



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
C.M.N 20 de NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LOS  
INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO  
EPIDÉRMICO EN EL CMN 20 NOV**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA  
P R E S E N T A  
DR. EDWIN IVÁN MAYA TALAMANTES**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
C.M.N 20 NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE  
POSGRADO:  
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO**

Nº DE REGISTRO: 164.2010

**MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
ASESOR**

**DR. EDWIN IVÁN MAYA TALAMANTES  
MÉDICO RESIDENTE DE DERMATOLOGÍA**

## **Agradecimientos:**

Quiero agradecer a Dios por brindarme la oportunidad de cumplir esta etapa.

A mi mamá por su apoyo incondicional, sus consejos que me han guiado y que gracias a ella soy la persona que soy el día de hoy.

A mi papá que es un ejemplo a seguir y por ser el principal formador de mi educación.

A mis hermanos y familia los cuales me han acompañado durante estos años.

A mis maestros, Dra. Hierro, Dr. Jaimes y Dra. Achell por sus enseñanzas en mi formación como dermatólogo y por ayudarme a ser mejor médico.

A mis amigos por estar allí en todo momento.

## Índice

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Definición del problema.....	10
Objetivo general y específicos.....	10
Material y métodos.....	10
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	15
Anexos.....	16
Bibliografía.....	32

**Resumen:**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) se encuentra sobreexpresado en muchos tumores sólidos, el aumento de este receptor se relaciona con estadios más avanzados y un peor pronóstico. RFCE también se encuentra en piel, principalmente en queratinocitos, así como en el epitelio folicular, glándula sebácea y sudorípara y endotelio de capilares dérmicos.

Los RFCE están involucrados en la fisiología del queratinocito y folículo piloso, por lo tanto algunos de sus efectos adversos se encuentran en piel al administrar anticuerpos inhibidores del RFCE o inhibidores de la tirosina quinasa enzima involucrada en la fisiología de RFCE.

Manifestaciones de toxicidad cutánea de los inhibidores de receptor de factor epidérmico de crecimiento son comunes. Las manifestaciones más frecuentes son: rash papulo pustular, xerosis y prurito; paroniquia con deformidad ungueal, alopecia y en algunas ocasiones tricomegalia.

La localización y frecuencia de estas reacciones cutáneas se asocian con la función de RFCE en epidermis, región periungueal y folículo piloso. Se ha dado importancia al rash papulopustular ya que esta reacción sirve como marcador de actividad de estos medicamentos.

Al momento no se encuentra una guía clínica con respecto al manejo de estos pacientes, se han utilizado múltiples medicamentos como: tetraciclinas, antibióticos tópicos, retinoides, AINEs, soluciones secantes, emolientes y antihistamínicos.

Estos efectos secundarios son muy variados por ejemplo: rash papulo pustular, paroniquia, alteraciones en pelo, xerosis, reacciones de hipersensibilidad, mucositis.

## **Introducción**

Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico son medicamentos que cada vez se usan más para tratar diversas malignidades.

Desde hace más de 20 años se utilizaron por primera vez agentes en contra del factor de crecimiento de epidérmico (RFCE), estos estudios *In vitro* demostraron que al inhibir esta vía se podía retrasar el crecimiento celular, especialmente en ciertas líneas celulares.<sup>1</sup>

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) se encuentra sobreexpresado en muchos tumores sólidos principalmente cáncer con epitelio como: cáncer de cabeza y cuello, cerebro, mama, pulmón, riñón, páncreas, colon, vejiga y próstata, el aumento de este receptor se relaciona con estadios más avanzados y un peor pronóstico.<sup>2</sup>

### **Receptor de factor de crecimiento epidérmico (RFCE)**

RFCE es una molécula involucrada y de importancia en crecimiento celular y diferenciación celular. La expresión de RFCE exagerada se asocia con alteraciones celulares que resultan en el origen de tumores.

RFCE glicoproteína transmembrana de 170 Kd que consiste en un dominio extracelular donde se une a su ligando, una porción hidrofóbica transmembrana y un dominio intracelular con receptor tirosina quinasa. RFCE es un miembro de la familia ErbB de los receptores de la tirosina quinasa, aquí se incluyen 4 tipos: RFCE (EGFR-1), ErbB-2, (HER-2), ErbB-3 y ErbB-4.

Este receptor se puede activar al ser estimulado por moléculas que presenten ligandos tipo factor de crecimiento epidérmico (FCE), por ejemplo: FCE, factor transformante de crecimiento alfa, factor de crecimiento de FCE de unión a heparina, betacelulina y epiregulina, resultando en fosforilación intracelular de la tirosina, la cual inicia una serie de procesos a través de diferentes vías; vía de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), involucrada en proliferación celular, vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K-Akt) la cual se relaciona con progresión y supervivencia del ciclo celular, así como otra

vía de señalización de división celular, movimiento, invasión y adhesión por medio de proteínas de transducción y activadoras de la transcripción (STAT).<sup>3</sup>

RFCE también se encuentra en piel, principalmente en queratinocitos capa basal y suprabasal los cuales se encuentran en estadios proliferativos, así como en el epitelio folicular, glándula sebácea y sudorípara y endotelio de capilares dérmicos. Los RFCE están involucrados en la fisiología del queratinocito y folículo piloso. RFCE es de importancia en el desarrollo de epidermis particularmente en el desarrollo del queratinocito para formar epitelio estratificado, una de sus funciones es apoptosis de los queratinocitos con elaboración de la capa cornea. Inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico en queratinocitos (IRCE) detienen síntesis de DNA y progresión de ciclo celular de G1 a S, el mayor efecto de apoptosis se ve entre el día 4 y 12 corresponde con el inicio de lesiones dermatológicas<sup>4</sup>, esto apoya de que IRCE afectan directamente a los queratinocitos causando toxicidades en piel. Los IFCE presentan efecto inflamatorio al estimular en el epitelio de la piel quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL10, CCL18, XCL1, CXCL9 y CCL3) y citocinas (IL-7, IL-6), esto provoca la activación y reclutamiento de neutrofilos, monocitos y linfocitos contribuyendo al desarrollo de lesiones en piel.

