



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS.”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MIREILLE BONNAFOUX ALCARAZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

CO-ASESOR:

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ

AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

R-2015-3601-1



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2016



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.



Dra. Diana Graciela Ménez Díaz

Jefe del Departamento de Educación en Salud

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Aarón Vázquez Hernández

Asesor de Tesis

Médico adscrito al servicio de dermatología y micología médica

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 19/01/2015

DR. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA NO RESECABLE EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASAS.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2015-3601-1 |

ATENJAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Solicitud de Enmienda

FECHA: Miércoles, 22 de abril de 2015

Estimado Carlos Fredy Cuevas García

Presidente Comité Local de Investigación y Ética en Investigación No. 3601

PRESENTE

Por medio del presente solicito de la manera más atenta, se sirva realizar la enmienda el protocolo de investigación con título: "INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA NO RESECABLE EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS." que se registró a través del SIRELCIS ante éste Comité Local de Investigación y Ética en Investigación Salud.

En los puntos que a continuación se exponen:

| Cambio de título | | |
|---|--|--|
| Título actual | Título propuesto | Justificación |
| INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA NO RESECABLE EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS. | INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS. | Se abren los criterios de inclusión a todos los pacienre que reciben tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa para ampliar el tamaño de muestra. |
| Cambio de coautores | | |
| Coautores actuales | Coautores propuestos | Justificación |
| | • DELGADO LOPEZ NANCY | Asesoría en enfermedades hematológicas en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa |

Atentamente

Dr(a). AARON VAZQUEZ HERNANDEZ

Investigador Responsable del Protocolo

| | |
|---|---|
| 1.- Datos del alumno | 1.- Datos del alumno |
| Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta | Bonnafoux Alcaraz Mireille 6441460144 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica |
| 2.- Datos del asesor | 2.- Datos del asesor |
| Apellido paterno: Apellido materno: Nombres | Vázquez Hernández Aarón |
| 3.- Datos del co-asesor | 3.- Datos del co-asesor |
| Apellido paterno: Apellido materno: Nombres: | Delgado López Nancy |
| 4.- Datos de la tesis | 4.- Datos de la tesis |
| Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO | Incidencia de reacciones adversas en piel en pacientes con tratamiento con inhibidores de tirosina cinasas. 66 2016 R-2015-3601-1 |

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor y maestro, Dr. Aarón Vázquez Hernández, por sus enseñanzas pero sobre todo por el esfuerzo que puso en este trabajo. Gracias por esta tesis.

A mis padres sin ellos llegar a este punto no hubiera sido posible. Les estaré eternamente agradecida por hacerme sentir siempre el respaldo de mi familia, apoyarme en cada paso y cada etapa. Este logro también es suyo. Los quiero y son mi ejemplo a seguir.

A mis hermanas, Madeleine y Bernardette y a mi cuñado Gabriel que estuvieron para mí con su mejor sonrisa, con su apoyo incondicional, haciéndome sentir siempre lo orgullosos que están de mí.

A Sergio, Marlen y Rebeca, agradecida con Dios por haber puesto a estas tres personas en mi camino, mejores compañeros no pude tener, estos 3 años no hubieran sido los mismos sin ustedes. Gracias por las risas, los llantos, las comidas, los paseos, los estudios, son momentos que guardaré para siempre. Se convirtieron en mi familia y sé que esta amistad que durará para siempre.

A mis Maestros: A la Dra. Dra. Adriana E. Anides Fonseca, Dr. Alfredo Arévalo López, Dra. Liliana Serrano Jaén, Dr. Roberto Blancas Espinosa y el Dr. Luis J. Méndez Tovar, me llevo conmigo cada una de sus enseñanzas y seguirán formando parte de mi actuar médico.

ABREVIATURAS

| | |
|-------|---|
| RAM | Reacción adversa por medicamentos |
| RCAM | Reacciones cutáneas adversas por medicamentos |
| ITC | Inhibidores de tirosina cinasa |
| LMC | Leucemia mieloide crónica |
| SCF | Factor de células madre |
| VEB | Virus de Epstein Barr |
| HPC | Hepatocarcinoma |
| PDGFR | Factor de crecimiento derivado de plaquetas. |
| GIST | Tumor del estroma gastrointestinal. |
| HVC | Hepatitis por virus C |
| ERC | Enfermedad renal crónica |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. |
| SH | Síndrome hipereosinofílico |

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| I. RESUMEN..... | 9 |
| II. ANTECEDENTES..... | 10 |
| Aspectos generales de las reacciones adversas por medicamentos..... | 10 |
| Inhibidores de tirosina cinasas..... | 12 |
| Imatinib..... | 13 |
| Dasatinib, Nilotinib..... | 19 |
| Sorafenib..... | 21 |
| Sunitinib..... | 24 |
| III. JUSTIFICACIÓN..... | 28 |
| IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 29 |
| V. HIPOSTESIS..... | 29 |
| VI. OBJETIVO..... | 29 |
| VII. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 30 |
| VIII. RECURSOS..... | 33 |
| IX. RESULTADOS..... | 34 |
| X. DISCUSIÓN..... | 40 |
| XI. CONCLUSIONES..... | 45 |
| XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 46 |
| XIII. ANEXOS..... | 54 |

I.

“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS.”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Tras la incorporación de los inhibidores de tirosina cinasa en el arsenal terapéutico, se han detectado efectos adversos, no conocidos previamente, que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento. La severidad de las reacciones cutáneas es variable y la presencia de algunas de ellas se ha correlacionado con la eficacia y respuesta tumoral al tratamiento, por lo que resulta extremadamente importante reconocer y manejar este tipo de reacciones con la finalidad de evitar la suspensión de los mismos. Y por otra parte identificar aquellas reacciones adversas severas que puedan comprometer la vida del paciente

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de reacciones adversas en piel en pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio clínico tipo transversal. Se incluyeron a los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa que acudieron a la consulta al servicio de hematología del HE CMN SIGLO XXI y servicio oncología del hospital de oncología de CMN Siglo XXI con tratamiento con inhibidores de tirosina cinasas se realizó interrogatorio y exploración física. Posteriormente se citó para una segunda consulta al mes y una tercera consulta a los 3 meses o antes en caso de presentar algún problema médico en piel.

RESULTADOS: Se incluyeron 49 pacientes en el estudio, con edad promedio de 49.45 años y predominio del género femenino (55.1%). De los 49 pacientes estudiados, 38 (77.5%) presentaron reacciones adversas en piel y sólo el 22.4% no las presentó. La frecuencia de RCAM fue del 71 al 88% en pacientes que recibieron tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib, y en todos los pacientes que recibieron tratamiento con sunitib y sorafenib. Las RCAM más frecuentes en los pacientes con tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib fueron edema periorbitario (51, 28 y 28.5%), queratosis pilar (20, 28 y 11%), prurito (19, 14 y 22%%), y discromías (10, 11 y 28%). Con sorafenib, se observó un caso de psoriasis, un caso con eritrodisestesia y un paciente con eccema en áreas fotoexpuestas.

CONCLUSIONES: Los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa presentaron reacciones cutáneas adversas en el 77.5%, de severidad leve a moderada y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

II. ANTECEDENTES

2.1 Reacciones adversas a medicamentos

La reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como aquella que modifica desfavorablemente el curso clínico del síntoma o de la enfermedad tratada o causa incomodidad o agravamiento general del paciente, y que aparece después de la administración de dosis terapéuticas habituales. Los términos efecto indeseado, reacción adversa, y efecto adverso son sinónimos (1).

La organización mundial de la salud lo precisa como cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de un fármaco normalmente utilizado para profilaxis, diagnóstico y tratamiento. Aquí se engloba cualquier efecto distinto al terapéutico (1).

En la RAM intervienen diversos factores en su producción, modo de aparición, duración y gravedad, pueden aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación, ser muy frecuentes o poco frecuentes; ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación, y ser triviales, graves o incluso mortales. La importancia de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y, por la otra, de su gravedad (2).

Los posibles efectos de un fármaco se pueden clasificar en los siguientes. Efecto colateral: efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación. Y efecto secundario: efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (2).

Las reacciones adversas a medicamentos originan una variedad de síndromes, con afección localizada o multiorgánica. De todos ellos, las manifestaciones de piel y mucosas representan la forma más frecuente y la de mayor diversidad morfológica. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM) se pueden producir mediante mecanismos inmunológicos (hipersensibilidad) y por fenómenos de otra naturaleza (idiosincrasia). Aunque las RCAM pueden ser clasificadas de diferentes formas, destacan por su frecuencia de uso las que aluden al mecanismo de producción: inmunológicas y no inmunológicas (3).

Sin embargo, es conveniente tener una perspectiva más amplia que permita situarlas en contexto, y con este enfoque, las RCAM se presentan como fenómenos que pueden ser predecibles o no (Cuadro 1) (3).

Cuadro 1. Clasificación de las reacciones adversas cutáneas a medicamentos.

| Tipo de reacción | Fenómeno | Ejemplos |
|------------------------------|--|--|
| Predecibles o Tipo "A" | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad • Efectos secundarios • Efectos colaterales • Interacción medicamentosa • Carcinogenicidad | <ul style="list-style-type: none"> • Úlceras por metotrexate • Erupción acneiforme por corticoesteroides |
| Tipo "B" | <ul style="list-style-type: none"> • Idiosincrasia • Alergia • Pseudoalergia | <ul style="list-style-type: none"> • Exantema • Eritema fijo • Urticaria por medio de contraste |

Con lo anterior se define a las reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM) como cualquier cambio indeseable que se presenta en la piel, las mucosas y los anexos, inducido por la administración de un medicamento ya sea por vía tópica, oral o parenteral (3).

