en los pacientes post-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Podemos clasificar a las dermatosis como enfermedades infecciosas, reacciones a medicamentos, enfermedades inmunomediadas, alergicas, tumores malignos y benignos. Los receptores de un TCPH alogénico desarrollan con frecuencia erupciones cutáneas por muchas causas, como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), infecciones y reacciones a fármacos. Estas erupciones suelen ser clínicamente atípicas, pero el tratamiento adecuado depende de un diagnóstico correcto. Aunque el valor de una biopsia de piel en estos pacientes es a veces un tema de discusión, se realizan de forma rutinaria en muchos hospitales para respaldar u obtener un diagnóstico. Los hallazgos de la biopsia cutánea suelen ser útiles y pueden cambiar el diagnóstico dermatológico en pacientes inmunodeprimidos y, por tanto, su tratamiento. Dado que el número de pacientes con TCPH exitosos está aumentando, cada vez más patólogos se enfrentan a biopsias de piel de estos pacientes. En la interpretación de las biopsias, el patólogo debe conocer no solo los criterios para el diagnóstico de EICH, sino también los diagnósticos diferenciales de dermatosis que se pueden observar en los receptores de trasplante de médula ósea (TMO) (tabla 1) (20).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas en pacientes con TCPH(21)

<i>Lesiones cutáneas debidas al tratamiento</i>	
Enfermedad de injerto contra hospedero	Enfermedad de injerto contra hospedero aguda Enfermedad de injerto contra hospedero crónica
Reacciones a medicamentos	Reacciones exantemáticas Urticaria Erupciones ampollas Reacciones debidas a agentes quimioterápicos

Enfermedades infecciosas	Exantemas virales Infecciones por herpes simple tipo 1 Varicela Reactivación de varicela zóster Molusco contagioso Verrugas vulgares Infecciones bacterianas frecuentes Micosis Infecciones por micobacterias
Tumores malignos y benignos	Carcinoma de células basales Carcinoma de células escamosas Melanoma maligno Carcinoma de células de Merkel
Enfermedades inmunomediadas	Psoriasis Vitiligo
Otras enfermedades:	Síndrome de Sweet Eritema nudoso Foliculitis eosinofílica Vasculitis Leucemia cutis

EICH aguda

La piel, el intestino y el hígado son los principales órganos afectados en la EICH aguda, por lo tanto la clásica triada de exantema, diarrea y niveles elevados de bilirrubina sugieren fuertemente el diagnóstico. Por otro lado, cada sitio también puede estar involucrado individualmente, lo cual ocasionalmente puede dificultar el diagnóstico. Los signos y síntomas de la EICH aguda generalmente están presentes después del injerto de neutrófilos, pero se ha informado una forma hiperactiva relativamente rara y grave de la EICH dentro de las primeras 2 semanas de TCPH (29). Las manifestaciones cutáneas son las más comunes y a menudo son el signo de presentación de la enfermedad. Se describen clásicamente como erupciones morbiliformes maculopapulares eritematosas que comienzan en la cara, orejas, palmas y plantas. El eritema folicular es una manifestación temprana de EICH aguda frecuente, y pueden producirse erupciones eritematosas maculares y papulares (30). Las lesiones cutáneas a menudo se extienden al tronco y pueden evolucionar a eritrodermia, afectando un área de superficie corporal

extensa, mientras que la epidermólisis puede estar presente en casos graves que se asemejan a la necrólisis epidérmica tóxica. Ocasionalmente hay prurito y disestesias, pero algunos pacientes permanecen asintomáticos. Las presentaciones atípicas que imitan la pitiriasis rubra pilaris, la ictiosis adquirida y lesiones similares a psoriasis vulgar se han informado previamente en la literatura (31-33). Cuando la piel es el único órgano afectado, la frecuente superposición de las características clínicas e histopatológicas de la EICH aguda con otras entidades, como las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, exantemas virales y erupciones de recuperación de linfocitos, dificulta el establecimiento de un diagnóstico definitivo. Sin embargo, la participación de sitios particulares, como la cara, las palmas y las plantas, puede favorecer el diagnóstico de EICH aguda en algunos casos. En un estudio retrospectivo, de pacientes postrasplantados de médula ósea en los primeros 100 días, posterior a éste, Byun et al. concluyeron que la afección facial era más común en la EICH aguda en comparación con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (59 vs 24%) (34). La afectación de la mucosa oral es inusual en el contexto de la EICH aguda, pero puede predecir un resultado grave. En un estudio de 15 años de 2578 receptores de TCPH alogénico, Ion et al. documentaron el 82% de la afectación oral en pacientes con EICH aguda grado III o IV (35). Las lesiones se caracterizaron por eritema y úlceras que se asemejan a la mucositis inducida por los regímenes de acondicionamiento y por el virus del herpes simple. Otras membranas mucosas como la ocular, genital y nasal también pueden verse afectadas.

A



B



Figura 1. EICH aguda. A) Erupción eritematosa en un niño; B) Erupción macular eritematosa (21).

EICH crónica

La participación de otros sitios, como la mucosa oral, ocular y genital, el hígado, el tracto gastrointestinal, las articulaciones, la fascia muscular y los pulmones, puede ocurrir sola o simultáneamente, lo que conduce a una amplia variedad de manifestaciones clínicas y un posible impacto negativo significativo en la calidad de vida del paciente (23). La afección cutánea se presenta con fenotipos no escleróticos y escleróticos diferentes, pudiendo simular enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas bien conocidas (22,23). Para fines de diagnóstico, el NIH de Estados Unidos de América recomienda que cada manifestación clínica y, de la misma manera, el compromiso de la piel (así como uñas, pelo y boca) se clasifiquen en cuatro categorías (23):

1. Manifestaciones clínicas diagnósticas, que establecen el diagnóstico de EICH crónica incluso sin biopsias de piel o pruebas adicionales, las cuales incluyen poiquilodermia, liquen plano, liquen escleroso, morfea y lesiones escleróticas profundas.
2. Manifestaciones clínicas distintivas, que, por sí solas, no son suficientes para el diagnóstico y comprenden: lesiones despigmentantes parecidas al vitíligo y papuloescamosas.
3. Manifestaciones inespecíficas, raras o controvertidas, como ictiosis, queratosis pilar, hipohidrosis, hipopigmentación e hiperpigmentación.
4. Manifestaciones comunes tanto de EICH aguda y crónica, incluyendo eritema, exantema maculopapular y prurito. La presencia de al menos una manifestación clínica diagnóstica, o de una manifestación clínica distintiva confirmada por biopsia, pruebas de laboratorio o radiología en el mismo u otro órgano es necesaria para el diagnóstico de EICH crónica (23).

A**B**

Figura 2. EICH crónica. A) Placas esclerodermoides en el tronco; B) Afectación bucal(21).