Otro efecto de la estimulación del RFCE es la pérdida de uniones intercelulares y aumenta de migración, con este se aumenta la probabilidad de metástasis de los tumores. Al inhibir al FCE se disminuye la capacidad de invasión de los tumores por decremento de la expresión de proteínas del citoesqueleto como: vinculina y actina  $\alpha$ 1.

### **Inhibidoras del receptor de factor de crecimiento epidérmico (RFCE)**

Medicamentos que inhiben RFCE son de 2 tipos: anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa de bajo peso molecular, los cuales realizan su actividad al unirse a ligandos extracelulares o bloquear los dominios citoplasmáticos de fosforilación, respectivamente. Esto resulta en cese del crecimiento y apoptosis celular de aquellos dependientes de RFCE para su sobrevivencia, al inhibir vías como la MAPK, PI3K-Akt, vía de la proteína quinasa C, Janus quinasa (Jak) y otras vías dependientes de RFCE.<sup>5</sup>

Existen varios IRFCE, dentro de estos los de mayor se encuentran: erlotinib, cetuximab, pantimumab, gefitinib.

Erlotinib es un inhibidor de tirosina quinasa, aprobado en EU y Europa para uso como monoterapia en cáncer pulmonar de células no pequeña posterior al uso de quimioterapia de primera línea a dosis de 150 mg al día, también está indicado en cáncer pancreático (100 mg/ día) que no es candidato a tratamiento quirúrgico metástasis de de este en combinación con gemcitabina.

Cetuximab anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 mAb aprobado para uso de cáncer colon - rectal metastasico que exprese RFCEP, también en cáncer colorectal en aquellos que no pueden recibir tratamiento con irinotecan o en combinación con este. Otro uso es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con invasión regional o localizada en conjunto con radioterapia, con metástasis o lesión recurrente sin respuesta a quimioterapia previa en base a platino. Se usa en dosis de 400 mg/ m<sup>2</sup> IV inicial y 250 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal.

Panitumumab es anticuerpo monoclonal humano del tipo IgG2 mAb, con uso para cáncer colorectal con expresión de RFCE, metástasis colorectal y progresión de enfermedad que se encuentra en tratamiento con quimioterapia con fluoropirimidina, oxiplatino e irinotecan o al terminarla. La dosis indicada es de 6 mg/Kg IV cada 14 días.

Gefitinib con mecanismo de acción de inhibición de RFCE a través de tirosina quinasa, indicada como monoterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas con enfermedad local avanzada o metástasis, después de fallar a quimioterapia con platino y docetaxel, dosis recomendada es de 250 mg cada 24 hrs. <sup>6</sup>

### **Efectos adversos del tratamiento con inhibidores RFCE**

Manifestaciones de toxicidad cutánea de los inhibidores de receptor de factor epidérmico de crecimiento son comunes, afectan del 45 al 100% de los pacientes; las manifestaciones más frecuentes son: rash papulo pustular, xerosis y prurito; paroniquia con deformidad ungueal, alopecia y en algunas ocasiones tricomegalia. <sup>7</sup> La localización

y frecuencia de estas reacciones cutáneas se asocian con la función de RFCE en epidermis, región periungueal y folículo piloso. Se ha dado importancia al rash papulopustular ya que esta reacción sirve como marcador de actividad de estos medicamentos, a mayor extensión del rash mayor respuesta tumoral y que los efectos cutáneos son dosis dependiente.<sup>8</sup>

### **Rash papulopustular**

Es la toxicidad cutánea más frecuente, también se le conoce como macula y pápulas eritematosas, lesión acneiforme, pápulas y pústulas foliculares inflamatorias. Esta lesión afecta de zonas seboreicas, incluyendo cara, de esta con localización en surco nasolabial, frente y mentón, también región retroauricular, hombros, cara anterior y posterior de tórax, así como, extremidades, piel cabelluda, nalga y pubis pero en menor frecuencia; la morfología de estas lesiones asemejan acné sin encontrar comedones abiertos ni cerrados, encontrando pápulas y pústulas sobre una base eritematosa. Los pacientes pueden referir prurito de leve a moderada intensidad en esta dermatosis.<sup>9</sup> Se ha reportado que esta dermatosis se puede presentar desde una semana de tratamiento hasta tres semanas posterior al inicio del tratamiento, presenta resolución al suspender el medicamento dentro de 4 semanas.<sup>10</sup>

### **Fisiopatología del rash papulopustular**

Se desconoce el mecanismo exacto pero se sabe que el receptor de crecimiento se expresa en queratinocitos, folículo piloso y glándula sebácea, la activación de este receptor contribuye a proliferación, migración del queratinocito y carcinogénesis, al inhibirlo lleva a disminución en el grosor de epidermis con desorganización e inflamación de los folículos en zonas seboreicas; esta disminución en proliferación de los queratinocitos se demostró con menor expresión de marcador de proliferación celular KI 67 y aumento en la expresión de CDKI p 27 marcador de crecimiento negativo, y disminución de la actividad de CDK2 resultando en detención del ciclo celular en G1<sup>11</sup>; también presentan efecto inmunológico al presentarse un proceso inflamatorio que se traduce como foliculitis; esto se aumenta ya que los IFCE causan quimiotaxis de leucocitos al desbloquear el efecto de quimiocinas e interleucinas proinflamatorias.<sup>12</sup>

## **Histopatología de rash papulopustular**

Estrato corneo delgado y compacto, focos de hiperqueratosis de forma ocasional, hipogranulosis, tapones córneos, acompañado de foliculitis y perifoliculitis neutrofílica, en etapas tempranas se observa infiltrado de linfocitos T posteriormente se encuentra hiperqueratosis y dilatación folicular principalmente a nivel del infundíbulo con infiltrado de neutrófilos. En ocasiones existe acantolisis intraepidérmica pero aun no se conoce la importancia de esto.