2.2 Inhibidores de tirosina cinasas

Bajo esta compleja denominación se agrupa una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo (4).

La reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado tirosina cinasa. Es un tipo de interacción entre proteínas que permite que una proteína active o inactive a otra haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa (4).

Los fármacos dirigidos a impedir esta reacción tirosina quinasa, con actividad en algunos tumores que son particularmente dependientes de este proceso enzimático, son los llamados inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) (5).

En los últimos años, los ITC son empleados para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y linfomas en el ser humano (5).

Son eficaces en el tratamiento selectivo de diversos tumores malignos. Imatinib fue el primero en ser introducido en oncología clínica, y fue seguido por gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, y dasatinib. Aunque comparten un mecanismo de

acción semejante, la inhibición competitiva de ATP en el sitio de la unión catalítica de la tirosina cinasa, difieren entre sí en el espectro de cinasas específicas, su farmacocinética, así como de sustancias específicas y efectos adversos (4).

2.3 Imatinib

El mesilato de imatinib fue el primero de los ITC, con acción sobre moléculas específicas de cáncer y vías de señalización. Es un ITC de administración oral que inhibe Bcr-abl (Translocación BCR y ABL o cromosoma Filadelfia, anomalía citogenética de la leucemia mieloide crónica, c-KIT y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGRF) (6). Y constituye el tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide crónica (LMC), con eficacia superior a interferón - α y citarabina en los casos de nuevo diagnóstico (7).

La leucemia mieloide crónica (LMC) afecta principalmente a los adultos, y se asocia a una anomalía cromosómica. Dada por la presencia de una mutación BCR-ABL (oncoproteína) conocida también como cromosoma Filadelfia. Esta proteína (230 kd) presenta actividad tirosina cinasa: los pacientes que la expresan tienen una enfermedad más indolente, Dentro de las estrategias generadas para contrarrestar o frenar el avance de la enfermedad se buscan las que puedan frenar la actividad tirosina cinasa, lo que llevó a diseñar medicamentos que lograron inhibir esta actividad catalítica por el bloqueo de sitio de unión del ATP o sustratos, bloqueando su dimerización, generando anticuerpos contra el receptor tirosina cinasa o contra el ligando e inhibidores de proteínas de choque térmico. Todas ellas con el fin de disminuir su actividad tirosina cinasa (8).

El uso de imatinib está aprobado también para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos c-Kit +, no resecables o metastásicos, la leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia +, síndromes mielodisplásicos con reordenación del gen PDGFR, síndrome hipereosinofílico y leucemia eosinofílica crónica. En cuanto a su uso en dermatología, está indicado en el tratamiento de dermatofibrosarcoma protuberans inoperable o metastásico, enfermedad injerto contra huésped esclerodermiforme, esclerosis sistémica, mastocitosis sistémica y melanomas con mutaciones c-Kit+5 (6,9).

En la leucemia mieloide crónica en fase crónica y en los tumores del estroma gastrointestinal se usa a dosis de 400-600 mg/d. Y en la leucemia mieloide en fase acelerada y en el dermatofibrosarcoma protuberans hasta 800 mg/d (9).

En general imatinib es bien tolerado, sin embargo, se presentan diversos efectos adversos en piel de manera frecuente (9).

Los efectos secundarios no dermatológicos son principalmente: mielosupresión, edema, dolor musculo esquelético, calambres, dolor abdominal y diarrea. Los efectos adversos graves incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia y elevación de las enzimas hepáticas (10).

Las reacciones cutáneas a imatinib son comunes y ocurren en 9.5% a 69% de los pacientes en diferentes series publicadas (11). De éstos, lo más comunes son el exantema maculopapular y edema, con una incidencia de 66,7 % y 65 %, respectivamente (7,12,13).

La frecuencia de las reacciones adversas en piel se relaciona con la dosis, así por ejemplo, se presentan en el 7% de los pacientes tratados con dosis infraterapéutica de 25-140 mg/d y hasta en el 21-88% de los pacientes tratados con dosis de 400-800 mg/d. Este hecho, junto con el relativo bajo peso molecular del fármaco, sugiere que la toxicidad cutánea del imatinib no es mediada por un efecto inmunogénico, sino por un efecto farmacológico tóxico (14). El intervalo de tiempo entre el inicio del medicamento y la aparición de efectos adversos oscila entre 1 y 15 meses (15).

Exantema maculo papular. Aparece normalmente pocos días después de iniciar el tratamiento, aunque puede ocurrir meses después (12). Esta erupción afecta principalmente tronco, antebrazos y muslos y rara la vez cara, puede acompañarse de prurito y descamación (16). La erupción tiende a ser leve, autolimitada, y el uso de manejable con antihistamínicos y/o esteroides tópicos, generalmente es suficiente para su control (17).

Edema Superficial. Otro de los efectos adversos cutáneos más frecuentes es el edema superficial, ocurre entre el 48 y el 65% de los pacientes, generalmente seis semanas después de iniciar el tratamiento, frecuentemente asociado a ganancia de peso. El edema es normalmente leve-moderado y se localiza en la cara, sobre todo en los párpados, acentuándose en las mañanas. El desarrollo de edema en las extremidades es mucho más raro. Por otra parte, se ha observado retención hídrica central (derrame pleural e insuficiencia cardiaca congestiva) en 1-3% de los casos. El edema superficial ocurre por un aumento de la presión del líquido intersticial dérmico provocada por la inhibición del PDGFR (Factor de crecimiento

derivado de plaquetas), que regula la homeostasis del líquido intersticial. La mayoría de los casos de edema superficial no requieren la suspensión del fármaco, y no es necesario ningún tratamiento específico. Sin embargo, en algunos casos puede ser beneficiosa la reducción de la ingesta de sal y la aplicación tópica de fenilefrina al 0,25%. En los casos de edema central está indicado el uso de diuréticos (11,18,19).

Cambios pigmentarios. En forma frecuente ocurre alteración en la pigmentación, especialmente en pacientes con fototipos de piel oscuros. Hasta el 41% de pacientes tratados de leucemia mieloide crónica presentan hipopigmentación de piel y/o mucosas. Además, se han descrito casos de despigmentación del pelo. (20,21). En contraste se han reportado casos de hiperpigmentación cutánea, mucosa (paladar duro) y ungueal (22,23,24). En cuanto a la patogenia de estas reacciones se sabe que el imatinib inhibe el c-kit en los melanocitos, reduciendo su actividad, lo que produciría hipopigmentación (25). El c-Kit proto-oncogén es un gen que codifica el receptor tirosina quinasa clase III, mientras que el factor de células madre (SCF) es el ligando para c-Kit. La interacción entre c-Kit y SCF desempeña un papel importante en el desarrollo de las células madre hematopoyéticas, células germinales, células cebadas y los melanocitos. En particular, el SCF, ejerce las funciones de supervivencia, la proliferación y la migración permanente de los melanocitos que expresan el receptor c-kit, por lo tanto juega un papel crítico en el desarrollo de sus precursores en las células de la cresta neural de embriones durante la embriogénesis y el mantenimiento del linaje de melanocitos en piel (24). Por otra parte, el imatinib puede causar también

hiperpigmentación a través de la quelación de uno de sus metabolitos con el hierro y la melanina, mecanismo similar a la hiperpigmentación secundaria a minociclina y antipalúdicos (25).

Las reacciones adversas cutáneas por imatinib se clasifican según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en 4 grados (Tabla1) (6).

Tabla 1. Clasificación de la severidad de las reacciones adversas cutáneas más frecuentes asociadas al uso de imatinib. Escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos que clasifica la severidad en 4 grados.

| EFECTO | | ADVERSO | | |
|----------|---|---|--|--|
| GRADO | EXANTEMA | EDEMA PERIORBITARIO | HIPO PIGMENTACION | HIPER PIGMENTACION |
| 1 | Máculas/pápulas < 10% de la superficie corporal con/sin síntomas. | Suave | Hiperpigmentación < 10% de la superficie corporal; | Hipopigmentación o despigmentación < 10% de la superficie corporal; no impacto psicosocial |
| 2 | Máculas/pápulas < 30% de la superficie corporal con/sin síntomas (prurito) que limitan las actividades de la vida diaria | Edema indurado | Hiperpigmentación > 10% de la superficie corporal; impacto psicosocial | Hipopigmentación o despigmentación > 10% de la superficie corporal; impacto psicosocial |
| 3 | Máculas/pápulas > 30% de la superficie corporal con/sin síntomas que limitan las actividades de la vida diaria respecto al cuidado personal | Edema asociado con alteraciones visuales; aumento de la presión intraocular, glaucoma o hemorragia retiniana; neuritis óptica; indicados diuréticos o intervención quirúrgica | - | - |
| 4 | - | - | - | - |

Otras reacciones adversas menos comunes incluyen pitiriasis rosada, psoriasis, reactivación o la inducción de porfiria cutánea tarda, hidradenitis ecrina neutrofilica, síndrome de Sweet, eritema nudoso, reacciones liquenoides, enfermedad linfoproliferativa de células B con VEB+ (virus de Epstein-Barr positivo), siringometaplasia escamosa ecrina, siringomas de células hialinas, mucinosis folicular, erupciones tipo pseudolinfoma y epitelomas de Malpighi (7,11,25).