Reacciones exantemáticas a medicamentos

Se presentan como una erupción simétrica maculopápular eritematosa morbiliforme (Figura 3). Las lesiones suelen comenzar en el tronco y se extienden por las extremidades. Por lo general, la erupción se desarrolla entre 1 día y 2 semanas después de la administración del medicamento. Desaparece con el cese del fármaco. Estas reacciones generalmente ocurren después de la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos como ampicilina, trimetopin-sulfametoxazol, penicilina y eritromicina(21).

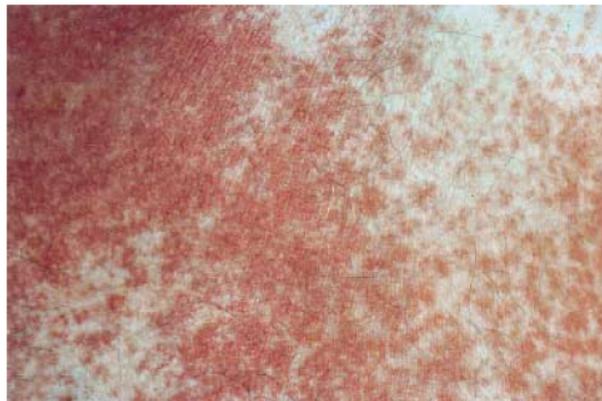


Figura 3. Reacción exantemática a medicamentos: erupción morbiliforme(21).

Urticaria

La reacción de urticaria es causada por desgranulación de mastocitos, debido a una reacción dependiente de IgE, regulada por inmunocomplejos o no inmunológica. La presentación clínica típica se caracteriza por ronchas pruriginosas (Figura 4) (21).



Figura 4. Reacción de urticaria a medicamentos (21).

Erupciones ampollosas

En los pacientes con TCPH puede ocurrir un espectro de erupciones ampollosas con eritema multiforme. El eritema multiforme suele presentarse con un patrón distribuido simétricamente con predilección por la parte inferior de los brazos y las manos. Las lesiones son papulares o vesiculares y la mayoría de las veces muestran un aspecto diana. La necrólisis epidérmica tóxica se considera la enfermedad más grave del espectro del eritema multiforme. Esta rara condición se presenta con una erupción eritematosa seguida de ampollas y exfoliación de grandes láminas de la epidermis > 30% de superficie corporal (Figura 5). Las lesiones suelen localizarse en el tronco, pero pueden extenderse por todo el cuerpo. A menudo se ven afectadas las membranas mucosas de la mucosa oral, la orofaringe, los ojos y los genitales(21).



Figura 5. Necrólisis epidérmica tóxica (21).

Reacciones debidas a agentes quimioterápicos

Las reacciones debidas a los agentes antimitóticos son alopecia, eritema acral, hidradenitis ecrina neutrofílica y siringometaplasia escamosa ecrina (Figura 6)(22). La caída del cabello es difusa y no cicatrizante. La replicación normal de las células de la matriz pilosa se interrumpe en la fase anágena(23). Otra reacción que puede inducirse mediante la terapia citostática es el eritema acral. Se observa un eritema intenso, doloroso y claramente delimitado en las palmas de las manos y las plantas de los pies. A esto le sigue la formación de ampollas, descamación y curación. Debido a la presentación característica, para esta erupción autolimitada casi nunca se realiza una biopsia(24–26).



Figura 6. Siringometaplasia escamosa, placas eritematosas(21).

Exantemas virales

Los exantemas virales suelen estar muy extendidos y muestran máculas, a menudo con confluencia y pápulas sutiles. A menudo se asocian con linfadenopatía y fiebre. Las erupciones medicamentosas carecen en su mayoría de estas dos

características y generalmente se asocian con prurito. Las infecciones virales cutáneas son causadas principalmente por el virus del herpes simple tipo 1 (HSV) y por el virus de la varicela zóster (VZV) (21,27,28).

Puede ocurrir tanto la infección primaria por VZV (varicela) como la reactivación del VZV (culebrilla) (Figura 7). La reinfección clínica es rara, pero posible. Las erupciones diseminadas, prolongadas y frecuentemente hemorrágicas y necróticas dominan el cuadro clínico en el paciente inmunodeprimido grave. Esto puede causar dificultades de diagnóstico(21).



Figura 7. Infección por Virus varicela zoster (21).

Molusco contagioso

El molusco contagioso, también llamado verrugas de agua, es una afección benigna de la piel. Las lesiones cutáneas del molusco contagioso se denominan moluscos. La lesión típica tiene forma de cúpula, redonda y de color púrpura rosado [Figura 8](29).



Figura 8. Molusco contagioso: pápulas firmes, redondeadas, del color de la piel con superficie brillante y umbilicada. (30,31).

Verrugas vulgares

Las verrugas son lesiones benignas que ocurren en la mucosa y la piel. Las verrugas son causadas por el virus del papiloma humano (VPH). La verruga común puede aparecer como una neoformación verrugosa con superficie irregular. Pueden variar en tamaño desde 1 mm hasta varios centímetros. La mayoría de las verrugas comunes se observan en las extremidades inferiores y superiores(32) [Figura 9].



Figura 9. Verruga viral(33)

Infecciones bacterianas

En estas, son muy frecuentes los abscesos y las piodermas, causados por *Staphylococcus aureus*. Estas lesiones no suelen ocasionar dificultades diagnósticas(21,34).

Micosis

Candida albicans causa predominantemente infecciones de las mucosas en la orofaringe y el esófago. Se diagnostican con menos frecuencia lesiones cutáneas. *Aspergillus* afecta principalmente a los pulmones, y rara vez a la piel. La aspergilosis cutánea primaria es muy rara en pacientes con TCPH. En general, las lesiones cutáneas son el resultado de la diseminación de la aspergilosis pulmonar (aspergilosis cutánea secundaria (Figura 10)(35). Otras infecciones micóticas oportunistas raras son *Trichosporon beigelii*(36) y *Pityrosporum ovale*(37). Pueden causar lesiones cutáneas papulares y necróticas, a menudo en pacientes febriles(21).



Figura 10. Aspergilosis cutánea diseminada(38).

Síndrome de Sweet

El Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) suele presentarse con nódulos y placas eritematosas en la cara y las extremidades (Figura 11). Se asocia con malestar, fiebre y leucocitosis neutrofílica(39–41).



Figura 11. Síndrome de Sweet: placas eritematosas(21).

Eritema nodoso

El eritema nodoso es una erupción aguda y dolorosa que se presenta con nódulos, a menudo localizados en la cara anterior de la parte inferior de las piernas y que a menudo se asocia con fiebre y malestar (Figura 12). El eritema nodoso es una afección que se cura por sí sola en la que las lesiones desaparecen en aproximadamente 6 semanas(21).



Figura 12. Eritema nodoso(42).

Foliculitis eosinofílica

La forma clásica de foliculitis eosinofílica (foliculitis pustulosa eosinofílica de Ofuji) se describió por primera vez en japoneses por lo demás sanos. Se observan pápulas y pústulas estériles, foliculares y recurrentes, generalmente en el tronco y la cara. Se describe una variante muy pruriginosa de esta enfermedad asociada a la infección por VIH [Figura 13](53).