Se puede decir que encontramos 2 patrones, el primero un infiltrado moderado superficial en dermis alrededor de folículos pilosos hiperqueratósicos y el segundo patrón consiste en foliculitis neutrofílica supurativa.

Sin cambios en capilares, glándulas eccrinae o sebáceas; tampoco se ha encontrado datos de infección.<sup>13</sup>

## **Xerosis**

Al recibir tratamiento con IRFCE los pacientes desarrollan en el transcurso de a semanas piel seca que puede llegar a manifestarse como eccema xerótico; área corporal más afectada son extremidades, presentándose como escama blanca de pequeña a medianas laminas o en dedos como fisuras, acompañándose prurito y en ocasiones de infecciones bacterianas secundarias. Además se puede encontrar sequedad de mucosas, como oral, nasal y vaginal.<sup>14</sup>

## **Fisiopatología de xerosis**

Es atribuible a la alteración en diferenciación de queratinocitos conlleva a un estrato corneo defectuoso la cual altera la función de la glándula sebácea, esto conlleva a la pérdida de la piel de retener agua. Esta alteración en la diferenciación del queratinocito también retarda la llegada del corneocito al estrato corneo, es por eso que este efecto se presenta de forma más tardía.<sup>15</sup>

## **Trastornos de pelo**

Estas alteraciones regularmente se pueden ver después de varios meses de tratamiento, pelo corporal y piel cabelluda se encuentra más delgada y rizada, también se puede encontrar tricomegalia del pelo pestañas, así como alopecia.

## **Fisiopatología del trastorno del pelo**

El factor de crecimiento epidérmico también se expresa en queratinocitos de la vaina externa del pelo y está involucrado en el inicio del crecimiento del pelo; con IFCE se inhibe el paso del pelo fase anágena a fase telógena resultando en alopecia. Alteración en ciclo del pelo y la desorganización del folículo explica pelo ralo, delgado, rizado y retraso en crecimiento pero algunas localizaciones se encuentra en efecto contrario (tricomegalia) como en pestañas, aun no se puede explicar este efecto paradójico.<sup>14</sup>

## **Cambios ungueales**

Es una complicación tardía del tratamiento, el paciente presenta paroniquia, clínicamente se expresa con inflamación periungueal y lamina ungueal, el más afectado es el primer artejo, lesión muy dolorosa, también se puede sobre agregar infección por *Estafilococo aureus*.<sup>14</sup>

Probablemente esto es secundario a la penetración y retención de fragmento del lecho ungueal o descamación, resultando en una reacción de cuerpo extraño ya que esta lesión no es infecciosa

## **Hiperpigmentación y telangiectasia**

Estas reacciones se encuentran posterior al proceso inflamatorio secundario a rash papulopustular, mas exposición solar; telangiectasia se observa porque se encuentra adelgazada la epidermis con vasos dilatados ya el efecto directo de IFCE es en células endoteliales<sup>2,14</sup>

## **Otras reacciones**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, mucositis, estomatitis, estos efectos secundarios son muy poco frecuentes con IFCE aproximadamente en 2% de los casos.<sup>15</sup>

## **Tratamiento**

No existe tratamiento específico para las reacciones causadas por IFCE, no se suspende el tratamiento con IFCE en casos de leve a moderado se sugiere continuar con el tratamiento. Si se indica manejo médico se recomiendan: secantes, antisépticos, antibióticos tópicos y sistémicos, retinoide tópico.

Se han reportado los siguientes tratamientos para reacciones adversas de IFCE:

### **Rash papulopustular:**

Tetraciclinas vía oral, tratamiento tópicos a base de eritromicina, clindamicina, minociclina, tretinoína 0.025%, 0.05% y 0.1% crema, tazarotone 0.05% y 0.1%, peróxido de benzoilo, esteroide tópico, pimecrolimus y tacrolimus.

### **Paroniquia:**

Antisépticos tópicos, esteroides tópicos de alta potencia, tetraciclinas sistémicas.

### **Xerosis:**

Emolientes a base de urea, petrolato y parafina, ciacrinolato líquido, evitar exposición excesiva agua y jabón.

### **Prurito:**

Antihistamínicos.

**Planteamiento del problema:**

¿Cuál es la frecuencia y de las lesiones dermatológicas atribuibles al tratamiento oncológico con inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico en el centro médico nacional 20 noviembre?

**Objetivo general:**

Identificar dermatosis atribuibles al tratamiento con inhibidores del RFCE.

**Objetivo específicos:**

Determinar la frecuencia de dermatosis secundarias a tratamiento con inhibidores de los RFCE.

Determinar la dermatosis más frecuente secundaria a tratamiento oncológico con inhibidores del RCFE.

Determinar la neoplasia con mayor número de dermatosis atribuibles a inhibidores de RFCE.

**Material y métodos:**

Se incluyeron pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de RFCE y algún efecto adverso en piel en el Centro Médico Nacional 20 Noviembre que fueron captados en el periodo comprendido de Marzo 2010 a Agosto 2010.

No requiere grupo control ya que es un estudio descriptivo.

**Criterio de inclusión:**

Pacientes derechohabientes de ISSSTE, hombres y mujeres de cualquier edad en tratamiento con inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico y que presenten lesiones dermatológicas durante el tratamiento.

**Criterio de exclusión**

Pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de RFCE y además otro medicamento que cause dermatosis.

**Criterio de eliminación**

Demostración por evolución o estudios de dermatosis secundaria a otro medicamento.

Si el paciente cumplía los criterios de inclusión se le realizaba exploración física e interrogatorio dirigido acerca de su edad, sexo, diagnóstico oncológico, tiempo de evolución con neoplasia, tratamiento con inhibidor RFCE, tiempo de tratamiento con inhibidores de RFCE, dosis de inhibidor de RFCE, tiempo de tratamiento con inhibidor RFCE e inicio de dermatosis, tiempo de evolución de dermatosis, grado de severidad de dermatosis, la cual se basó en el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0 (NCI CTCAE v3.0), y diagnóstico dermatológico.