Las reacciones severas o graves ocurren solamente en el 5 % de los (6, 7, 26). Como pustulosis exantemática generalizada aguda, vasculitis, necrólisis epidérmica, eritrodermia y síndrome de Stevens -Johnson (7,27, 28).

También se ha reportado pitiriasis rubra pilaris- *like* asociada a imatinib en un caso (29).

La mayoría de las erupciones son autolimitadas y no requieren la interrupción del tratamiento. La administración de antihistamínicos orales en caso de prurito y el uso de corticoides tópicos son suficientes en la mayoría de estos casos. Por el contrario, las reacciones graves requieren la suspensión del fármaco (27). Una vez superado el evento adverso, se puede volver a administrar imatinib a una dosis menor (50-100 mg/d) junto con corticoides orales aumentando gradualmente la dosis del fármaco (16).

2.4 Dasatinib, Nilotinib

El dasatinib, un derivado carboximidatiazol, es estructuralmente semejante a imatinib. Difiere de imatinib en su capacidad para unirse a ambos dominios activos y conformaciones inactivas de la cinasa Abl e inhibe la familia Src de proteínas de tirosina cinasas, c-Kit y PDGFR. En contraste a imatinib, la afinidad de dasatinib para c-Kit y PDGFR es relativamente baja. In vitro, dasatinib tiene 325 veces mayor potencia que imatinib contra células que expresan BCR-ABL no mutada (30,31).

El nilotinib, es un nuevo derivado aminopirimidina oral, un inhibidor de tirosina cinasas de segunda generación con similitud estructural a imatinib. No afecta a la familia Src cinasas a dosis terapéuticas, pero también puede inhibir PDGFRB, fip1-como-1- PDGFRa, y c-Kit. Nilotinib (32,33). Es 20 a 50 veces más potente que imatinib en la inhibición de BCR-ABL, que puede fomentar su uso en los pacientes que son refractarios a imatinib (30).

Nilotinib desde el año 2007 y el dasatinib desde el 2006, son dos inhibidores de la tirosina cinasas de segunda generación, que constituyen una opción terapéutica en los casos de LMC intolerantes o resistentes a imatinib (33).

Estos nuevos medicamentos poseen menor frecuencia de efectos adversos debido a la mayor potencia y especificidad a BCR-ABL, así como una afinidad reducida para c-Kit y PDGFR (30,33).

En 119 pacientes con leucemia resistentes a imatinib, tratados con nilotinib, se describen las reacciones cutáneas adversas siendo el prurito (17-20%), erupción

cutánea (10-17%), piel seca (13-17%), y alopecia (6%) las reacciones principales y se relacionó con la dosis (34). En otra serie el exantema maculo papular se observó en el 28% y el prurito ocurrió en el 24% (35).

El dasatinib se asoció con un riesgo del 35% de presentar reacciones cutáneas adversas. La mayoría de las reacciones consistieron en eritema localizado y generalizado, así como erupciones maculo-papulares. Dieciséis por ciento de los pacientes presentaron mucositis y/o estomatitis, y 11% tenían prurito (36).

En el caso de dasatinib puede ocurrir hiperhidrosis, alopecia, xerosis, acné, úlceras de la piel, urticaria, dermatitis, fotosensibilidad, alteración de las uñas, "trastornos de la pigmentación", condiciones ampollosas y eritrodisestesia palmoplantar (36).

Por otra parte, imatinib tiene un efecto benéfico en la prevención de engrosamiento de la piel, dérmica y la reducción de la diferenciación de miofibroblastos y la producción de colágeno. Dasatinib y nilotinib, además, inhiben la síntesis de proteínas de la matriz extracelular en la esclerosis sistémica, fibroblastos y fibrosis dérmica. Estos fármacos tienen un efecto prometedor en el tratamiento de enfermedades fibroticas (37).

El prurito ocurre en el 12.8% de los pacientes con tratamiento con dasatinib y nilotinib (38).

2.5 Sorafenib

Es un inhibidor de múltiples cinasas aprobado desde el año 2007 para el tratamiento de carcinoma renal avanzado y carcinoma hepatocélular no resecable, y actualmente, se encuentra en evaluación en otro tipo de neoplasias como melanoma, cáncer de mama y cáncer de pulmón en estudios fase II/III con alentadora actividad tumoral (39).

Sorafenib actúa en Raf serina serina/treonina cinasa (Raf-1, Raf-B tipo silvestre y Raf-b V600E) que regula la vía Raf/MEK/ERK, cuya hiperactividad está asociada con la génesis de diversas neoplasias (40). También inhibe al receptor de tirosina cinasa (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial [VEGFR]-1, VEGFR-2, VEGFR-3, receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas Fit-3 y RET) que promueve la angiogénesis y la progresión del tumor (40,41).

De tal forma que sorafenib actúa tanto a nivel del tumor (inhibiendo la proliferación celular e induciendo apoptosis), así como en la vasculatura del tumor inhibiendo la angiogénesis (40,41).

Sorafenib se administra por vía oral a dosis de 400mg dos veces al día, y se asocia a múltiples efectos adversos sistémicos que ocurren generalmente después de la tercera semana de inicio del tratamiento (39, 41). En pacientes con cáncer renal avanzado en tratamiento con sorafenib se presentan reacciones cutáneas adversas hasta el 93% de los casos (42).

El sorafenib es el primer medicamento aprobado para el tratamiento del hepatocarcinoma en estadios avanzados y/o irresecable, capaz de prolongar el

tiempo de vida del paciente y constituye en la actualidad el tratamiento de primera línea de hepatocarcinoma y carcinoma renal en estadios avanzados (39).

El hepatocarcinoma, o carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), es el tumor maligno primario del hígado más común y una de las neoplasias con mayor aumento en incidencia a nivel global. Cada año se diagnostican cerca de medio millón de casos nuevos en todo el mundo (43). En la actualidad ocupa el quinto lugar entre los cánceres más frecuentes en el sexo masculino y el séptimo lugar en el sexo femenino, lo cual lo convierte en la tercera causa mundial de mortalidad por cáncer (después de pulmón y estómago), ya que provoca cerca de 600 000 muertes por año (44). Hasta 85% de los casos surge en países en vías de desarrollo, alcanza su mayor incidencia en individuos de la séptima y octava décadas de la vida, y la mortalidad es muy elevada, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 5-6% (43, 45).

Las opciones terapéuticas están determinadas por la gravedad de la neoplasia, de acuerdo al sistema de estadiaje de cáncer TNM (según el American Joint Committee on Cancer). Los distintos tratamientos disponibles en forma general comprende: en tumores pequeños con función hepática normal la resección quirúrgica, en pacientes con cirrosis hepática con hasta tres tumores pequeños el trasplante de hígado, en tumores grandes con diseminación la quimioembolización, y en casos no resecables y/o con metástasis el tratamiento sistémico con tamoxifeno, interferón y recientemente sorafenib (45).

Las reacciones cutáneas en piel secundarias a sorafenib son diversas y variadas siendo las más frecuentes el síndrome mano-pie o eritrodisestesia, eritema facial, hemorragias subungueales, alopecia, prurito y xerosis. Y en forma menos frecuente, exacerbación de queratosis actínicas, queratoacantomas, quistes epidérmicos y carcinoma epidermoide (46).

También se han reportado erupciones cutáneas semejantes a pitiriasis rubra pilar, psoriasis y exacerbación de dermatosis preexistentes como psoriasis (41, 46).

Las reacciones adversas en piel aparecen en las primeras seis semanas de inicio del tratamiento y varían de intensidad motivando en ocasiones la suspensión del tratamiento anti-neoplásico (46). Sin embargo, la afección cutánea secundaria a sorafenib se asocia a una mejor respuesta antineoplásica prolongando la supervivencia del paciente y podría ser considerado un marcador de eficacia de medicamento (47).

El manejo de los efectos adversos varía según la severidad o presentación clínica, por ejemplo, cuando la afección cutánea es leve e incluso moderada el tratamiento sintomático con antihistamínicos y manejo tópico puede ser suficiente sin la interrupción de sorafenib. Además en estos casos, la reducción de la dosis a 400 mg al día de 7 a 28 días se asocia a mejoría y/o resolución de las lesiones cutáneas. Sin embargo, la conducta habitual es la suspensión temporal del medicamento (48).

2.6 Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor de tirosina cinasas que interfiere con múltiples vías tumorales intracelulares, y ha demostrado impresionante actividad antitumoral de cáncer renal (5).

El cáncer renal representa el 2% de todas las neoplasias en el adulto (49,50). La edad media de diagnóstico es a los 65 años, con: predominio en el sexo femenino (2:1). Aunque la presentación clínica clásica incluye la tríada: dolor en flanco, masa abdominal, y hematuria, actualmente las masas renales se detectan como hallazgos incidentales en imágenes radiológicas. Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinomas de células renales (CCR) son metastásicos en el momento de diagnóstico. El cuarenta por ciento de CCR localizados se convierten en recurrentes. La tasa de supervivencia estimada a 5 años de CCR metastásico es menor del 30% (51).