Figura 13. Foliculitis eosinofílica. A) Placa eritematosa indurada, pruriginosa, con pápulas y pústulas en la cara. Grupos de pápulas rojas cerosas, firmes, de 3 a 4 mm de diámetro en B) el tronco y C) las extremidades(43).

Vasculitis

La vasculitis por hipersensibilidad (leucocitoclástica) se observa principalmente en la parte inferior de las piernas. Se presenta con manchas purpúricas (Figura 5). En los pacientes con trasplante de células madre hay varias razones etiológicas diferentes para una vasculitis(21,44) [Figura 14].



Figura 14. Vasculitis leucocitoclástica (45).

Antecedentes de frecuencia y tipo de Dermatitis en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en un Hospital de Especialidades.

Algunos estudios previos han evaluado la frecuencia y tipo de Dermatitis en pacientes con TCPH en un Hospital de Especialidades, tal como se muestra a continuación.

Burnett y cols.(46) analizaron la piel lesionada de pacientes con TCPH con erupciones eritematosas, eritema multiforme asociado al HSV, HSV o eritema inducido por fármacos se tiñó con anticuerpos contra el antígeno ADN polimerasa del HSV y la proteína de la cápside principal, la proteína virión 5. EL antígeno de la ADN polimerasa del VHS se expresó en el 79% de los pacientes con erupciones eritematosas y en el 75% de los que tenían eritema multiforme asociado al HSV. La proteína VP5 no se expresó en estos pacientes, lo que indica la ausencia de replicación del virus. Los hallazgos en pacientes con eritema inducido por fármacos fueron negativos para ambos antígenos, y aquellos con lesiones por HSV fueron positivos para ambos antígenos.

Por su parte, en 2013, Wei y cols.(47) buscaron describir una presentación similar a la dermatitis atópica de la EICH cutánea. Recopilaron datos sobre 11 pacientes con una presentación similar a la dermatitis atópica de EICH. Los 11 pacientes

desarrollaron lesiones cutáneas después del TCPH. Las lesiones cutáneas ocurrieron entre 2 y 12 meses después del trasplante. Las lesiones cutáneas eran pruriginosas y sugestivas de dermatitis atópica, mientras que la histología mostraba características de dermatitis atópica y EICH.

En 2015, Garnica y cols.(48) estudiaron una cohorte prospectiva de pacientes hematológicos tratados en 8 centros de Brasil. Entre 237 cursos de remisión por inducción de LMA / MDS y 663 TCPH (345 alogénicos y 318 autólogos), se diagnosticaron 25 casos de fusariosis invasiva.

Mientras que Arora y cols.(49), en una cohorte prospectiva de 911 receptores de TCPH, evaluaron 4 síndromes de EICH: EICH aguda tardía, EICH crónica, síndrome de bronquiolitis obliterante y esclerosis cutánea. La incidencia acumulada de EICH aguda tardía (aparición tardía y recurrente) fue del 10% a una mediana de 5.5 meses después del TCPH, la de EICH crónica fue del 47% a una mediana de 7.4 meses, la de bronquiolitis obliterante fue del 3% a una mediana de 12.2 meses, y el de la esclerosis cutánea fue del 8% con una mediana de aparición de 14 meses. Este estudio prospectivo multicéntrico confirma la alta tasa de síndromes tardíos de EICH aguda tardía y EICH crónica.

Así mismo, Rogers y cols.(50) evaluaron retrospectivamente la reactivación de VZV, antes de la implementación de la profilaxis extendida con aciclovir, para determinar el inicio y el resultado en la población con TCPH autólogo. Se estudiaron 56 pacientes. La reactivación de VZV se produjo en el 16% de los receptores con una mediana de aparición de 4.5 meses después del trasplante. Las complicaciones que se observaron incluyen neuralgia posherpética, dolor intenso, cicatrización y debilidad motora. Dos pacientes requirieron hospitalización para el tratamiento, y 1 paciente requirió 6 meses de rehabilitación por debilidad motora después de la infección.

Finalmente, Schuster y cols.(51) definieron la epidemiología y los resultados de las infecciones después de un TCPH. El estudio incluyó 4 centros de trasplantes de EE. UU. Y 444 receptores de TCPH. La bacteriemia ocurrió en 231 (52%) casos y ocurrió temprano después del trasplante (mediana del día 48). Las infecciones del torrente sanguíneo por gramnegativos fueron menos frecuentes que por grampositivos, pero se asoció con una mayor mortalidad (el 45 vs 13%, $p = 0.02$). La infección por *Clostridium difficile* se desarrolló en 148 pacientes (33%) a una mediana de 27 días después del TCPH. Hubo 53 infecciones fúngicas invasivas entre 48 pacientes (11%). El tiempo medio fue de 142 días. De 155 pacientes con infección por citomegalovirus, el 4% tenía compromiso de órganos. La infección VZV ocurrió en 13 (4%) casos y se diseminó en 2. Se observó infección por virus respiratorios en 49 pacientes. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue rara (1%) y no hubo casos documentados de nocardiosis, toxoplasmosis, micosis endémicas o infección por micobacterias. Este estudio carecía de estrategias profilácticas antimicóticas y antivirales estandarizadas.

JUSTIFICACIÓN

El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico es un tratamiento para múltiples patologías médicas como leucemias agudas y crónicas, entre otros; que resultan en insuficiencia de la médula ósea. Este tipo de trasplante se asocia con profundos compromisos en las barreras del huésped y de todas las vías de la inmunidad innata y adquirida. El grado de compromiso inmunológico varía según el tipo de trasplante y puede favorecer la aparición de dermatosis. Aunque en Estados Unidos en un periodo de 14 años se realizaron alrededor de 40,000 trasplantes, no contamos con cifras en México. De acuerdo con un reporte reciente, cada año se realizan alrededor de 60,000 procedimientos alrededor del mundo.

La realización de este estudio permitirá saber qué tan frecuentes son las alteraciones dermatológicas en los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en nuestro hospital. Esto permitirá difundir la información entre el personal que atiende a estos pacientes para hacer un diagnóstico temprano que conlleva a un tratamiento oportuno y que repercute en la calidad de vida y en el éxito del trasplante.

Es factible llevar a cabo el presente proyecto porque contamos con un registro de pacientes trasplantados y se tiene acceso al expediente clínico y electrónico, donde se llevará a cabo la revisión. No se requerirán de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo material de papelería. Además, se tendrá la capacidad técnica para realizarlo y volumen suficiente de pacientes por ser el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas se ha establecido como el tratamiento de elección para una variedad de trastornos malignos y no malignos. Esta modalidad se asocia con complicaciones potencialmente graves, que incluyen infección, hemorragia, disfunción de órganos viscerales, recaída del trastorno primario, así como enfermedad de injerto contra hospedero aguda y crónica (52).

Antiguamente en nuestro hospital los trasplantes de células hematopoyéticas eran reducidos, sin embargo en los últimos años ha ido en aumento la cifra de trasplante hasta el 200%; la inmunosupresión que presentan estos pacientes condiciona a presentar cualquier tipo de dermatosis, por lo consiguiente han aumentado el número de dermatosis.