La información se almacena en hojas de recolección de datos.

## **Resultados:**

Durante el periodo de observación se estudiaron 21 pacientes con lesiones dermatológicas atribuibles al tratamiento oncológico con inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Del total de los pacientes, el 38% fueron mujeres y el 62% hombres, como se muestra en la **Gráfica 1**.

La media de edad de los pacientes fue de 54.14 años, con un rango de 14 a 83 y una desviación estándar (DE) de 20.296. (**Tabla 1**)

Al analizar la distribución de edad por sexo se encontró que las mujeres presentaron una media de 55 años, desviación estándar de 20 años con un rango de 31 a 83 años, mientras que los hombres presentaron un media de 54 años con una desviación estándar de 20 años y rango de 14 a 76 años. (**Gráfica 2**)

El tiempo de evolución de los pacientes con neoplasia fue, en promedio de 12.1 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 48 meses. (**Tabla 2**)

Con los datos del estudio se identificó que la neoplasias más frecuentes fueron el adenocarcinoma rectal y el adenocarcinoma pulmonar, con 38.1% y 33.3% respectivamente. (**Tabla 3 y Grafica 3**)

.

En el 71.4% de los casos de neoplasia, el tratamiento con inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (RFCE) usado fue Cetuximab, seguido por Erlotinib y Gefitinib, como se muestra a continuación. (**Tabla y grafica 4**)

El tiempo promedio de tratamiento con inhibidores RFCE fue de 10.98 semanas, con un rango de duración de 2 a 63 semanas y una desviación estándar (DE) de 14.45. (**Tabla 5**)

El 63% de los pacientes con neoplasia presentaron rash papulopustular, que fue la dermatosis más común secundaria al tratamiento con RFCE en el estudio. Seguida de xerosis con 22.2%. Tanto la paroniquia y alteraciones de pelo se encontraron en un 7.4%. (Cabe señalar que el 33.3% de los pacientes contaban con dos tipos de dermatosis). (**Grafica 5**)

Por grado de severidad el los pacientes con rash papulopustular presentaron el 70,6% lesiones grado 2 y el 29.4% grado 3. (**Tabla 6**) (**Fotos 1-9**). Se realizó biopsia de este tipo de dermatosis encontrando: epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica y acantosis irregular en dermis superficial y media se observó infiltrado inflamatorio moderado de predominio perianexial a expensas de polimorfonucleares. (**Fotos 10-13**)

En la **Tabla 7**, Se presentan los resultados de las dermatosis por diagnóstico oncológico, de los cuales, los pacientes con Adenocarcinoma rectal presentaron el 72.7% rash papulopustular y para el adenocarcinoma pulmonar el rash se presentó en el 44.4% de ellos. Para el carcinoma epidermoide de amígdala la xerosis se presentó en el 50% de los casos, al igual que el 66.7% de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe.

## **Discusión:**

En este estudio descriptivo se encontró que las dermatosis atribuibles a inhibidores RFCE concuerda con otros estudios; en esta muestra resulto cetuximab el medicamento con mayor número de efectos adversos cutáneos con 71.4 %, erlotinib 19% y gefitinib 9%, esto podría explicarse al ser tratamiento con mayor uso ya que los pacientes incluidos tenían diagnósticos, como: adenocarcinoma rectal (38.1%) y adenocarcinoma (33.3) de pulmón, patologías en donde está indicado cetuximab.

El rash papulopustular fue dermatosis más frecuente secundaria a inhibidores de RFCE con un 63%, otros estudios comentan que se presenta del 60 al 80%.<sup>16</sup>, incluso se ha reportado en el 100% de los pacientes.<sup>17</sup>

Un estudio en particular en cual se trataron 20 pacientes con inhibidores RFCE se encontró que el 67% de estos pacientes presento rash papulopustular en tratamiento con cetuximab y 55% con gefitinib, los que recibieron cetuximab presentaron lesiones más severas.<sup>18</sup>

La segunda dermatosis encontrada fue xerosis con 22.2% (**Fotos 14,15**), resultados previos lo han reportado del 4 al 35%<sup>19</sup>, estas lesiones regularmente se después de varias semanas de tratamiento lo que corresponde con el mecanismo patogénico, nuestros pacientes presentaron esta dermatosis de forma tardía hasta las 4 semanas de estar en tratamiento.

Paroniquia (**Fotos 16,17**) y alteración del pelo (**Fotos 18,19**) con frecuencia de 7.4% para las dos dermatosis, estas efectos son menos frecuentes que rash papulopustular y xerosis; en la literatura la frecuencia de paroniquia varia del 6 al 12%<sup>20</sup>, con respecto alteraciones en el pelo es del 5%.<sup>21</sup>

El grado de severidad de las diferentes dermatosis fue para: rash papulopustular de 70.6% para grado 2 y 29.4% para grado 3; paroniquia grado 2 en 66.7% y grado 3 en 33.3%; xerosis grado 2 en 100% de los casos; se ha descrito con respecto al rash

papulopustular grados de severidad 1 y 2 hasta en 60%<sup>22</sup>, grados 3 y 4 del 5 al 20%,<sup>23</sup> esto es de importancia ya que se relaciona mayor grado de severidad con mayor sobrevida de los pacientes.<sup>24</sup>

### **Conclusión:**

La dermatosis más frecuente en la población estudiada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es el rash papulopustular secundario al tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, también se encontró xerosis como segunda dermatosis en frecuencia, paroniquia y alteraciones de pelo como: hipertrichosis en cara y tricomelia de pestañas con menor frecuencia.