El carcinoma renal de células claras es la forma más común de cáncer de riñón en más del 85% (52).

En los últimos años, sunitinib, un agente ha demostrado su utilidad en CCR o es capaz de prolongar la sobrevida (53,54).

Los eventos adversos más comunes, incluyen fatiga, diarrea, neutropenia y anemia así como alteraciones a nivel gastrointestinal, cardíaco, en piel y pelo. La diarrea es el efecto secundario más común (5).

En general un 38 % de los pacientes requieren interrupción de la terapia y el 32 % de los pacientes requirieron dosis menores (5).

El alto riesgo de reacciones adversas cutáneas causadas por sunitinib puede deberse a la concentración circulante mayor del fármaco y la vida media más larga en la piel (72 horas en comparación con 20-36 horas en otros órganos) (55).

También los polimorfismos genéticos del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), VEGF, y uridina difosfato glucosa glucuronosiltransferasa 1 familia, polipéptido A9 (UGT1A9) han sido identificados como de alto riesgo para la toxicidad grave (55).

Las RCAM se presentan durante las primeras cinco a seis semanas, considerándose como el período crítico (55).

Eritrodisestesia (síndrome mano – pie). Es la toxicidad más común hasta en el 36% de los casos. El cuadro clínico es similar cuando es provocado por otros ITC y se clasifican de acuerdo a su severidad en cuatro grados (tabla 2). En una presentación inicial o temprana (grado 1) se caracteriza por eritema y descamación sobre áreas de mayor presión de manos y pies. Sin embargo, la afección habitual comprende ampollas con halo eritematoso, hiperqueratosis, descamación y fisuras en regiones acrales de palmas y plantas con distribución simétrica, especialmente dedos, región tenar, hipotentar y talón (56).

Tabla 2. Grados de gravedad de eritrodisestesia palmo plantar

| | |
|----------|--|
| 1 | Eritema, edema o descamación, todos ellos asintomáticos. |
| 2 | Eritema doloroso, edema y descamación con actividad física normal. |
| 3 | Ampollas, ulceraciones, edemas, que dificultan la actividad física regular incluyendo actividades de vestirse y desvestirse |
| 4 | Ampollas localizadas o diseminadas. ulceraciones que pueden ser causa de infecciones y éstas a su vez llevar al paciente a la postración |

Según Lotem y cols en 2000 (referencia).

Otras reacciones cutáneas causadas por sunitinib incluyen coloración amarillenta, ocurre en aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes, se debe al fármaco activo y su metabolito. También se ha observado la despigmentación del pelo, causada por el bloqueo de la señalización de c-kit, que es importante para la proliferación de melanocitos, y producción de pigmento. Alternancia de bandas despigmentadas y normalmente pigmentadas de pelo es otro efecto peculiar, que puede correlacionar con y fuera de los períodos de tratamiento (5).

Se han descritos casos asociados al uso de sunitinib como alopecia, estomatitis, hemorragias subungueales en astilla, edema facial, queratoacantomas, vasculitis leucocitoclástica, eritema facial, nevos, lentigos, quistes de inclusión epidérmica, y xerosis. También se ha reportado eritrodermias, erupciones cutáneas tipo dermatitis seborreica, exantemas maculopapulares (55).

Tras la incorporación de los ITC en el arsenal terapéutico, se han detectado reacciones adversas, no conocidas previamente, que afectan a la calidad de vida de los pacientes e incluso pueden obligar a suspender el tratamiento. La severidad de las reacciones cutáneas es variable y la presencia de algunas de ellas se ha

correlacionado con la eficacia y respuesta tumoral al tratamiento, por lo que resulta extremadamente importante reconocer y manejar este tipo de reacciones con la finalidad de evitar la suspensión de los ITC. Y por otra parte identificar aquellas reacciones adversas severas que puedan comprometer la vida del paciente (5).

III. JUSTIFICACION

En forma reciente se dispone de nuevos fármacos sistémicos para tratamiento de enfermedades oncológicas capaces de prolongar la vida de estos pacientes en estadios avanzados de la enfermedad.

Estos nuevos farmacos actúan en diferentes vías o rutas del ciclo celular y frecuentemente se asocian a reacciones adversas sistémicas en donde la piel es generalmente afectada.

Las reacciones adversas en piel pueden variar desde afecciones relativamente comunes como prurito y erupciones morbiliformes hasta dermatosis severas y graves capaces de ocasionar abandono de tratamiento antineoplásico.

Además, se han reportado psoriasis, pitiriasis rubra pilar y exacerbación de dermatosis preexistentes.

Por lo anterior, consideramos que conocer a este tipo de fármacos (inhibidores de tirosina cinasa) y las reacciones adversas en piel sería de utilidad para tomar medidas acerca de la mejor opción de manejo y sugerir la continuidad del tratamiento.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa presentan de forma frecuente reacciones adversas en piel?

V. HIPOTESIS

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa presentan de forma frecuente reacciones adversas en piel.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la frecuencia de reacciones adversas en piel en pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los tipos de reacciones adversas en piel que presentan los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

VII. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO

Encuesta transversal.

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que acudieron a la consulta del servicio de hematología del HE CMN SIGLO XXI y pacientes referidos a la consulta de dermatología por parte del servicio de oncología del hospital de oncología de CMN Siglo XXI IMSS en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa y aceptaron participar en este proyecto de investigación.

3. VARIABLES

Descripción de las variables:

| | |
|------------------------|--|
| Variable Independiente | Tratamiento con Inhibidores de tirosina cinasas |
| Variables Dependientes | Reacciones cutáneas adversas por ITC |
| Otras variables | Edad Sexo Estadio clínico de la enfermedad Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad. Enfermedades neoplásicas. (Leucemia mieloide crónica, síndrome de hipersensibilidad, hepatocarcinoma no resecable, carcinoma renal de células claras.) |

* Descripción detallada de cada variable ver anexo 1

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a) Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, que acudieron a la consulta del servicio de hematología del HE CMN SIGLO XXI y pacientes referidos por el servicio de oncología del hospital de oncología de CMN Siglo XXI que aceptaron a participar en este proyecto de investigación.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- -Adultos mayores de 18 años.
- -Pacientes con tratamiento sistémico con inhibidores de tirosina cinasas (imatinib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, y sorafenib).

No inclusión

- No se incluyeron aquellos pacientes que no decidan colaborar en el estudio

Cada participante en este estudio firmó carta de consentimiento informado.

6. PROCEDIMIENTOS

Se incluyeron a los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa que acudieron a la consulta del servicio de hematología del HE CMN SIGLO XXI y servicio de oncología del hospital de oncología de CMN Siglo XXI con tratamiento con inhibidores de tirosina cinasas, en la primera consulta se recabó información médica comprendida en una hoja de captación de datos (anexo 1) y se realizó exploración física a cargo de un médico de base adscrito al servicio de dermatología y un médico residente de la especialidad de dermatología de 5º año. Posteriormente se citó para una segunda consulta al mes y una tercera consulta a los 3 meses o antes en caso de presentar algún problema médico en piel.

Además de la consulta médica, se ofreció estudio de la dermatosis mediante biopsia de piel sólo en caso necesario y se comentó con servicio tratante para tratamiento médico.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una análisis de frecuencias de las reacciones adversas en piel y su relación con edad, sexo y otras variables obtenidas en la captación de datos

Se ajustó la asociación del tipo de reacción adversa en piel con el tipo de fármaco y otras variables como edad, sexo, estadio clínico y alteraciones en pruebas de laboratorio entre otras, mediante un análisis de ANCOVA.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 17, se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$, los datos se reportaron con una media + DE (desviación estándar).

VIII. RECURSOS

HUMANOS:

Los investigadores responsables fueron un médico residente de dermatología de quinto año del mismo hospital, un médico adscrito al servicio de dermatología y micología médica de hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” y un médico adscrito al servicio de hematología de dicho hospital.

MATERIALES y EQUIPO:

Expedientes clínicos de pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, computadora y material de oficina.

FÍSICOS:

Las instalaciones de la consulta externa del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN SXXI IMSS fue el área de captura de datos clínicos mediante interrogatorio y exploración física.

FINANCIEROS:

Los materiales fueron adquiridos con recursos de los investigadores participantes, por lo que no hay conflicto de interés, así como ningún tipo de financiamiento.

Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

IX. RESULTADOS

Se incluyeron 49 pacientes en el estudio, con edad promedio de 49.45 años (17-82 años), y predominio del género femenino (55.1%). Los medicamentos más empleados fueron imatinib (59.3%), dasatinib (18%) y nilotinib (17%). Y la mayor parte de la población fue residente de la ciudad de México (98%). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus (14.3 %) e hipertensión arterial (12.2%) (Tabla 3).