No es sorprendente que en el curso del tratamiento los pacientes desarrollen erupciones cutáneas que pueden plantear desafíos diagnósticos para los médicos. Estos trastornos variados pueden tener características superpuestas entre EICH, reacciones exantemáticas, y adversas a medicamentos pueden ser difíciles de discernir a pesar de la clasificación de acuerdo con las guías de consenso (53). En este sentido el papel del dermatólogo es fundamental para identificar las alteraciones dermatológicas post-trasplante de células madre hematopoyéticas.

Antiguamente en nuestro hospital los trasplantes de células hematopoyéticas eran reducidos, sin embargo en los últimos años ha ido en aumento la cifra de trasplante hasta el 200%, esto nos traduce a que se incrementen el número de dermatosis en estos pacientes.

Las manifestaciones dermatológicas en pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas incluyen enfermedad injerto contra hospedero aguda y crónica, erupciones farmacológicas, exantemas virales, eritema acral, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de injerto, dermatitis por radiación, eritema multiforme e

infecciones fúngicas (54,55). Poco se conoce sobre la frecuencia de las alteraciones dermatológicas en pacientes post-trasplantados de células madre hematopoyéticas, pero un estudio reciente reportó que el 46% de los pacientes que desarrollaron enfermedad injerto contra hospedero post-trasplantados presentaron alteraciones cutáneas(56).

En nuestro hospital se realizó un estudio para determinar la correlación entre la clasificación clínica e histopatológica de la EICH cutánea en su forma aguda y crónica el cual concluyo en la EICH cutánea se ha reportado una falta de correlación entre el grado clínico e histológico (13).

Dado que desconocemos en nuestro hospital y existen pocos reportes en la literatura sobre la frecuencia y tipo de alteraciones dermatológicas post-trasplantados de células madre hematopoyéticas; en el presente estudio pretendimos realizar, con la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las dermatosis que se presentan en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI de Enero 2015 a Enero 2021?

HIPÓTESIS

Las hipótesis en este estudio se realizaron por motivos de enseñanza, ya que los estudios descriptivos no requieren el desarrollo de estas. Basado en los propósitos de este estudio se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula (H_0)

- Las dermatosis más frecuentes en pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en HECMN Siglo XXI no son las de origen infeccioso.

Hipótesis alterna (H_1)

- Las dermatosis más frecuentes en pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en HECMN Siglo XXI son las de origen infeccioso.

OBJETIVOS

General

Describir las dermatosis que desarrollan los pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de Enero 2015 a Enero 2021.

Específicos

1. Describir las características clínicas generales de los pacientes (Edad, sexo, tipo de neoplasia, tiempo de seguimiento post-trasplante).
2. Identificar la frecuencia y número de dermatosis en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas.
3. Estimar la frecuencia de las diferentes dermatosis encontradas en pacientes post trasplante alogénico en un periodo de Enero 2015 a Enero 2021.
4. Identificar las dermatosis que afectan en los diferentes estadios del trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes sometidos a trasplante alogénico con células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de Enero 2015 a Enero 2021.

Periodo del estudio

Enero de 2015-Enero de 2021.

Tamaño de la muestra y muestro

Selección de pacientes no aleatorizada, continua. Se incluyeron por conveniencia el total de pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas durante el periodo de estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de cualquier edad, de ambos sexos.
- Que fueron sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Durante el periodo Enero de 2015-Enero de 2021.

Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a trasplante autólogo, durante el mismo periodo.

Criterios de eliminación

- Expedientes incompletos o ilegibles.

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Sexo	Condición biológica externa que permite clasificarle como hombre o mujer	Sexo del paciente registrado en el expediente	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo de vida de un individuo, hasta un momento determinado	Años cumplidos del paciente al último seguimiento registrado en el expediente	Cuantitativa discreta	Años
Diagnostico pretrasplante	Enfermedad hematológica definida al inicio de su padecimiento que conduce al enfermo a la búsqueda de trasplante	Tipo de neoplasia que el paciente presenta registrada en el expediente	Cualitativa nominal	-Leucemia Linfocítica Aguda -Leucemia Linfocítica Crónica -Leucemia Mieloide Aguda -Leucemia Mieloide Crónica -Anemia Aplásica -Síndrome Mielodisplásico
Tiempo de seguimiento postrasplante	Control de la salud de una persona después de un tratamiento durante un periodo de tiempo	Tiempo que el paciente estuvo en seguimiento posterior al trasplante registrado en el expediente	Cuantitativa discreta	Años
Dermatosis postrasplante	Dermatosis de origen autoinmune, infeccioso (viral, bacteriano y micótico), reacción por medicamentos, tumores y otras.	Tipo de dermatosis que el paciente presenta, registrada en el expediente.	Cualitativa nominal	-Enfermedad de injerto contra huésped aguda - Enfermedad de injerto contra huésped crónica - Reacciones adversas a medicamentos

				<p>-Urticaria</p> <p>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exantemas virales - Varicela zóster - Molusco contagioso - Verrugas vulgares - Micosis - Infecciones bacterianas <p>TUMORES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma Basocelular - Carcinoma Epidermoide - Melanoma <p>ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis - Vitíligo <p>OTRAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis - Erupciones ampollosas - Síndrome de Sweet - Eritema nodoso - Foliculitis eosinofílica.
--	--	--	--	---

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos; en caso de una distribución paramétrica el análisis descriptivo consistió en media y desviación estándar. En caso de que las variables cuantitativas tuvieran una distribución no paramétrica, se utilizaron como estadísticos descriptivos la mediana y el rango intercuartilar.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

SESGOS

Control de sesgos de información:

- Se realizó una revisión sistemática de la literatura de la medicina basada en evidencia y de fuentes de información confiable.
- El formato para la recolección de los datos se sometió a una revisión por los asesores de la investigación, para verificar su correcta estructura, la agudeza amplitud y precisión de datos.

Control de sesgos de selección:

- Se eligieron grupos representativos en base a criterios de inclusión, exclusión y eliminación.
- Se tomaron pacientes de una sola sede, sin embargo es un centro de referencia que incluye a pacientes de varios estados de la república lo que puede dar mayor significancia a los resultados para dar un panorama.

Control de sesgos de medición:

- Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos.

Control de sesgos de análisis:

- Para minimizar errores en el proceso de captura de información, se verificaron los datos recabados.
- Los resultados fueron analizados mediante el programa validado S.P.S.S versión 20 de Windows, que sirvió para la elaboración de tablas y gráficos, además se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y valor

máximo) estimación de medias y proporciones con intervalos de confianza.
Además de frecuencias y porcentajes.