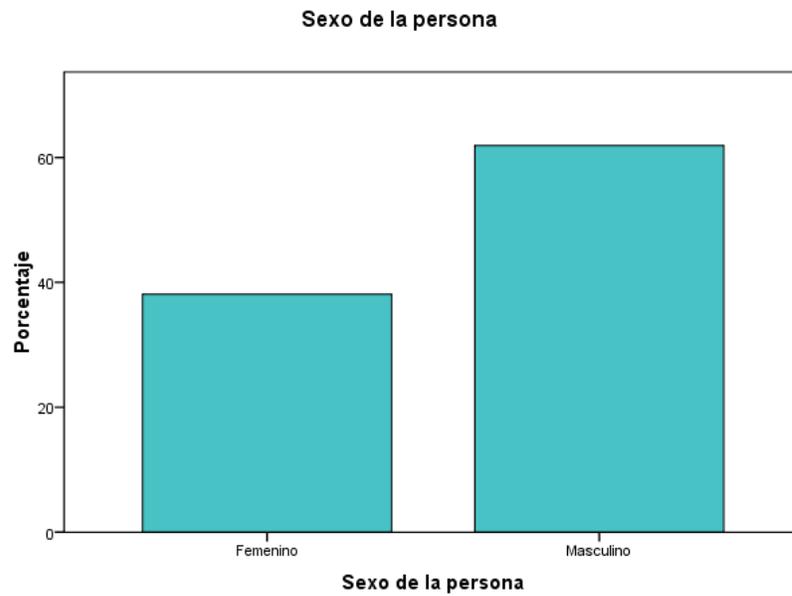
Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma rectal presentaron rash papulopustular en el 72.7% y diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar el rash papulopustular en 44.4% de estos pacientes, otro diagnósticos como el carcinoma epidermoide de amígdala se presentó xerosis en la mitad de estos, esta dermatosis en 66.7% de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe.

Es de gran importancia para los dermatólogos identificar dermatosis secundarias a inhibidores de factor de crecimiento epidérmico, con el propósito de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

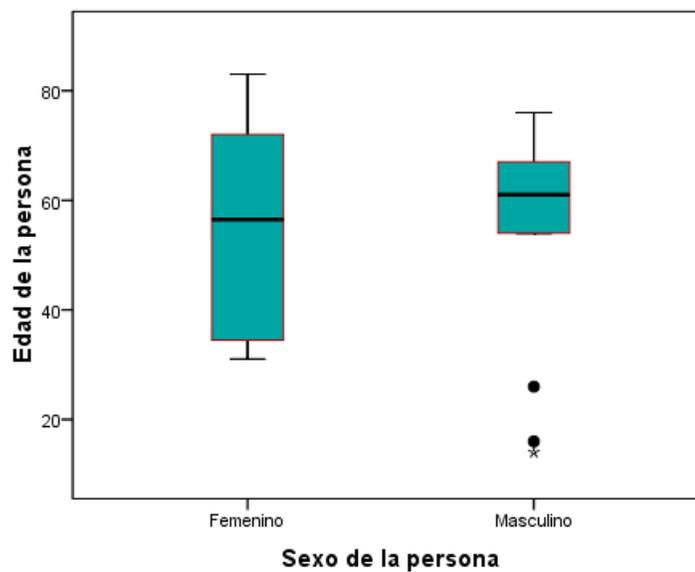
## Anexos

### Graficas

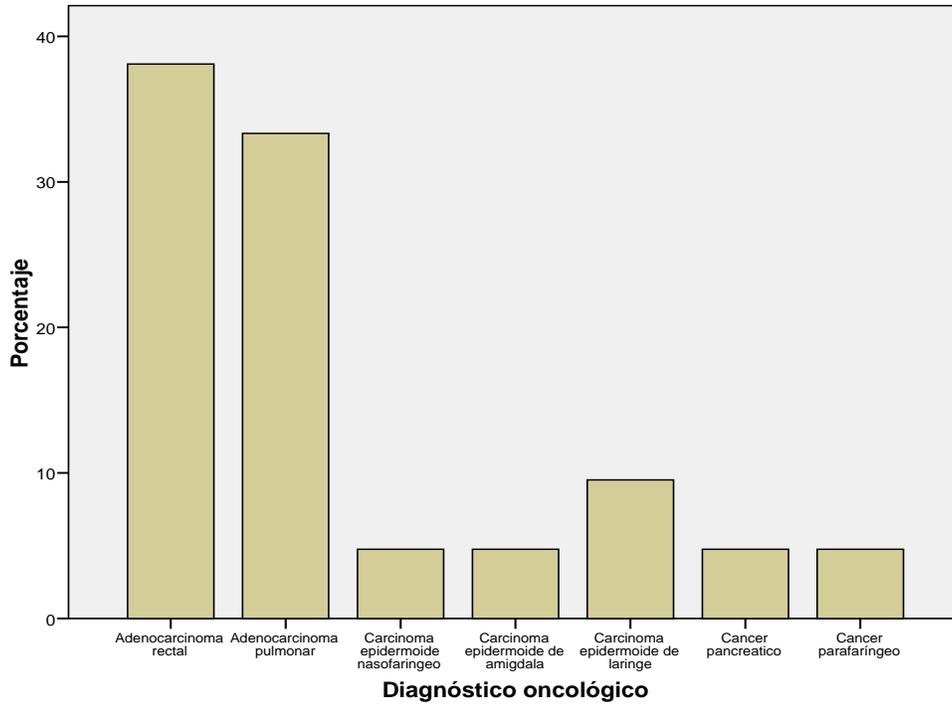
**Gráfica 1: Distribución por sexo de pacientes con lesiones dermatológicas atribuibles al tratamiento con RFCE**