Tabla 3. Características generales de la población estudiada.

| Variable | n=49 |
|---|-----------------|
| Género, n (%) | |
| Femenino | 27 (55.1) |
| Masculino | 22 (44.9) |
| Edad (años), media \pm DE | 49.4 \pm 14.7 |
| Residencia, n (%) | |
| Distrito Federal | 45 (91.8) |
| Estado de México | 2 (4.1) |
| Otros | 2 (4.1) |
| Comorbilidades n (%) | |
| Diabetes mellitus | 7 (14.3) |
| Hipertensión arterial | 6 (12.2) |
| Obesidad | 2 (4.1) |
| Hipotiroidismo | 2 (4.1) |
| Infección por virus de hepatitis C | 1 (2) |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 1 (2) |
| Enfermedad renal crónica | 1 (2) |

De los 49 pacientes estudiados, 38 (77.5%) presentaron reacciones adversas en piel y sólo el 22.4% no las presentó. En los pacientes que no presentaron RCAM, el género femenino fue más frecuente (72% vs 50%), así como una mayor frecuencia de comorbilidad (diabetes 36% vs 7.8%) e hipertensión (36% vs 5.2%) El promedio de edad fue similar entre estos dos grupos de pacientes (Tabla 4).

Tabla 4. Características generales de pacientes con y sin reacciones cutáneas adversas por medicamentos (RCAM).

| Variable | n = 49 | |
|------------------------------|------------------|------------------|
| | con RCAM n=38 | sin RCAM n=11 |
| Género, n (%) | | |
| Femenino | 19 (50%) | 8 (72%) |
| Masculino | 19 (50%) | 3 (28%) |
| Edad, años, media ±DS | 48.8 ± 25 | 51.54± 26 |
| Comorbilidad, n (%) | | |
| Diabetes | 3 (7.8%) | 4 (36%) |
| Hipertensión | 2 (5.2%) | 4 (36%) |
| Obesidad | 2 (5.2%) | 0 |
| Hipotiroidismo | 1 (2.6%) | 1 (9%) |
| HVC | 1 (2.6%) | 0 |
| ERC | 0 | 1 (9%) |
| EPOC | 0 | 1 (9%) |

RCAM: reacción cutánea adversa por medicamentos, **HVC:** Hepatitis por virus C, **ERC:** Enfermedad renal crónica, **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En diagnóstico más frecuente fue leucemia mieloide crónica con 41 casos, en donde para su manejo se empleó imatinib en 26 (53%), nilotinib en 7 (17%) y dasatinib en 8 (18%) pacientes, hepatocarcinoma 3 (6.1%) casos, GIST 2 (4.8%) casos, y SH y carcinoma renal con un caso respectivamente (2.4%) (Tabla 5).

Tabla 5.- Indicaciones terapéuticas de los inhibidores de tirosina cinasa (ITC)

| IMC | Indicación | n = 49 (100 %) |
|-----------|------------------------------|----------------|
| Imatinib | Leucemia mielocítica crónica | 26 (53%) |
| | GIST | 2 (4.8%) |
| | SH | 1 (2.4%) |
| Nilotinib | Leucemia mielocítica crónica | 7 (17%) |
| Dasatinib | Leucemia mielocítica crónica | 9 (18.3%) |
| Sunitinib | Carcinoma renal | 1 (2.4%) |
| Sorafenib | Hepatocarcinoma | 3 (6.1%) |

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal **SH:** Síndrome hipereosinofílico.

La frecuencia de RCAM fue del 71 al 88% en pacientes que recibieron tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib, y en todos los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib y sorafenib (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de reacciones cutáneas adversas por inhibidores de tirosina cinasa (ITC)

| ITC | n (%) | Con RCAM n (%) | Sin RCAM n (%) |
|------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| Imatinib | 29 (59.2) | 21(72.4) | 8 (27.5) |
| Nilotinib | 7 (14.3%) | 5 (71.4) | 2 (28.5) |
| Dasatinib | 9 (18.4%) | 8 (88.8) | 1 (11.1) |
| Sunitinib | 1 (2%) | 1 (100) | 0 |
| Sorafenib | 3 (6.1%) | 3 (100) | 0 |

Las RCAM más frecuentes en los pacientes con tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib fueron edema periorbitario (51, 28 y 28.5%), queratosis pilar -(20, 28 y 11%), prurito (19, 14 y 22%%), y discromías (10, 11 y 28%). Con sorafenib, se observó un caso de psoriasis, un caso con eritrodisestesia y un paciente con eccema en áreas fotoexpuestas (Tabla 7).

Tabla 7. Reacciones cutáneas adversas por inhibidores de tirosina cinasa (ITC):

| ITC | Reacción cutánea | n (%) |
|----------------------|-------------------------|--------------|
| Imatinib n=29 | Edema periorbitario | 15 (51.7) |
| | Queratosis pilar | 6 (20.6) |
| | Hiperpigmentación | 3 (10.3) |
| | Hipopigmentación | 3 (10.3) |
| | Xerosis | 6 (20.6) |
| | Prurito | 3 (10.3) |
| | Pitiriasis rosada like | 1 (3.2) |
| Nilotinib n=7 | Edema periorbitario | 2 (28.5) |
| | Queratosis pilar | 2 (28.5) |
| | Hiperpigmentación | 1 (14.2) |
| | Hipopigmentación | 2 (28.5) |
| | Xerosis | 1 (14.2) |
| | Prurito | 1 (14.2) |
| Dasatinib n=9 | Edema periorbitario | 2 (22.2) |
| | Queratosis pilar | 1 (11.1) |
| | Hipopigmentación | 1 (11.1) |
| | Xerosis | 2 (22.2) |
| | Carcinoma basocelular | 1 (11.1) |
| | Foliculitis | 1 (22.2) |
| | Infiltración cutánea | 1 (11.1) |
| | Prurito | 2 (22.2) |
| | Sunitinib n=1 | Xerosis |
| Ictiosis | | 1 |
| Prurito | | 1 |
| Sorafenib n=3 | Livedo reticular | 1 (33.3) |
| | Eccema fotosensible | 1 |
| | Eritrodisestesia | 1 |
| | Psoriasis | 1 |
| | Prurito | 1 |

El tiempo de presentación de RCAM posterior al inicio de los ITC fue en los primeros dos meses en el 55.2%, y antes de los 6 meses en el 84% de los casos. Seis (15%) pacientes presentaron RCAM después de 6 meses de iniciado su tratamiento (Tabla 8).

Tabla 8. Tiempo de presentación de reacciones cutáneas adversas por inhibidores de tirosina cinasas.

| n = 38 | | | | |
|----------------------|--------------|------------------|------------------|---------------------|
| Inicio de RCA | n (%) | 0-2 meses | 2-6 meses | > 6 meses |
| Imatinib: | 21(55.2) | 9 | 9 | 3 |
| Nilotinib: | 5 (13.1) | 4 | 0 | 1 |
| Dasatinib: | 8 (21) | 4 | 2 | 2 |
| Sunitinib: | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 |
| Sorafenib: | 3 (7.8) | 3 | 0 | 0 |
| Total: | 38 | 21(55.2) | 11 (28.9) | 6 (15.7) |

La mayor parte de las RCAM por ITC fueron de severidad leve o grado 1 según la escala del instituto nacional de cáncer de los Estados Unidos, y únicamente cuatro casos fueron considerados grado 2 (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de la severidad de reacciones cutáneas adversas a inhibidores de tirosina cinasa (ITC) (Escala del instituto nacional de cáncer de Estados Unidos).

| Grado | Queratosis pilar | Edema periorbitario | Hiperpigmentación | Hipopigmentación |
|--------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 7 | 19 | 4 | 6 |
| 2 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 3 | 0 | 0 | - | - |
| 4 | - | - | - | - |

Los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con RCAM, presentaron una frecuencia menor de respuesta al tratamiento de acuerdo a criterios hematológicos (14 vs 22%) y moleculares (53 vs 66%) comparada con pacientes que no desarrollaron efectos adversos en piel (Tabla 10).

Tabla 10. Frecuencia de RCAM en pacientes con leucemia mieloide crónica según su tipo de respuesta a tratamiento con ITC.

| Tipo de respuesta (n) | LMC con RCAM n = 28 | LMC sin RCAM n = 9 |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Hematológica (6) | 4 (14%) | 2 (22%) |
| Citogenética (10) | 9 (32%) | 1 (11%) |
| Molecular (21) | 15 (53%) | 6 (66%) |

LMC: Leucemia mieloide crónica, **RCAM:** Reacción cutánea adversa por medicamentos

X. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, fueron incluidos 49 pacientes con tratamiento con ITC, con cuatro diferentes diagnosticos, siendo la leucemia mieloide crónica la entidad más frecuente con 41 (83%) casos. El género femenino predominó con 27 (55%) casos, lo cual contrasta con lo reportado en diferentes series en donde la incidencia del sexo masculino es igual y/o más frecuente (1, 57, 58 y 59).

La edad promedio fue de 49 años, el paciente más joven tuvo 17 años el mayor 82 años, lo cual también es diferente a la edad promedio de inició de la LMC, la cual es más frecuente en adultos mayores de 65 años (51). Asi como también a lo reportado en pacientes con tratamiento con imatinib, dasatinib, nilotinib (51.3 años) y sorafenib (59 años) (57,58, 59) y diferente en pacientes con sunitinb (65 años) (51).

El 91% de los pacientes fueron residentes de la ciudad de México, esto debido a la localización de nuestro hospital y a que probablemente los pacientes con LMC y otras neoplasias que requieren uso de ITC reciben atención en su lugar de origen.