- No se manipularon los resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo la información de registros electrónicos y no se realizó ninguna maniobra a los pacientes, además de ser un estudio retrospectivo solo de análisis de información ya capturada previamente.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Investigador responsable: Dra. Alicia Lemini López
- Investigador asociado: Dra. Ciara Geneva Mejía Mancera
- Asesor clínico: Dra. María Margarita Contreras Serratos.
- Asesor Metodológico: Dr. Eduardo Vilchis Chaparro

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tuvo la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	Diciembre 2021			Enero 2022			Mayo 2022			Junio 2022			Noviembre 2022		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo			R	R	R										
3.- Aprobación del protocolo						R	R	R	R						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R

R=realizado

RESULTADOS

Características clínicas generales de los pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 102 pacientes que fueron sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de Enero 2015 a Enero 2021. La edad media de ellos de 33.2 ± 11.9 años (rango 16-56 años); del total de pacientes el 58.8% eran masculinos y el 41.2% femeninos [Tabla 2].

En cuanto al tipo de patología neoplásica de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, el 51% tenían leucemia linfoblástica aguda, el 23.5% leucemia mieloide aguda y el 6.9% leucemia mieloide crónica; el resto de las neoplasias se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas generales de los pacientes

Característica	Valores
Edad (años)	33.2±11.9
Sexo	
Femenino	58.8(60)
Masculino	41.2(42)
Tipo de neoplasia	
Leucemia linfoblástica aguda	51.0(52)
Leucemia mieloide aguda	23.5(24)
Leucemia mieloide crónica	6.9(7)
Anemia aplásica	2.0(2)
Síndrome mielodisplásico	2.0(2)

Otra	14.7(15)
Tiempo de seguimiento post-trasplante (días)	1274.9±756.1

Frecuencia y número de dermatosis en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Enseguida, se identificó la frecuencia y número de dermatosis en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Entre un total de 102 trasplantes realizados en el periodo de estudio, el 100% de los pacientes presentaron alguna dermatosis post-trasplante en el periodo de seguimiento. El número medio de dermatosis por paciente fue 1.8 ± 0.8 ; el 39.2% tuvieron una dermatosis, el 42.2% dos dermatosis, el 13.7% tres dermatosis y el 4.9% cuatro dermatosis [Figura 15].

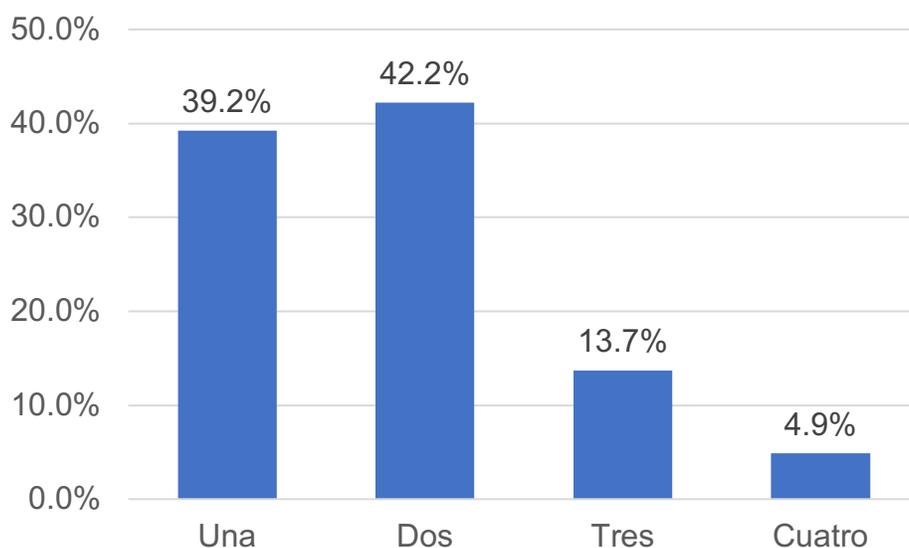


Figura 15. Frecuencia de dermatosis en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Frecuencia de las diferentes dermatosis encontradas en pacientes post trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Posteriormente, se identificaron los tipos de dermatosis encontradas en pacientes posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas, y su frecuencia.

Frecuencia y tipo de enfermedad injerto contra hospedero

Presentaron enfermedad injerto contra hospedero aguda el 13.7% de los pacientes, y enfermedad injerto contra hospedero crónica el 40.3% de los pacientes. Aquellos que tuvieron enfermedad injerto contra hospedero aguda la tuvieron de tipo mucocutánea; y los que tuvieron enfermedad injerto contra hospedero crónica la tuvieron de tipo esclerodermiforme el 3.9%, eccematoso el 1.0%, hipopigmentadas el 2%, liquenoide el 21.6% y afectación a mucosa el 11.8% [Tabla 3]. Además, el 14.7% presentaron reacciones a medicamentos (dermatitis acneiforme, exantemas maculo pápular) y el 8.8% urticaria [Tabla 3].

Tabla 3. Frecuencia y tipo de dermatosis de pacientes posteriores al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Característica	Valores % (n)
Enfermedad injerto contra hospedero aguda	
Mucocutánea	13.7(14)
Enfermedad injerto contra hospedero crónica	
Esclerodermiforme	3.9(4)
Eccematoso	1.0(1)
Hipopigmentadas	2.0(2)
Liquenoide	21.6(22)
Mucosa	11.8(12)
Reacciones a medicamentos	14.7(15)

Urticaria

8.8(9)

Frecuencia y tipo de dermatosis infecciosas

En cuanto al tipo de dermatosis infecciosas y sus frecuencias, el 5.9% presentaron exantemas virales, el 8.8% varicela zoster, el 2.9% molusco contagioso, el 8.8% verrugas comunes, el 20.6% micosis y el 16.7% infecciones bacterianas [Tabla 4].

Tabla 4. Frecuencia y tipo de dermatosis infecciosas que presentaron los pacientes posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

<i>Tipo de dermatosis infecciosas</i>	<i>%(n)</i>
Exantemas virales	5.9(6)
Varicela zoster	8.8(9)
Molusco contagioso	2.9(3)
Verrugas comunes	8.8(9)
Micosis	20.6(21)
Infecciones bacterianas	16.7(17)

Frecuencia y tipo de tumores de piel

En cuanto al tipo de tumores de piel entre los pacientes con trasplante alogénico de células hematopoyéticas, el más frecuente fue el carcinoma Basocelular, ninguno presentó carcinoma epidermoide ni melanoma [Tabla 5]

Tabla 5. Frecuencia y tipo de neoplasias de piel que presentaron los pacientes posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

<i>Tipo de dermatosis infecciosas</i>	<i>%(n)</i>
Carcinoma basocelular	1.0(1)
Carcinoma epidermoide	0.0(0)
Melanoma	0.0(0)

Frecuencia y tipo de enfermedades inmunomediadas

En cuanto a las enfermedades inmunomediadas identificadas en los pacientes, encontramos que el 2.9% presentaron psoriasis y el 3.9% vitiligo [Tabla 6].