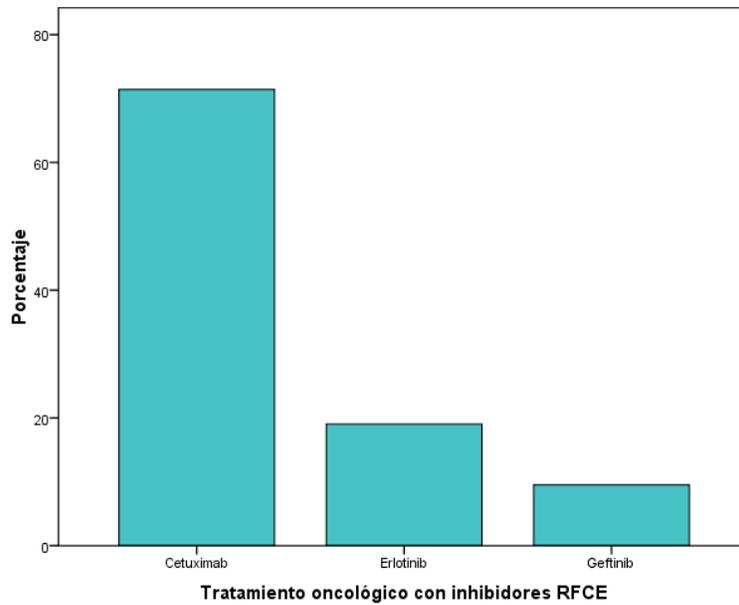
**Gráfica 2: Distribución de edad por sexo**



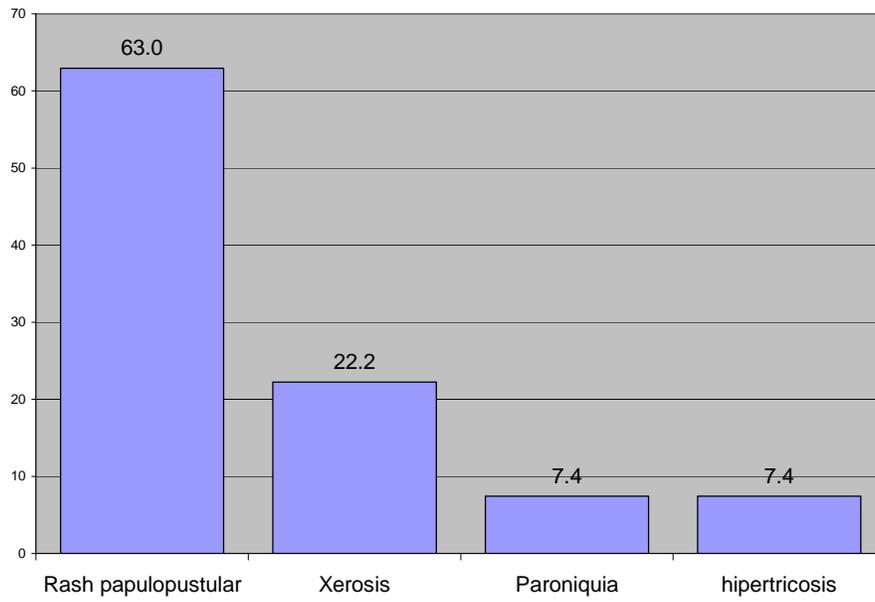
**Gráfica 3: Distribución porcentual de las neoplasias**



**Gráfico 4: Tratamiento oncológico con inhibidores de RFCE**



**Gráfica 5. Distribución porcentual de Dermatitis secundaria al tratamiento con RFCE**



## Tablas

**Tabla 1: Media, Rango y DE de la edad de pacientes con lesiones dermatológicas atribuibles al tratamiento con RFCE.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	21	14	83	54,14	20,296

**Tabla 2: Tiempo de evolución de la neoplasia en pacientes con lesiones dermatológicas atribuibles al tratamiento con RFCE.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Tiempo de evolución de la neoplasia en meses	21	1	48	12,10	11,627

**Tabla 3. Diagnóstico oncológico en pacientes con Dermatitis**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulativo
Adenocarcinoma rectal	8	38,1	38,1
Adenocarcinoma pulmonar	7	33,3	71,4
Carcinoma epidermoide nasofaríngeo	1	4,8	76,2
Carcinoma epidermoide de amígdala	1	4,8	81,0
Carcinoma epidermoide de laringe	2	9,5	90,5
Cáncer pancreático	1	4,8	95,2
Cáncer parafaríngeo	1	4,8	100,0
Total	21	100,0	

**Tabla 4. Tratamiento oncológico con inhibidores RFCE**

	Frecuencia	%	Porcentaje Acumulativo
Cetuximab	15	71,4	71,4
Erlotinib	4	19,0	90,5
Gefitinib	2	9,5	100,0
Total	21	100,0	

Tabla 5. Tiempo de tratamiento con inhibidores RFCE (semanas)

N	21
Media	10,976
DE	14,4521
Mínimo	2,0
Máximo	63,0

Tabla 6. Grado de severidad por diagnóstico dermatológico

		Grado severidad			
		2		3	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Diagnostico dermatológico	Rash papulopustular	12	70.6%	5	29.4%
	Paroniquia	2	66.7%	1	33.3%
	Xerosis	6	100.0%	0	.0%
	Hipertrichosis	0	.0%	0	.0%

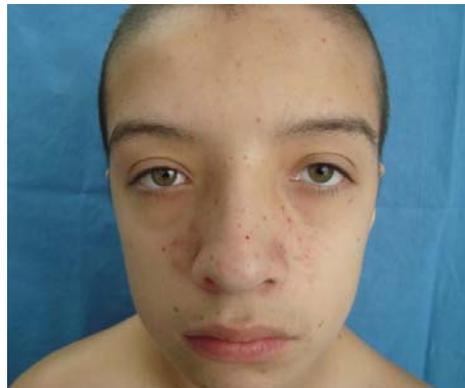
**Tabla 7. Frecuencia de dermatosis por diagnóstico oncológico.**