La Diabetes Mellitus fue la comorbilidad más frecuente y se observó en el 14.3% de los paciente con tratamiento con ITC, esta frecuencia es mayor a la prevalencia de diabetes de la población mexicana (9.2%), a nuestro conocimiento no existen reportes acerca de la asociación entre diabetes y LMC y/o otras neoplasias, sin embargo, los pacientes con diabetes tienen un riesgo mayor de presentar otras enfermedades como hipertensión, obesidad, y nefropatías requiriendo

frecuentemente polifarmacia y un riesgo mayor de presentar reacciones alérgicas por medicamentos. La hipertensión arterial tiene una frecuencia de 12.2% en nuestra serie por debajo de la prevalencia nacional de 31.5% (ENSANUT 2012).

El fármaco más empleado fue imatinib en 29 (59%) pacientes con leucemia mieloide crónica, consideramos que esta frecuencia alta se debe a que Imatinib constituye el tratamiento de primera elección (6). Nilotinib y dasatinib se utilizaron en el 32.5% de los pacientes, estos farmacos conocidos como ITC de segunda generación están indicados en pacientes con LMC intolerantes o resistentes a imatinib (6). Sorafenib se utilizó en tres (6.1%) pacientes, con diagnóstico de hepatocarcinoma metastasico e irreseccable. Sorafenib actualmente constituye el tratamiento de primera elección con capacidad de prolongar la sobrevida en pacientes con hepatocarcinoma metastasico, cáncer renal avanzado y cáncer de mama metastasico (39). Sólo se incluyó un paciente con uso de sunitinib (2%), indicado para carcinoma de células renales, el cual ha demostrado una tasa de respuesta global del 47% en los pacientes a los 11 meses de tratamiento (5).

El 72.4% de los pacientes en tratamiento con imatinib independientemente de su indicación presentaron algún tipo RCAM y sólo 27% no presentaron reacciones adversas a piel, esta frecuencia es similar a lo reportado por Amitay y cols. en Nueva York y por Valerye y cols. en Francia (7% y 88.9%) (17, 59) y más frecuente por la reportado por Scheinfeld y cols. en Nueva York (9.5% al 69%) (11). De los 29 pacientes en tratamiento con imatinib 28 pacientes recibieron dosis de 400mg al día por vía oral y solamente 1 paciente 100mg al día. Las RCAM por imatinib se presentan más frecuentemente con dosis de 400mg al día y

disminuye la severidad y frecuencia de RCAM con dosis de 100mg al día sugiriendo un “efecto dosis dependiente” (17).

Menos efectos secundarios han sido reportados para nilotinib y dasatinib (60), sin embargo, la frecuencia de RCAM con nilotinib fue de 71.4%, por arriba de lo reportado por Amitay y cols en Francia 28% (6,7). Y de forma similar, dasatinib tiene una frecuencia reportada de 35% por Amitay y cols en Francia (17) la cual está por debajo de la frecuencia en nuestro estudio de 88.8%. Sin embargo, cabe mencionar que en nuestra serie fueron incluidos pocos casos (16 pacientes).

En el caso de sorafenib y sunitinib todos los pacientes presentaron RCAM se (100%) lo cual es similar a lo reportado por Autier y cols. en Francia de 91% y Ara y cols. en España de 90% respectivamente (58, 61).

El edema periorbitario fue la RCAM más frecuentemente observada hasta en el 50% de los pacientes con tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib. Similar a lo reportado en estudios previos en donde la frecuencia de esta reacción cutánea es de 48 y el 65 con estos tres medicamentos (6,59). Y de 58% de los pacientes con LMC en tratamiento con ITC (10).

La queratosis pilar es la RCAM más común con el uso de imatinib, nilotinib y dasatinib con una frecuencia reportada de 67%, 10-28% y 11-27% respectivamente (6,7). Comparativamente fue la segunda RCAM en frecuencia en este estudio y con el uso de imatinib se observó únicamente en el 20.6% de los pacientes, y en pacientes con nilotinib y dasatinib en el 28% y 11.1%.

La erupción consistió principalmente en pápulas diseminadas a cara, brazos y piernas similar a lo reportado en la literatura (59).

Cambios pigmentarios se observaron con el uso de imatinib, nilotinib y dasatinib. Hiperpigmentación e hipopigmentación con imatinib y nilotinib y únicamente hipopigmentación con dasatinib. En relación al uso de imatinib se observó hiper e hipopigmentación el 10.3% en ambos casos, siendo la frecuencia de hipopigmentación por debajo de lo reportado (41%), y con una frecuencia mayor de lo reportado en hiperpigmentación (4%). Con nilotinib y dasatinib, ocurrieron solo cuatro casos . (6, 17, 59)

La xerosis se observó en el 2.6% de los pacientes con imatinib, en el 22.2% de los pacientes con dasatinib y en el 14.2% de los paciente con nilotinib. Esta RCAM solo se ha reportado con nilotinib en el 13-17% (17).

El prurito se presentó en el 13.3% de los pacientes y su frecuencia es similar a lo reportado en la literatura (38).

Se observó el caso de una paciente de 80 años de edad que presentó carcinoma basocelular de 2 años de evolución, con diagnóstico de LMC desde hace 10 años en tratamiento con dasatinib 100mg día desde hace 4 años, el diagnóstico se corroboró por estudio histopatológico. Cabe mencionar que aunque esta neoplasia puede presentarse en el resto de la población, se han descrito reporte de casos de neoplasias cutáneas con el uso de ITC (11).

Un paciente con tratamiento con imatinib presentó una dermatosis tipo pitiriasis rosada- like, esta dermatosis al igual de liquen plano, psoriasis y otros trastornos

de la queratinización pueden presentarse en pacientes con ITC especialmente con imatinib (62).

La mayoría de los efectos adversos observados tras la administración de imatinib son leves o moderados en severidad o gravedad (grado 1 o 2) siendo también similar a lo encontrado en nuestra serie (6,11).

Un paciente que recibió sunitinib presentó eritrodisestesia palmo-plantar (o síndrome mano pie) grado 2, que no requirió suspender el tratamiento. El síndrome mano pie es una dermatosis que puede ocasionar incapacidad e incluso disminución de la dosis hasta su suspensión. El tratamiento puede requerir uso de esteroides sistémicos con buena respuesta (5, 58).

Un paciente con sorafenib presento psoriasis en placas al cual solo se indicó emolientes y no fue motivo para discontinuar tratamiento (41).

Los efectos adversos en el 55.2% de los casos se presentaron en los primeros dos meses de tratamiento y en el 84% antes de los 6 meses, concordando a lo descrito previamente (5-7, 58). Además todas las RCAM fueron predecibles, indicando que el uso de este tipo de fármacos es seguro y que en la mayor parte de los casos con RCAM no es necesaria la suspensión del tratamiento.

XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa presentaron reacciones adversas cutáneas en el 77.5%.
2. El edema periorbitario, la queratosis pilar y el prurito son las RCAM mas frecuentes en paciente con tratamiento con ITC.
3. Las RCAM observadas fueron de severidad leve o grado 1, predecibles y no requirieron suspensión del tratamiento.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lazarou J, Bruce H, and Corey N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patient. A Metaanalysis of Prospective Studies. JAMA 1998; 279:1200-5.
2. Cos M, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En Farmacología humana. 5ta Edición. 2008. Elsevier-Masson, pag. 155-164.
3. Arévalo López A. Farmacodermias. Programa de actualización continua en dermatología. 2000. Libro 3. Intersistemas Editores. Pagina 1-11.
4. Hartmann J, Haap M, Kopp H and Lipp H. Tyrosine kinase inhibitors a review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab 2009; 5: 470-81.
5. Schwandt A, Wood L and Rini B. Management of side effects associated with sunitinib therapy for patients with renal cell carcinoma. OncoTargets and Therapy 2009; 2: 51-61.
6. Pretel M, Tuneu A and Ormaechea N. Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de tirosin-cinasa). Actas Dermosifiliogr 2013; 7:655-52
7. Praveen J, Himanshu D, Nirdesh J and Ajay K, Imatinib-induced Stevens-Johnsons síndrome. BMJ Case Reports 2013;10: 2012-79.
8. Morales C, Torres V, Valencia J, Ribón G y Darío R. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. CES Med. 2012; 24: 1.
9. McArthur G. Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma rotuberans. Semin Oncol 2004; 3: 30-6.
10. Moen M, Mckeage K, Plosker G and Asis M. Imatinib A Review of its use in Chronic Myeloid Leukaemia. Drugs 2007; 67: 299-320.

11. Scheinfeld N. Imatinib mesylate and dermatology part 2: a review of the cutaneous side effects of imatinib mesylate. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 :228-31
12. Marin D, Marktel S, Bua M, Armstrong L, Goldman J, Apperley J, et al. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: Some practical considerations. *Haematologica* 2002; 87: 979-988.
13. Drummond A, Micallef P, Douglas W, Hay I, Holyoake T and Drummond M. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, Glivec). *J Haematol* 2003;120 :911-3.
14. Thanopoulou E and Judson I. The safety profile of imatinibin CML and GIST: Long-term considerations. *Arch Toxicol* 2012; 86:1-12.
15. Bathua A, Kanish B and Chaudahary P. Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015 Jan-Apr; 5: 68–69.
16. O'Brien S, Berman E, Moore J, Pinilla J, Radich J, Shami P, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Net.* 2011;9:1-25.
17. Amitay I, Stemmer M and Lacouture M. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib y dasatinib. *Dermatologic Therapy* 2011; 24: 386–395.
18. Cornelison M, Jabbour E and Welch M. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence inpatients with chronic myeloid leukemia: The role of the midle-vel practitioner. *J Support Oncol* 2012;10: 14-24.
19. Hensley M and Ford J. Imatinib treatment specific issues: related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21-5.