Tabla 6. Frecuencia y tipo de dermatosis inmunomediadas que presentaron los pacientes posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

<i>Tipo de dermatosis inmunomediada</i>	<i>%(n)</i>
Psoriasis	2.9(3)
Vitiligo	3.9(4)

Otras dermatosis

Finalmente, se identificaron otro tipo de dermatosis encontrando que el 2.9% presentaron vasculitis, el 1% eritema nodoso, el 1% acné, el 3.9% alopecia areata, el 1% dermatitis por contacto, el 2% dermatitis seborreica, el 1% fotosensibilidad a medicamentos, el 1% leucoplaquia, el 1% liquen escleroso y atrófico y el 1% liquen simple [Tabla 7].

Tabla 7. Otras dermatosis que presentaron los pacientes posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Otro tipo de dermatosis	%(n)
Vasculitis	2.9(3)
Eritema nodoso	3.9(4)
Acné	1.0(1)
Alopecia areata	3.9(4)
Dermatitis por contacto	1.0(1)
Dermatitis seborreica	2.0(2)
Fotosensibilidad a medicamentos	1.0(1)
Leucoplaquia	1.0(1)
Liquen escleroso y atrófico	1.0(1)
Liquen simple	1.0(1)

DISCUSIÓN

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es un tratamiento que ha favorecido la curación de algunas patologías neoplásicas hematológicas, y aunque ha representado un avance importante en la medicina, es un procedimiento que no está libre de complicaciones(57), incluyendo las dermatosis post-trasplante(58). En este estudio, identificamos las dermatosis que desarrollan los pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. A continuación, se analizan los principales hallazgos del estudio.

Primero, las principales patologías neoplásicas de los pacientes fueron leucemia linfoblástica aguda, mieloide aguda y mieloide crónica, que representaron más del 80% de los casos. Lo que está de acuerdo con lo reportado en la literatura pues son las neoplasias hematológicas más comunes en las cuales está indicado el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas(59). Ahora bien, en cuanto al sexo, hubo un ligero predominio de mujeres que difiere a lo esperado y reportado en la literatura porque estas tres neoplasias son más comunes en hombres que en mujeres(60–62).

Segundo, es importante destacar que el 100% de los pacientes presentaron alguna dermatosis post-trasplante; entre ellos el 60% de los pacientes tuvieron dos o más dermatosis y el 40% solo una dermatosis. Lo que indica que, las dermatosis son problemas comunes en el periodo post-trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, pocos estudios existen que reporten la incidencia exacta, pues los distintos reportes mencionan solamente que muchos de estos pacientes desarrollan lesiones cutáneas después del trasplante sin especificar frecuencias(63).

Tercero, en cuanto al tipo de dermatosis que presentaron los pacientes post-trasplante, la más frecuente fue la enfermedad injerto contra hospedero crónica que

ocurrió en 51% de los pacientes, seguida de las dermatosis virales (26.7%), micosis (20.6%), infecciones bacterianas (16.7%) y reacciones a medicamentos (14.7%). La enfermedad injerto contra hospedero se ha reportado con frecuencia en otros estudios realizados en pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Por ejemplo, Wei y cols. reportaron 11 casos de pacientes los cuales todos presentaron lesiones cutáneas por enfermedad injerto contra hospedero posterior a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas(47). Arora y cols. por su parte reportaron una incidencia acumulada de enfermedad injerto contra hospedero aguda tardía de 10% a una mediana de 5.5 meses de seguimiento, y de enfermedad injerto contra hospedero crónica de 47% a una mediana de seguimiento de 7.4 meses (49). Lo que, poner de relieve la elevada frecuencia de la enfermedad contra hospedero en pacientes post-trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas.

Por otro lado, las micosis, las infecciones bacterianas y virales, también fueron altamente frecuentes en los pacientes pues se presentaron en 20.6%, 26.7% y 16.7% de los pacientes, respectivamente. En este sentido, se ha reportado que las infecciones virales son altamente frecuentes posterior al trasplante, dan lugar a manifestaciones en piel y son importantes causas de morbilidad y mortalidad después del trasplante alogénico de células madre(64). Burnett y cols. reportaron una elevada frecuencia de manifestaciones cutáneas de infecciones por virus herpes simple en pacientes postrasplantados de células madre hematopoyéticas (46). Por otro lado, la incidencia de micosis fue superior en nuestro estudio que el reportado en la literatura, ya que se ha reportado una incidencia global de infección fúngica invasiva en pacientes post- trasplante de células madre hematopoyéticas de alrededor del 4%(65). Además, se ha reportado que la piel y tejidos blandos es uno de los sitios de mayor frecuencia de infecciones bacterianas en pacientes postrasplantados de células madre hematopoyéticas(66). Por lo que, la elevada frecuencia de dermatosis infecciosas en nuestros pacientes es consistente con lo reportado en la literatura.

Por su parte, las reacciones a medicamentos como dermatitis acneiforme y exantema maculo papular fueron las siguientes dermatosis más comunes y se presentaron en casi 20% de los pacientes y la urticaria en 8.8%, lo cual es esperado pues los fármacos pueden provocar una variedad considerable de signos clínicos, que a menudo afectan la piel y las membranas mucosas. Los más comunes son el exantema maculopapular, la urticaria y el angioedema, y tienen una alta incidencia entre los pacientes tratados con trasplante de progenitores hematopoyéticos y la mayoría se presentan en las primeras 72 horas posteriores a su administración(67,68).

Algunas dermatosis mediadas de manera autoinmune, como psoriasis y vitiligo, no fueron tan comunes, pero se presentaron en 2.9 y 3.9% de los pacientes, respectivamente. Esta incidencia de vitiligo y psoriasis es inferior a la reportada en la literatura pues en estudios como el de Huang y cols. se ha reportado vitiligo en 16% de los pacientes y psoriasis en 25%(69). Por su parte, Bae y cols. reportaron que los pacientes trasplantados de células madre hematopoyéticas tenían 3.1 veces mayor probabilidad de vitiligo(70).

Finalmente, otras dermatosis fueron menos frecuentes e incluyeron vasculitis, eritema nodoso, alopecia areata y dermatitis seborrética y se reportaron en 2-4% de los pacientes; mientras que otras fueron más raras (1%), incluyendo carcinoma basocelular, acné, dermatitis por contacto, leucoplaquia, liquen escleroso, atrófico y simple. La frecuencia de vasculitis es rara en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas según reportes previos(71). Por su parte el eritema nodoso, se ha reportado de manera secundaria al uso de factor estimulante de granulocitos y macrófagos(72). Por otro lado, la alopecia se ha reportado también como resultado de trasplante de células madre hematopoyéticas(73). En algunos pocos casos se ha reportado dermatosis tipo seborrética- eccematosa(74). Así mismo, se han reportado pocos casos de liquen escleroso en pacientes post-trasplante de células madre hematopoyéticas(75). Por

lo que, la frecuencia de estas dermatosis es coherente con lo reportado hasta el momento en la literatura.

CONCLUSIONES

Las dermatosis son una complicación habitual en el paciente postrasplante, el 100% de los pacientes post-trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas presentaron alguna dermatosis, siendo las más frecuentes la enfermedad injerto contra hospedero crónica, las dermatosis virales, las micosis, las infecciones bacterianas y las reacciones a medicamentos. Es importante que los dermatólogos estemos familiarizados con las manifestaciones cutáneas de pacientes trasplantados para poder hacer el diagnóstico oportuno de dermatosis secundarias a fármacos, exantemas virales o bien enfermedad injerto contra hospedero, para contribuir a que se proporcione un tratamiento temprano y mejorar la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La afección sistémica inmune pareciera la principal causa de las dermatosis asociadas al trasplante.