Diagnóstico oncológico	Diagnóstico dermatológico											
	Rash papulopustular			Paroniquia			Xerosis			Hipertrichosis		
	Frecuencia	% columna	% Fila	Frecuencia	% columna	% Fila	Frecuencia	% columna	% Fila	Frecuencia	% columna	% Fila
Adenocarcinoma rectal	8	47.1%	72.7%	1	33.3%	9.1%	2	33.3%	18.2%	0	0.0%	0.0%
Adenocarcinoma pulmonar	4	23.5%	44.4%	2	66.7%	22.2%	1	16.7%	11.1%	2	100.0%	22.2%
Carcinoma epidermoide nasofaríngeo	1	5.9%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
Carcinoma epidermoide de amígdala	1	5.9%	50.0%	0	0.0%	0.0%	1	16.7%	50.0%	0	0.0%	0.0%
Carcinoma epidermoide de laringe	1	5.9%	33.3%	0	0.0%	0.0%	2	33.3%	66.7%	0	0.0%	0.0%
Cancer pancreático	1	5.9%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
Cancer parafaríngeo	1	5.9%	100.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%

**Fotos**



**Foto1: Rash papulopustular**



**Foto2: Rash papulopustular**



**Foto 3: Rash papulopustular**



**Foto 4: Rash papulopustular**



**Foto 5: Rash papulopustular**



**Foto 6: Rash papulopustular**



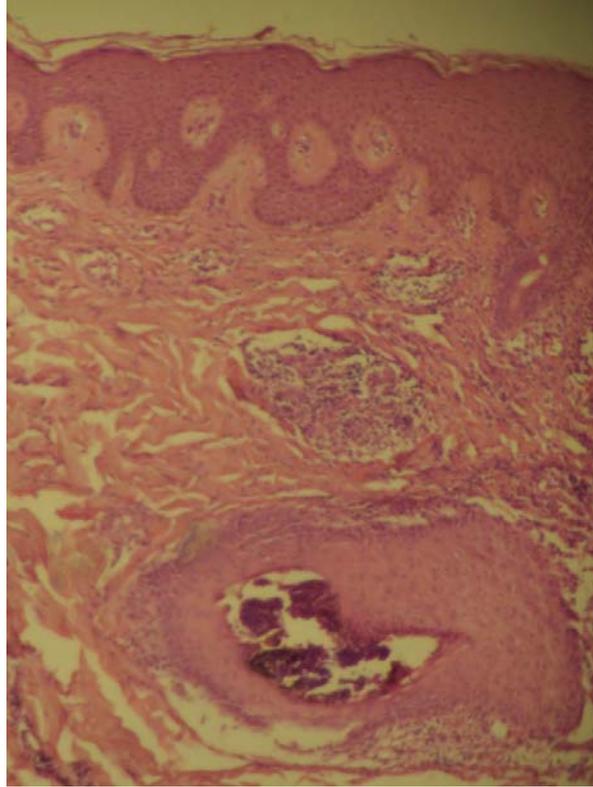
**Foto 7: Rash papulopustular**



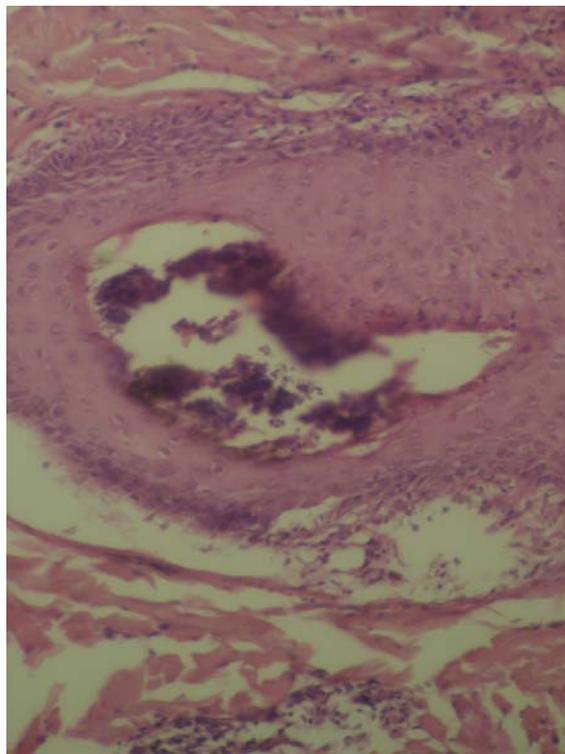
**Foto 8: Rash papulopustular**



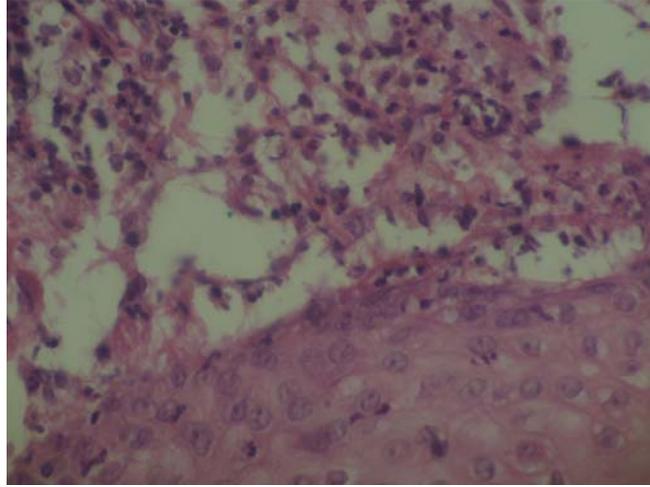
**Foto 9: Rash papulopustular**



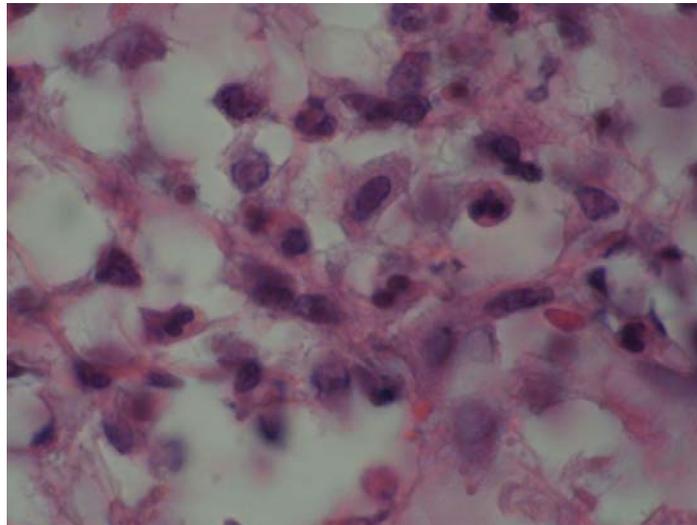
**Foto 10: Histopatología de rash papulopustular**