20. Arora B, Kumar L, Sharma A, Wadhwa J and Kochupillai J. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2004;15:358-9.
21. Etienne G, Cony-Makhoul P and Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med.* 2002;347:446.
22. Resende R, Teixeira R, Vasconcelos F, Silva M, Abreu M, Gómez R. Imatinib-associated hyperpigmentation of the palate in post-HSCT patient. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40:140.
23. Wehrle B. The role of Kit-ligand in melanocyte development and epidermal homeostasis. *Pigment Cell Res* 2003;16: 287.
24. Balagula Y, Pulitzer M, Maki R, Myskowski P. Pigmentary changes in a patient treated with imatinib. *Journal of Drugs in Dermatology* 2011; 10:1062.
25. Kleinegger L, Hammond H, Finkelstein M. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:189.
26. Anuradha B, Kanish B, Chaudhary P, Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015; 5: 68–69.
27. Rajesh V, Vasudevan B. A rare case of imatinib-induced erythroderma. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45: 634–635.
28. Schwarz M, Kreuzer, Baskaynak G, Dorken B, Le Coutre P. Imatinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis in two patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2002; 69: 254–256.

29. Plana A, Carrascosa J, Vilavella M and Ferrandiz C. Pityriasis rubra pilaris-like reaction induced by imatinib. *Clinical and Experimental Dermatology* 2013; 38: 520–522.
30. Hartmann T, Haap M, Kopp G and Lipp P. Tyrosine kinase inhibitors: a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470–481.
31. Pavlu J, Marin D. Dasatinib and chronic myeloid leukemia: two-year follow up in eight clinical trials. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 417–424.
32. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A and Griffin JD. Nilotinib: a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006; 94: 1765– 1769.
33. Shah NP, Tran C, Lee F, et al. Overriding imatinib resistance with novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
34. Kantarjian H, Giles F and Wunderle L. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–2551
35. Kantarjian H, Giles F and Gatterman N. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540-3546.
36. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 253.
37. Distler JH, Distler O. Intracellular tyrosine kinases as novel targets for anti-fibrotic therapy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 10-25.

38. Ensslin C, Rosen A, Wu and Lacouture M. Pruritus in Patients Treated with Targeted Cancer Therapies: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 708–720.
39. Flaherty KT, Brose M, Schuster L, Tuveson D, Lee R *et al.*, Phase I/II trial of Bay 43-9006 carboplatin and paclitaxel (p) demonstrates preliminary antitumor activity in the expansion cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 7507.
40. Wilhem SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-106.
41. Paz C, Querfeld C and Shea C. Sorafenib-induced eruption resembling pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:360-1.
42. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Floherty N, Korfee S *et al.*, Phase II placebo-controlled randomized discontinuation. Trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-12.
43. Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisan P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
44. Bosch FX, Ribes J and Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19:271-85.
45. Erazo Valle-Solis AA, Escudero PM, Arellano P, Barrera JL, Benitez H *et al.*, Guía Mexicana de tratamiento de hepatocarcinoma. *GAMO* 2012;11 (Supl 2):2-14.

46. Lacoukere ME, Desai A, Soltani K, Petronic-Posic V, Laumann AE *et al.*, Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib a multi targeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:783-6.
47. Reig M, Torres F, Rodriguez C, Former A, Llarch N, *et al.*, Early dermatologic adverse events predict better outcome in patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318-324.
48. Robert C Mateus C, Spatz A, Wechsler J and Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad dermatol* 2009;60:299-305.
49. McLaughlin J, Lipworth L and Tarone R. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2006; 33 :527–533.
50. Jemal A, Siegel R and Ward E. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:71–96.
51. Motzer R, Bander N and Nanus D. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335:865–875.
52. Karumanchi SA, Merchan J and Sukhatme VP. Renal cancer: Molecular mechanisms and newer therapeutic options. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11:37–42.
53. Chow L and Eckhardt S. Sunitinib: From rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:884–896.
54. Mendel D, Laird A and Xin. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a

- pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9:327–337.
55. Pragasam V, Verma R and Vasudevan B. *Indian Dermatol Online J*. Sorafenib and sunitinib: A dermatologist's perspective. 2014; 5: 1–3.
56. Baack B and Burgdorf W. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:457–61.
57. Dalziel K, Round A, Stein S, Garside R and Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2004; 8: 28.
58. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A and Robert C. Prospective Study of the Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, a Novel Multikinase Inhibitor. *Arch Dermatol* 2008; 144: 7-55.
59. Valeyrie L, Bastuji S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, Tulliez M, Giraudier S. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* Valeyrie 2003; 48:201-6.
60. Hartmann J, Haap M, Kopp H and Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors: a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 470–481.
61. Ara M y Pastushenko E. Fármacos antiangiogénicos y piel: efectos cutáneos adversos de sorafenib, sunitinib y bevacizumab *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 900-10.

62. Konstantopoulos K, Papadogianni A, Dimopoulou M, Kourelis C and Meletis J.
Pityriasis rosea associated with imatinib (STI571, Gleevec). *Dermatology*. 2002;
205:172-50.

XIII. ANEXOS

(ANEXO 1)

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A) Variable independiente:

Inhibidores de tirosina cinasa.

- a) **Definición conceptual.** Un inhibidor de la tirosina cinasa es un tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteínas cinasas. Por consiguiente, éstas pueden ser subdivididas o caracterizadas por los aminoácidos en los cuales la fosforilación es inhibida.
- b) **Definición operacional.** Se tomara en cuenta el tipo de tratamiento con el cual es manejado el paciente. Tratamiento sistémico: imatinib, nilotinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib.
- c) **Tipo de variable.** Cualitativa y politómica.
- d) **Escala de medición.** Nominal
- e) **Unidad de medición.** Imatinib=1, nilotinib=2, dasatinib=3, sorafenib=4, sunitinib=5.

B) Variable dependiente:

Reacciones adversas en piel.

- a) **Definición conceptual.-** Un medicamento o droga es una sustancia química o combinación de sustancias, administrada a un organismo

con fines de investigación, prevención o tratamiento de enfermedades o síntomas reales o imaginarios.

La reacción adversa por medicamentos es una manifestación clínica indeseable como resultado de la administración de un medicamento en particular, y que comprende reacción por sobredosis, efectos secundarios predecibles y manifestaciones adversas no anticipadas.

Los criterios para una reacción potencial son: recidiva al reto, poseer el medicamento una base farmacología para la reacción, presentación aguda de la reacción o reacción local al momento de la administración, presencia de anomalías inmunológicas y antecedente de reportes similares.

La reacción adversa en piel por medicamentos es probablemente la más frecuente de todas las manifestaciones adversas por un medicamento con una incidencia de 24 a 29%. Las manifestaciones cutáneas son muy variadas en extensión y gravedad.

b) **Definición operacional.** Será positiva en presencia de dermatosis, diagnóstico clínico y/o histopatológico según el caso por el especialista en dermatología. Y se tomara en cuenta: la relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas, si el tipo de dermatosis corresponde a reacciones reportadas previamente por el fármaco sospechoso, si el paciente mejoró después de la suspensión del fármaco, si la reacción reapareció después de la nueva administración del fármaco (re exposición), y antecedentes similares.

c) **Tipo de variable.** cualitativa.

- d) **Escala de medición.** nominal.
- e) **Unidad de medición.** si/no

C) Otras variables.

Leucemia Mieloide Crónica

- a) **Definición conceptual:** La leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativo clonal claramente caracterizado por la presencia del cromosoma Filadelfia, que resulta de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9 ; 22)] . La translocación resultante conduce al desarrollo del oncogen BCR- ABL1 , una proteína de fusión constitutivamente activa, lo que conduce a la proliferación celular incontrolada y la reducción de la apoptosis.
- b) **Definición operacional.** Sera considerado como positivo la presencia de enfermedad sustentada con estudio citogenético.
- c) **Tipo de variable:** cualitativa.
- d) **Escala de medición:** nominal
- e) **Unidad de medición:** si/no.

Hepatocarcinoma no resecable con tratamiento sistémico.

- a) **Definición conceptual.-** Hepatocarcinoma, o carcinoma hepatocelular (HCC), es el tumor maligno primario del hígado más común, y constituye la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Sus principales factores de riesgo son la infección crónica por virus de

hepatitis B y C y la hepatopatía crónica por alcohol. Cuando se asocia a cirrosis hepática la supervivencia a cinco años es solo del 5%. El hepatocarcinoma no resecable o avanzado es aquel que no es candidato a resección quirúrgica y/o trasplante de hígado (criterios de Milán: tumores solitarios de <5 cm o menos de 3 nódulos de los que el mayor representa < 3 cm de diámetro parcial) y pacientes con metástasis.

- b) **Definición operacional.** Sera considerado como positivo la presencia de enfermedad sustentada con estudio histopatológico, el estadio TNM para cáncer de hígado según el American Joint Committee on Cancer.
- c) **Tipo de variable:** cualitativa.
- d) **Escala de medición:** nominal
- e) **Unidad de medición:** si/no.

Carcinoma renal de células claras

- a) **Definición conceptual.-** Los carcinomas de células renales representan 3% de todas las neoplasias, los hombres se afectan más que las mujeres, con un pico de incidencia en la sexta década. En su gran mayoría se presentan en forma esporádica, aunque hay formas familiares: 30% de pacientes con la enfermedad de von Hippel-Lindau desarrollan un carcinoma de células claras. También hay una frecuencia mayor en enfermedades renales quísticas adquiridas, riñones terminales y en pacientes sometidos a hemodiálisis.⁵ Clínicamente suelen ser asintomáticos; la tríada clásica de hematuria,

dolor y tumor se evidencia en enfermedad avanzada; la hematuria se presenta en aproximadamente 80% de los casos, seguido del dolor (20 a 45%) y masa palpable (10- 48%).

- b) **Definición operacional.** Sera considerado como positivo la presencia de enfermedad sustentada con estudio histopatológico.
- c) **Tipo de variable:** cualitativa.
- d) **Escala de medición:** nominal
- e) **Unidad de medición:** si/no.

Síndrome hipereosinofílico

- a) **Definición conceptual.** Es un trastorno que comprende un grupo heterogéneo de padecimientos que se definen por la presencia de eosinofilia persistente mayor a 1500, en ausencia de una causa y evidencia de daño a órgano blanco asociado a eosinofilia. Las series de casos actuales han mostrado que las manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes son las dermatológicas, pulmonares y gastrointestinales, mostrando que la afección cardiológica y neurológica es infrecuente
- b) **Definición operacional.** Sera considerado como positivo la presencia de enfermedad sustentada con exámenes de laboratorio y daño a órgano blanco.
- c) **Tipo de variable:** cualitativa.
- d) **Escala de medición:** nominal
- e) **Unidad de medición:** si/no.

Edad.

- f) **Definición conceptual.** Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo, en años, hasta el momento de referencia.
- g) **Definición operacional.** Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio y se medirá en años.
- h) **Tipo de variable.** cuantitativa continúa.
- i) **Escala de medición.** ordinaria.
- j) **Unidad de medición.** años

Sexo.

- a) **Definición conceptual.** Expresión fenotípica de la presencia de cromosoma XY o XX para designar hombre o mujer respectivamente.
- b) **Definición operacional.** Femenino, masculino.
- c) **Tipo de variable.** cualitativa y dicotómica
- d) **Escala de medición.** nominal
- e) **Unidad de medición.** mujer=1, hombre=2

Cormobilidades.

- a) **Definición conceptual.** Coexistencia en el mismo individuo de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.

- b) **Definición operacional.** Se interrogara a los pacientes sobre la existencia de otras enfermedades crónico-degenerativas como DM2, HAS, obesidad etc.
- c) **Tipo de variable.** Cualitativa y politómica
- d) **Escala de medición.** Nominal
- e) **Unidad de medición.** No=0 Dm2=1, HAS=2, obesidad=3

Biometría Hemática.

- a) **Definición conceptual.** Prueba de laboratorio que consiste en un análisis cuantitativo y cualitativo de las diferentes células que componen la sangre.
- b) **Definición operacional.** A todos los participantes se tomara una muestra para su medición.
- c) **Tipo de variable.** Cuantitativa
- d) **Escala de medición.** Razón
- e) **Unidad de medición.** g/dL y/o cel./millón

Pruebas de función hepática.

- a) **Definición conceptual.** Son un conjunto de pruebas bioquímicas que permiten detectar el estado de las distintas funciones del hígado.
- b) **Definición operacional.** Se tomara una muestra de sangre donde se analizaran transaminasas y enzimas hepáticas.
- c) **Tipo de variable.** Cuantitativa
- d) **Escala de medición.** Razón

e) **Unidad de medición.** U/l y/o g/l

Pruebas de función renal.

a) **Definición conceptual.** Analítica de laboratorio comunes empleados para evaluar el funcionamiento del riñón.

b) **Definición operacional.** Se tomara una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas de urea y creatinina. El valor promedio de urea de un adulto hombre de 18 a 55 mg/dl y una mujer de 17 a 43 mg7dl. Siendo de creatinina en hombre de .84 a 1.44mg/dl y en mujeres de .66 a 1.09 mg7dl.

c) **Tipo de variable.** Cuantitativa

d) **Escala de medición.** Continua

e) **Unidad de medición.** mg/dl

Deshidrogenasa Láctica (DHL) sérica

a) **Definición conceptual.** Es una proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos, con una interconversión del dinucleotido de adenina-nicotinamida Normalmente hay 5 isoenzimas de la deshidrogenasa láctica presentes en células vivas y conformadas por la combinación de polipéptidos –M y polipéptidos –H. El incremento en esta refleja varios fenómenos como: actividad osteoblástica, hemolisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica, etc.

- b) **Definición operacional.** Se tomara una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas de DHL, el valor promedio normal del adulto va de 50-150 U/L.
- c) **Tipo de variable.** Cuantitativa
- d) **Escala de medición.** Razón
- e) **Unidad de medición.** U/L

(ANEXO 2)

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PIEL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA CINASAS.”

Fecha: _____

1.- Identificación

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ Género: _____

Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____

2.- Antecedentes

Ninguno ()

Diabetes Mellitus:

Hipertensión:

Obesidad:

Otras _____

3.-Diagnostico y manejo oncológico:

Estadio clínico: _____

Clasificación TNMB _____

Tiempo de evolución. _____

Tratamiento actual: _____ Fecha de inicio: _____

4.- Dermatitis, si (), no ()

Fecha de inicio: _____

Sintomas: _____

Topografía _____

5.- Estudios de laboratorio, gabinete y biopsia de piel: si () no ()

Laboratorio (BH, QS, PFHS, EGO)

Rx de Tórax PA

Biopsia de piel

DIAGNOSTICO DE LA DERMATOSIS: _____

¿Se suspendió el tratamiento oncológico?: si (), no ()

6.- SEGUNDA CONSULTA:

Fecha: _____
Dermatosis, si (), no ()
Fecha de inicio: _____
Síntomas: _____
EF: _____

Estudios de laboratorio, gabinete y biopsia de piel: si (), no ()
Laboratorio (BH, QS, EGO)
Rx de Tórax PA
Biopsia de piel

DIAGNOSTICO DE LA DERMATOSIS: _____
¿Se suspendió el tratamiento oncológico?: si (), no ()

7.- TERCERA CONSULTA

Fecha: _____
Dermatosis si () no ()
Fecha de inicio: _____
Síntomas: _____
EF: _____

Estudios de laboratorio, gabinete y biopsia de piel: si (), no ()
Laboratorio (BH, QS, EGO)
Rx de Tórax PA
Biopsia de piel

DIAGNOSTICO DE LA DERMATOSIS: _____
¿Se suspendió el tratamiento oncológico?: si (), no ()

INVESTIGADOR QUE REALIZO EL ESTUDIO: _____

(ANEXO 3)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: “Incidencia de reacciones adversas en piel en pacientes con tratamiento con Inhibidores de tirosina cinasas..”

Lugar y fecha: México D. F. a 08 de diciembre de 2014.

Número de registro: _____.

Justificación y objetivo del estudio: El cual tiene como objetivo detectar las reacciones en piel que probablemente ocurran durante su tratamiento oncológico.

Procedimientos: Su participación consiste en responder las preguntas de un cuestionario sobre su padecimiento, antecedentes familiares y personales. Así como la exploración de su piel. Usted deberá acudir a la consulta externa una vez por mes durante tres ocasiones.

Posibles riesgos y molestias: Durante su participación no se modificara su tratamiento ni se realizara algún tipo de procedimiento que ponga en riesgo su vida. Sin embargo, existe la molestia de acudir a la consulta externa de dermatología en tres citas mensuales en forma consecutiva.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: En caso de que usted tenga algún problema en su piel como consecuencia de su tratamiento oncológico esto se le informara a usted y a su médico tratante para que se tomen medidas al respecto.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Los resultados del estudio se manejaran de forma confidencial

Participación o retiro: Su participación en el estudio es voluntaria y tiene la opción de no participar, sin que esto represente pérdida de sus derechos como paciente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Privacidad y confidencialidad: Su nombre no se identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, al resultado de su estudio se le asignara un número y será utilizado de forma confidencial.

Beneficios al término del estudio: En cualquier momento se le informara si usted tiene algún problema de su piel durante el tiempo que dure su estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadores responsables: Dr. Aarón Vázquez Hernández y Dra. Mireille Bonnafoux Alcaraz.

Nombre y firma del participante: _____

Nombre y firma de Testigo: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720.

Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

comision.etica@imss.gob.mx

(ANEXO 4)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos.

El riesgo de la investigación de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud, es mínimo. La intervención consiste en tres consultas médicas a fin de investigar algún padecimiento en la piel relacionado con su tratamiento médico. Siendo esto último un beneficio para el paciente por participar en el estudio.

La información recabada durante su consulta se manejará de manera confidencial con el participante, y al momento de la publicación será asignado un número para cada uno de ellos, con la finalidad de proteger sus datos personales.

Todos los datos del paciente serán recolectados mediante una carta de consentimiento informado (anexo 2), donde se explica de manera sencilla la información acerca del estudio, así como sus objetivos y la forma en que se llevará a cabo. Se incluirá a todos los pacientes en tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa que cumplan con los criterios de inclusión.