Respecto a las dermatosis asociadas al tiempo que lleva el paciente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las reacciones adversas a medicamentos son las primeras dermatosis que se presentaron de manera inmediata posterior al trasplante, la más frecuente encontrada fue la dermatitis acneiforme, la cual ocupó el primer lugar en la serie de casos, asociado al uso de esteroides orales como parte de tratamiento de estos pacientes. Por otra parte, las dermatosis de origen infeccioso pueden ocurrir inmediato al trasplante hasta varios años después. Las más frecuentes encontradas fueron las micosis superficiales, como tiña corporis, onicomycosis y candidiasis. En el caso de onicomycosis es importante identificar si el agente causal es dermatofito, que favorecerá tiñas diseminadas pero si la afección ungueal es secundaria a oportunistas como *Candida* y/o *Aspergillus*, pueden diseminarse a pulmón y comprometer la vida del paciente con un trasplante funcional.

En cuanto las dermatosis inmunomediadas y tumores de piel se presentaron de manera tardía y fueron poco frecuentes.

Es importante identificar las dermatosis en estos pacientes, además de registrar en el expediente clínico la descripción de la dermatosis, evolución, si existen fármacos

asociados, enfermedad de base o infecciones concomitantes que presentan los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ya que favorece a un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, y por consecuencia un mejor pronóstico en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Eden R, Coviello J. Chronic Myelogenous Leukemia. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>.
2. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia*. 2015;29(6):1336–43.
3. Dotson J, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome. [Updated 2021 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/>.
4. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2847–52.
5. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care Clin Off Pract*. 2016;43(4):661–75.
6. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(2):175–98.
7. Jamil A, Shiva Kumar R, Mukkamalla. Lymphoma. [Updated 2021 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>.
8. Albagoush S, Cameron Shumway, Azevedo A. Multiple Myeloma. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>.
9. Mateos M-V, Landgren O. MGUS and smoldering multiple myeloma: diagnosis and epidemiology. *Plasma Cell Dyscrasias*. 2016;3–12.
10. Gupta A, Khattry N. Current status of hematopoietic stem cell transplant in chronic myeloid leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014 Jul;35(3):207
11. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, van Biezen A, Scholten M, Oldani E, et

- al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the . *Haematologica*. 2014/01/03. 2014 May;99(5):916–21.
12. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525–52.
13. Dra. Alexandra Emma Pérez Campos, Dra. Alicia Lemini López, Dra. Margarita Contreras Serratos. Correlación clínico-patológica en la Enfermedad injerto contra hospedero cutánea en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas de marzo 20016 a diciembre de 2019 en el hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. UNAM; 2021. *Dermatología. CMQ* 2021;19(3):234-240.
14. Colegio, Oscar R., ed. *Skin Diseases in the Immunosuppressed*. 1st Edition. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018.
15. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Luis Fernando Bouzas, Ayami Yoshimi, Jeff Szer, Jeff Lipton, Alvin Schwendener, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation: A global perspective. *JAMA - J Am Med Assoc* 2010, DOI: 10.1001/jama.2010.491.
16. Vargas-Díez E, Fernández-Herrera J, Marin A, R Cámara, A García-Díez. Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol* 2003;148:1129–34.
17. Kreutz M KS, Sigrid Karrer, Petra Hoffmann, Eva Gottfried, Rolf-Markus Szeimies, Joachim Hahn. Whole-body UVB irradiation during allogeneic hematopoietic cell transplantation is safe and decreases acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 2012;132:179–87.
18. Cotliar JA. *Atlas of Graft-versus-Host Disease*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing, 2017.
19. Jagasia M, Mukta Arora, 2 Mary E. D. Flowers, Nelson J. Chao, Philip L.

- McCarthy,5 Corey S. Cutler, *et al.* Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012, DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.
20. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Robert K. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:33–50.
21. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Mary E. D. Flowers, David G. Maloney, Brenda M. Sandmaier *et al.* Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003, DOI: 10.1182/blood-2002-08-2628.
22. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:515.e1-515.e18.
23. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Kirsten M Williams, Daniel W, Edward W, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. 2016;21:389–401.
24. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J *et al.* Hematology: Basic Principles and Practice. Elsevier Inc., 2017.
25. Justiz Vaillant A, Modi P, Mohammadi O. Graft Versus Host Disease. [Updated 2020 Dec 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>.
26. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft *Versus* Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017 Apr;37(4):1547 LP – 1555.
27. Julio E. Valdivia-Silva MM-P. Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. *Dermatol Peru.* 2014;24: 19–26.
28. Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, Van Den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology.* 2003 Apr;42(4):313–30.

29. Saliba RM, De Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri I, Hosing C, *et al.* Hyperacute GVHD: Risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007, DOI: 10.1182/blood-2006-07-034348.
30. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, R Wingard J, J Lee S, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
31. Surjana D, Robertson I, Kennedy G, James D, Weedon D. Acute cutaneous graft-versus-host disease resembling type II (atypical adult) pityriasis rubra pilaris. *Australas J Dermatol* 2015, DOI: 10.1111/ajd.12108.
32. Huang J, Pol-Rodriguez M, Silvers D, Garzon M. Acquired ichthyosis as a manifestation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Pediatr Dermatol* 2007, DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00333.x.
33. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, Fujimoto M, Yamazaki H, Sato S, *et al.* A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2007, DOI: 10.1159/000109361.
34. Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho Hyun K. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 2011, DOI: 10.1016/j.jaad.2010.07.042.
35. Ion D, Stevenson K, Woo S Bin, Vincent T Ho, Soiffer R, H Antin J, *et al.* Characterization of Oral Involvement in Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.031.
36. Fitzpatrick JE. The cutaneous histopathology of chemotherapeutic reactions. *J Cutan Pathol.* 1993;20(1):1–14.
37. Pillans PJ, Woods DJ. Drug-associated alopecia. *Int J Dermatol.* 1995;34(3):149–58.
38. Burke MC, Bernhard JD, Michelson AD. Chemotherapy-induced painful acral erythema in childhood: Burgdorf's reaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989;11(1):44–5.
39. Levine LE, Medenica MM, Lorincz AL, Soltani K, Raab B, Ma A. Distinctive