**Foto 11: Histopatología de rash papulopustular**



**Foto 12: Histopatología de rash papulopustular**



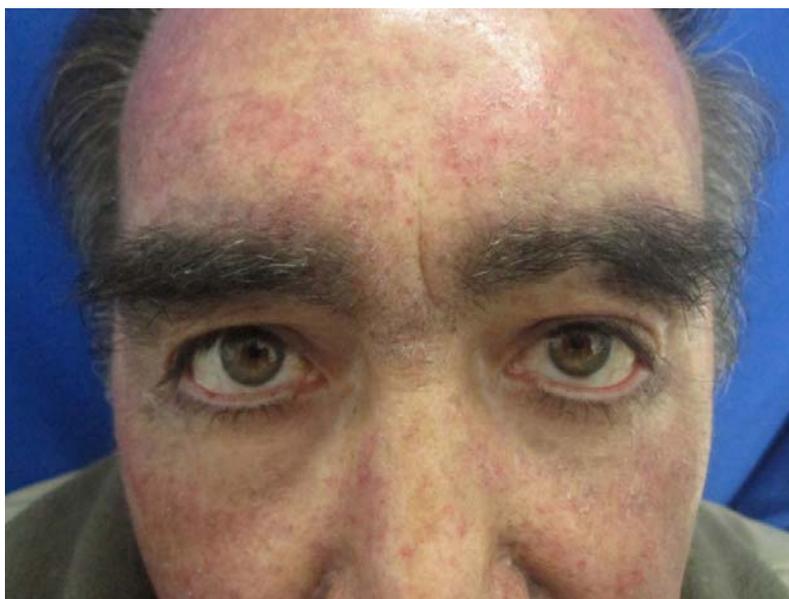
**Foto13: Histopatología de rash papulopustular**



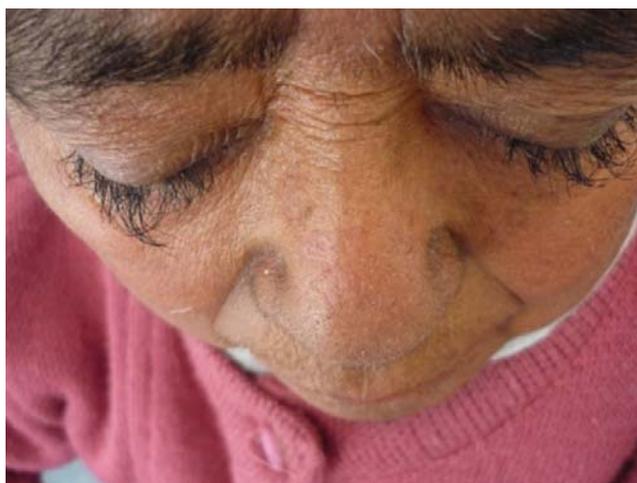
**Foto14: Xerosis**



**Foto15: Xerosis**



**Foto 16: Hipertricosis / rash papulopsutular en remisión**



**Foto 17: Tricomegalia**



**Foto18: Paroniquia**



**Foto 19: Paroniquia**

## Bibliografía

- 1- Bates S; Tito Fojo T. **Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Moving Target?** *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 7203-7205
- 2- Galimont-Collen A. et al. **Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors** *European journal of cancer* 2007;43: 845–851
- 3- J. Marshall. **Clinical Implications of the Mechanism of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors.** *Cancer* 2006;107:1207–18
- 4- Rodeck, U. et al. **EGF-R-dependent regulation of keratinocyte survival.** *J Cell Sci* 1997; **110**, 113–121
- 5- Lacouture M. **Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors** *Nature Rev. Cancer* 2006;6: 803-812
- 6- T. Lynch . et al. **Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor–Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management.** *The Oncologist* 2007;12:610–621
- 7 - Agero et al. **Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors.** *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-70
- 8- Perez-Soler R. **Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome?** *Oncology* 2003;17:23-8.
- 9- J. C. Hu. et al. **Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management.** *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-26
- 10- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. **Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies.** *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
- 11- Albanell, J. et al. **Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition.** *J. Clin. Oncol.* 200; 20: 110–124

- 12- Mascia F, et al. **Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation.** *Am J Pathol* 2003; 163: 303–3122
- 13- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R et al. **Cutaneous side-effects in patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225.** *Br J Dermatol* 2001; 144: 1169–1176.
- 14- S. Segal. Van Cutsem. **Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors.** *Annals of Oncology.* 2005; 16: 1425–1433
- 15- Park J, Park BB, Kim JY, Lee SH, Lee SI, Kim HY, et al. **Gefitinib(ZD1839) monotherapy as a salvage regimen for previously treated advanced non-small cell lung cancer.** *Clin Cancer Res* 2004;10:4383-8.
- 16- Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al. **Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types.** *J Clin Oncol* 2002;20:4292-302
- 17- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC, et al. **Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225.** *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
- 18- Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. **Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours.** *Br J Dermatol* 2004;151:238-41.
- 19- Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. **Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2004;22:3238-47
- 20- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. **Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor.** *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8
- 21- Robert, C. et al. **Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies.** *Lancet Oncol.* 2005; 6, 491–500
- 22- Schwartz G, Dutcher JP, Vogelzang NJ, Gollob J, Thompson J, Bukowski RM, et al. **Phase 2 clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer .** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:24
- 23- Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. **Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck.** *J Clin Oncol* 2004;22:77-85

24- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. **Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor.** *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.