- acral erythema occurring during therapy for severe myelogenous leukemia. *Arch Dermatol.* 1985;121(1):102–4.
40. Pagliuca A, Kaczmariski R, Mufti GJ. Palmar-plantar erythema associated with combination chemotherapy. *Postgrad Med J.* 1990;66(773):242–3.
 41. Junker K, Avnstorp C, Nielsen CM, Hansen NE. A mini epidemic of varicella zoster virus reinfection at a department of hematology. *Ugeskr Laeger.* 1989;151(15):935–7.
 42. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(1):44–9.
 43. Badri T, Gandhi G. Molluscum Contagiosum. [Updated 2021 Aug 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441898/>.
 44. Al About A, Nigam P. Wart. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/>.
 45. Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Pathogenesis of Staphylococcus aureus abscesses. *Am J Pathol.* 2015/03/04. 2015 Jun;185(6):1518–27.
 46. Bretagne S, Bart-Delabesse E, Wechsler J, Kuentz M, Dhedin N, Cordonnier C. Fatal primary cutaneous aspergillosis in a bone marrow transplant recipient: nosocomial acquisition in a laminar-air flow room. *J Hosp Infect.* 1997;36(3):235–9.
 47. Erer B, Galimberti M, Lucarelli G, Giardini C, Polchi P, Baronciani D, et al. Trichosporon beigellii: a life-threatening pathogen in immunocompromised hosts. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(7):745–9.
 48. Buffill JA, Lum LG, Caya JG, Chitambar CR, Ritch PS, Anderson T, et al. Pityrosporum folliculitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1988;108:560–3.
 49. Fett DL, Gibson LE, Su WPD. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. In: *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier;

1995. p. 234–40.
50. Fitzgerald RL, McBURNEY EI, Nesbitt Jr LT. Sweet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1996;35(1):9–15.
 51. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):535–56.
 52. Shepard Z, Rios M, Solis J, Wand T, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, et al. Common Dermatologic Conditions in Returning Travelers. *Curr Trop Med Reports.* 2021;1–8.
 53. Hagiwara A, Fujimura T, Furudate S, Kambayashi Y, Kagatani S, Aiba S. Induction of CD163+ M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(1):104–6.
 54. Jatwani S, Goyal A. Vasculitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545186/>.
 55. Burnett JW, Laing JM, Aurelian L. Acute Skin Eruptions That Are Positive for Herpes Simplex Virus DNA Polymerase in Patients With Stem Cell Transplantation: A New Manifestation Within the Erythema Multiforme Reactive Dermatoses. *Arch Dermatol.* 2008 Jul;144(7):902–7.
 56. Wei J, Zhang Y, Xu H, Jin J, Zhang J. Atopic dermatitis–like presentation of graft-versus-host disease: A novel form of chronic cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):34–9.
 57. Garnica M, Oliveira da Cunha M, Portugal R, Maiolino A, Colombo AL, Nucci M. Risk Factors for Invasive Fusariosis in Patients With Acute Myeloid Leukemia and in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar;60(6):875–80.
 58. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, Pidala J, Chai X, Martin PJ, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):449–55.
 59. Rogers JE, Cumpston A, Newton M, Craig M. Onset and complications of varicella zoster reactivation in the autologous hematopoietic cell transplant population. *Transpl Infect Dis.* 2011 Oct;13(5):480–4.

60. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Apr;4(2).
61. Take N, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M. Three cases of adult-onset atopic dermatitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Vol. 67, Allergology International. Allergol Int;* 2018. p. 529–31.
62. Nguyen J, Singh N, Afifi S, Giralt S, Lacouture ME, Busam KJ, et al. Vitiligo Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Apr;20(4):e171.
63. Neffá PP, Filho JS, Ramos JF, Okay TS, Castelli JB, Rocha V, et al. Disseminated skin lesions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2018 Aug;67(4):639–41.
64. Wang CX, Anadkat MJ, Musiek AC. Dermatologic Conditions of the Early Post-Transplant Period in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vol. 20, American Journal of Clinical Dermatology. Am J Clin Dermatol;* 2019. p. 55–73.
65. Kaminska-Winciorek G, Czerw T, Kruzel T, Giebel S. Dermoscopic Follow-Up of the Skin towards Acute Graft-versus-Host-Disease in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4535717.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CIUDAD DE MÉXICO

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI



"Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo Enero 2015 a Enero 2021"

Fecha: _____

Número progresivo: _____

1. Ficha de identificación

a. Nombre:			
b. NSS:			
c. Edad:		d. Género: M (0), H (1)	

2. Indicación de TCPH:

e. Diagnóstico Pretrasplante:	<input type="checkbox"/> Leucemia Linfocítica Aguda (0) <input type="checkbox"/> Leucemia Linfocítica Crónica (1) <input type="checkbox"/> Leucemia Mieloide Aguda (2) <input type="checkbox"/> Leucemia Mieloide Crónica (3) <input type="checkbox"/> Anemia Aplásica (4) <input type="checkbox"/> Síndrome Mielodisplásico (5) <input type="checkbox"/> Otra (6)		
f. Fecha de Diagnóstico:			
g. TCPH (Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas).	<input type="checkbox"/> Alogénico relacionado compatible (0) <input type="checkbox"/> Alogénico relacionado mismatch (1) <input type="checkbox"/> Alogénico no relacionado, sangre de cordón umbilical (2)	Fecha de TCPH	
		Tiempo de seguimiento postrasplante (años)	
a. Donador:	M (0) H (1)		
b. Profilaxis EICH:	Sí (1) - <input type="checkbox"/> Metotrexato (1) - <input type="checkbox"/> Ciclosporina (2) - <input type="checkbox"/> Ácido micofenólico (3) - <input type="checkbox"/> Sirulimus (4) - <input type="checkbox"/> Tacrolimus (5) - <input type="checkbox"/> Globulina antitimocito (6) No (0)		

3. Dermatitis

c. Dermatitis pos trasplante	<p>No (0) Si (1)</p> <ul style="list-style-type: none">- () Enfermedad de injerto contra huésped aguda (1)- () Enfermedad de injerto contra huésped crónica (2)- () Reacciones adversas a medicamentos (3)- () Urticaria (4) <p>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</p> <ul style="list-style-type: none">- () Exantemas virales (5)- () Varicela zóster (6)- () Molusco contagioso (7)- () Verrugas vulgares (8)- () Micosis (9)- () Infecciones bacterianas (10) <p>TUMORES</p> <ul style="list-style-type: none">- () Carcinoma Basocelular (11)- () Carcinoma Epidermoide (12)- () Melanoma (13) <p>ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS</p> <ul style="list-style-type: none">- () Psoriasis (14)- () Vitíligo (15) <p>OTRAS</p> <ul style="list-style-type: none">- () Vasculitis (16)- () Erupciones ampollosas (17)- () Síndrome de Sweet (18)- () Eritema nodoso (19)- () Foliculitis eosinofílica (20)
------------------------------	---



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: Ciudad de México, 13 de diciembre del 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo Enero 2015 a Enero 2021", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Diagnóstico pre trasplante
- b) Fecha de trasplante
- c) Tipo de trasplante
- d) Tiempo de seguimiento de trasplante
- e) Profilaxis de trasplante
- f) Dermatitis pos trasplante

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Dermatosis en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo Enero 2015 a Enero 2021" cuyo propósito es producto comprometido de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Alicia Lemini López

Categoría contractual: Médico no Familiar

Investigador(a) Responsable





2022 *Ricardo Flores*
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA