



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS POR  
QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

CLAUDIA GABRIELA TÉLLEZ SOLIS

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MIREYA LÓPEZ GAMBOA

ASESOR DE TESIS: DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRIGUEZ



**INCan**  
Instituto Nacional de Cancerología

CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2017



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.

A mis padres:

Por ser el motor de mis sueños, mi apoyo constante y la fuerza para continuar.

*“No te rindas, ponte metas, lucha para cumplir lo que te propones y ve siempre adelante”*

*Eugenio Téllez y Agustina Solis*

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia y principalmente a mis padres que son lo más importante para mí, gracias por confiar y creer en mí; porque con su lucha incansable lograron educarme y formarme e hicieron todo lo posible por hacerme lo que soy, ayudándome a lograr mis metas, siendo mi mayor ejemplo y mi guía para llegar al final del camino; por brindarme siempre su tiempo, cuidar de mí, por sus consejos, por siempre luchar por mi bienestar y dar todo por mí. A mis hermanas y sobrinos que de igual manera llenan mi vida de felicidad y momentos inolvidables.

A la máxima casa de estudios Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza que me formo y acogió por cinco años, en la que aprendí y logré muchas cosas, que se fue convirtiendo en mi casa por las múltiples horas que pasaba allí.

Al Instituto Nacional de Cancerología, Centro Institucional de Farmacovigilancia que me permitió estar en sus instalaciones. Al Maestro Jorge Luis Islas, la Dra. Mireya López Gamboa, Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez que confiaron en mí y me asesoraron para la realización de este proyecto. A cada uno de los sinodales por su paciencia, dedicación y tiempo empleado.

Una persona no menos importante y que fue parte fundamental para la realización de esta tesis, la Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González que me abrió las puertas de su consultorio, fue paciente y me compartió una parte de su conocimiento, para poder realizar esta tesis, también por compartir material suyo (fotos) para complementar este trabajo.

## INDICE

	<b>Página</b>
Resumen	1
1. Introducción.....	2
2. Marco teórico	
2.1 Cáncer.....	3
2.2 Estrategias Terapéuticas en Oncología.....	3
2.2.1 Quimioterapia (terapia no selectiva o tradicional).....	4
2.2.2 Terapia dirigida .....	5
2.3 Farmacovigilancia.....	10
2.3.1 Farmacovigilancia en la quimioterapia.....	11
2.4 Clasificación de las reacciones adversas.....	13
2.4.1 Clasificación según la NOM-220-SSA1-2012.....	13
2.4.2 Clasificación MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).....	15
2.4.3 Clasificación CIOMS ( <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> ).....	18
3. Planteamiento del problema.....	19
4. Objetivo general.....	19
5. Objetivos específicos.....	20
6. Hipótesis.....	20
7. Metodología.....	20

8. Resultados.....	26
9. Discusión de resultados.....	42
10. Conclusiones.....	51
11. Referencias.....	53
12. Anexos	
12.1 Formato Interno para Recolección de Información de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento.....	60
12.2 “Formato Interno para Recolección de Información de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento en Dermatología” .....	62
12.3 Formato de “Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos” de Cofepris.....	63
12.4 Reacciones adversas dermatológicas: piel, pelo y uñas.....	64

## Resumen

La quimioterapia son medicamentos que pueden causar reacciones adversas (RAM), las cuales pueden manifestarse en cualquier parte del organismo; a partir de estudios se sabe que el órgano con mayor daño resulta ser la piel más que otros. Existe poca información estadística que indique las RAM dermatológicas en México. De esta manera el objetivo principal fue determinar la prevalencia de las reacciones adversas de tipo dermatológicas en pacientes que recibieron quimioterapia y/o terapia dirigida en el Instituto Nacional de Cancerología.

Primeramente se obtuvo la información de sospecha de reacciones adversas. Las dudosas se sometieron a biopsias de piel para confirmación. Se realizó un análisis de causalidad con el algoritmo de naranjo. Se utilizó el software PPROVigi® para la evaluación de las RAM, las cuales fueron clasificadas según los criterios de la NOM-220-SSA1-2012, MedDRA y CIOMS. Se hizo la notificación de las RAM al CNFV (Centro Nacional de Farmacovigilancia).

Se obtuvieron los siguientes resultados, la prevalencia de RAM fue 20% (235 casos), las cuales 148(63%) correspondieron a terapia dirigida y 87(37%) a terapia tradicional, el afatinib fue el que mostró la mayor proporción con 31(13%), seguido de paclitaxel y capecitabina con 29(12%) cada uno. Se observaron 694 RAM en total, la mayor frecuencia correspondió a afatinib con 119 (17%) RAM. Clasificando las RAM por órgano y sistema 588(85%) fueron de trastornos de piel y tejido subcutáneo, siendo la xerosis la más frecuente 112 (16%). Se hicieron 6 biopsias de las cuales 4 fueron RAM, las manos y los pies fueron las áreas corporales más afectadas [207 (30%)], dañando más las uñas con 136 casos (66%). De las RAM detectadas 485 (69%) fueron moderadas y probables 503 (72%). En conclusión las reacciones adversas por quimioterapia tradicional y terapia dirigida resultan estar ligadas al mecanismo de acción, por lo que en algunos casos son diferentes; conociendo la frecuencia de las RAM puede ayudar a la prevención o disminución de la gravedad y con ello mejorar la calidad de vida del paciente.

## 1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que puede afectar cualquier parte del organismo, por lo que se ha optado por nombrar a la mayoría por su lugar de origen. Es considerado a nivel mundial la primera causa de muerte y la tercera en México. Estadística reportada en 2012, menciona a nivel mundial casos nuevos y muertes relacionadas con el mismo.

Hablando a nivel nacional, en particular el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) para el 2014 reporta más de 100 mil consultas, de las cuales aproximadamente más de 2000 son casos nuevos de cáncer.

Existen terapias para detener el proceso cancerígeno, entre las que se encuentra la quimioterapia. El objetivo principal de un tratamiento es curar al paciente y brindarle bienestar físico y psicológico, lo que conlleva a dar buena calidad de vida a los pacientes. La quimioterapia son medicamentos, que pueden causar reacciones adversas (RAM), las cuales pueden manifestarse en cualquier parte del organismo. A partir de estudios se sabe que el órgano con mayor daño resulta ser la piel más que otros.

Al mencionar RAM se puede decir que son frecuentes y no siempre son bien conocidas por el paciente, y muchas veces son subestimadas por el personal de salud, debido a que existe mayor preocupación por la eficacia antitumoral del tratamiento, que por los efectos ocasionados por el mismo. Por el contrario, la preocupación de los pacientes generalmente radica en los problemas que pueden alterar su aspecto físico, ya que esto les provocaría inseguridad e inestabilidad emocional al verse diferente frente a los demás. Lo que puede ocasionar desapego al tratamiento o incluso suspensión de él, por el deseo de verse bien. La relevancia de conocer los efectos provocados por los medicamentos es para que las complicaciones sean detectadas preferentemente en forma precoz, para prevenir su aparición con ayuda de pre-medicación al iniciar el tratamiento, evitando así la interrupción del mismo.

Debido a que es poca la información estadística que indique las RAM dermatológicas en México. Se realizó un estudio en el INCan que aporte información dermatológica de población mexicana sobre quimioterapia, ya que el INCan es un lugar donde existe concentración de la población de estudio, lo que facilita la obtención de la información.



## **2. Marco teórico**

### **2.1 Cáncer**

El cáncer es una enfermedad que comienza con la transformación de una célula normal a una tumoral, que después puede causar lesiones precancerosas y posteriormente tumores. Una de las características de esta enfermedad es la multiplicación rápida de células, que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos (metástasis), siendo esta última la principal causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup> Si se detecta en etapas tempranas y es tratado adecuadamente, puede detenerse o controlarse; aunque en México el 60% de los casos son detectados en etapas avanzadas.<sup>2</sup> Puede afectar cualquier parte del organismo, por lo que se ha optado por nombrar a la mayoría por su lugar de origen,<sup>3</sup> debido a que se conocen más de 100 tipos de cáncer.<sup>2</sup>

Se pueden mencionar algunos factores de riesgo para el cáncer como lo son: índice de masa corporal alto, mala alimentación, falta de actividad física, consumo de tabaco y alcohol. Agentes infecciosos, entre ellos *Helicobacter pylori*, los virus de la hepatitis B y C y el Virus de Papiloma Humano, que causan principalmente cáncer gástrico, de hígado y cánceres de cuello uterino.<sup>4,5</sup>

### **2.2 Estrategias terapéuticas en oncología**

La idea que se tiene ante un diagnóstico de cáncer es la de muerte inminente; sin embargo, ahora existen tratamientos para esta enfermedad que la detienen o permiten la supervivencia del paciente. El tratamiento para cada paciente oncológico es individualizado, por lo que va a depender del tipo de cáncer y las características de cada uno para su elección.<sup>6, 7</sup>

Entre los elementos considerados en la elección de la terapia se encuentran: el tiempo que se tarda en buscar atención médica, síntomas, edad, sexo, estado inmunitario, psicológico, económico y de salud en general. Mientras que para la enfermedad se observa, la agresividad del cáncer, la predicción respecto a su diseminación (estadio),

localización, presencia de metástasis y grado de diferenciación histológica. A medida que se reducen las posibilidades de curación, se justifica la preferencia por administrar un tratamiento más radical, aunque en ocasiones no se alcanzan resultados satisfactorios.<sup>7</sup> Las terapias de uso común son: quimioterapia y/o su variación terapia dirigida, cirugía y radioterapia; obteniendo algunas veces mejores resultados con la combinación de éstos; pudiendo ser necesario de uno o más procedimientos.<sup>8</sup>

### **2.2.1 Quimioterapia (terapia no selectiva o tradicional)**

Al hablar de terapia farmacológica para el cáncer es necesario mencionar primeramente la quimioterapia tradicional. A partir de este momento se le llamará a la quimioterapia terapia no selectiva o terapia tradicional; es importante mencionar que este término no es encontrado de esta manera en la literatura, pero se llamará así para mejor entendimiento. En general, la quimioterapia consta de tratamiento con medicamentos que perturban a todas las células, no solo a las tumorales. Afecta su crecimiento a través de la inhibición de la síntesis de nuevas composiciones genéticas o causa daños irreversibles en el ADN. Se puede recibir en diferentes regímenes y es determinada por las características del paciente, el tumor y la toxicidad acumulada de los tratamientos.<sup>9</sup>

Hablando de terapia farmacológica para cáncer se puede encontrar una variación de la quimioterapia llamada terapia dirigida debido a que tiene diferente mecanismo de acción a la quimioterapia conocida (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Diferencia entre medicamentos para tratar cáncer: terapia dirigida y terapia no selectiva.<sup>10,11</sup>

<b>Terapia dirigida</b>	<b>Terapia no selectiva</b>
Actúan en blancos moleculares específicos que están asociados con el cáncer.	Alteran a todas las células no solo a las tumorales.
Se eligen o diseñan deliberadamente para que actúen en sus blancos (a partir de información de genes y proteínas de una persona).	La mayoría actúan en todas las células tanto normales como cancerosas que se dividen con rapidez.
Los fármacos son con frecuencia citostáticos (bloquean la proliferación de las células tumorales).	Los fármacos ordinarios de quimioterapia son citotóxicos (destruyen células tumorales).
La mayoría de las terapias dirigidas son pequeñas moléculas o moléculas muy grandes como los anticuerpos monoclonales.	

### **2.2.2 Terapia dirigida**

La terapia dirigida contrasta con la estrategia tradicional de emplear terapias citotóxicas no específicas.<sup>10</sup>

Se le llama terapia dirigida (“fármacos dirigidos molecularmente”, “terapias dirigidas molecularmente”, “medicinas de precisión”) a fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer, al interferir en funciones claves de moléculas específicas (blancos moleculares) que participan en el crecimiento, supervivencia de las células cancerosas; el avance y diseminación del cáncer.<sup>11</sup>

Son compuestos que interactúan con blancos moleculares específicos, situados en distintas vías intracelulares, que conducen al crecimiento tumoral o progresión. Son moléculas pequeñas, que tienen la habilidad de entrar en las células con relativa facilidad (como fármacos antiangiogénicos), y afectar su funcionamiento provocando su muerte; o anticuerpos monoclonales que son relativamente grandes, estos no pueden entrar en las células, pero están destinados a alterar los receptores del exterior de las células, por lo que solo se usan blancos que están fuera de las células o en la superficie de ellas.<sup>10,11,12.</sup>

Aunque los pacientes con un tipo y etapa clínica particular son a menudo tratados de una misma forma, cada uno puede representar una fisiopatología molecular diferente y requerir tratamientos más específicos. Algunos blancos moleculares pueden ser proteínas presentes o más abundantes en las células cancerosas, pero no en las normales; otras podrían ser proteínas en mutación (alteradas) que conducen al avance del cáncer. La selección de los blancos adecuados debe estar basada en un detallado conocimiento de las alteraciones, que conducen a la tumorigénesis y a la progresión tumoral.<sup>11,13</sup>

Por mencionar algunos, se encuentran los inhibidores de la transducción de señales: bloquean las actividades de moléculas que participan en la transducción de señales, el proceso por el cual una célula recibe las señales de su entorno.<sup>11,12</sup>

Inhibidores de angiogénesis: bloquean el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos para los tumores, evitando que crezcan; puesto que evita que se provean de oxígeno y nutrientes que necesitan, para un crecimiento continuo. Algunas terapias que inhiben la angiogénesis interfieren con la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una sustancia que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>11,12</sup>

Los anticuerpos monoclonales representan una nueva forma de entrega de terapia, esto a través de antígenos diana específicos expresados en células específicas. Estos juegan un papel en el sistema inmune adaptativo, mediante el reconocimiento de antígenos extraños y posteriormente provocar su eliminación. La capacidad de dirigirse específicamente a un antígeno afín y de las observaciones de la expresión antigénica de las células malignas, condujo al desarrollo de anticuerpos monoclonales que se han vuelto un estándar de cuidado en muchos tumores malignos.<sup>14</sup>

Los anticuerpos monoclonales se aprovechan de objetivos relacionados con el tumor, incluyendo moléculas de superficie celular, efectores solubles, y maquinaria de señalización celular que puede ser expresada de forma selectiva, sobreexpresada o mutada. Generalmente son anticuerpos "desnudos" que llevan (no son efector) "carga útil", o anticuerpos conjugados que consisten en un (fragmento o anticuerpo) anticuerpo unido covalentemente a compuestos citotóxicos, como fármacos, inmunotoxinas o radioisótopos, estos casan el antígeno diana para entregar directamente el agente citotóxico.<sup>11,12,14</sup>

Es importante mencionar que las terapias dirigidas no reemplazan la quimioterapia tradicional, al contrario, en la actualidad se utilizan en combinación para tratar algunos tipos de cáncer.<sup>11</sup>

Por otra parte, los fármacos usados se pueden dividir en varios grupos basándose en factores tales como mecanismo de acción, estructura química y relación con otros medicamentos (Cuadro 2 y 3). Como algunos fármacos actúan en más de una forma, pueden pertenecer a más de un grupo. La importancia de saber el mecanismo de acción es para predecir sus efectos adversos.

**Cuadro 2.** Clasificación de terapia no selectiva en base a su mecanismo de acción. <sup>8,15</sup>

Clasificación	Mecanismo de acción	Uso	Ejemplo
Agentes alquilantes	Daña directamente el ADN evitando la reproducción de las células cancerosas. No son específicos de fase.	Tratamiento de muchas clases diferentes de cánceres, incluso leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y sarcoma, al igual que cánceres de pulmón, de seno y de ovarios.	Mostazas nitrogenadas: mecloretamina, clorambucil y melfalán. Nitrosoureas: estreptozocina, carmustina y lomustina. Alquil sulfonatos: busulfan. Triazinas: dacarbazina y temozolomida. Etileniminas: tiotepa y altretamina. Platinos: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino.
Antimetabolitos	Interfieren con el crecimiento del ADN y ARN al sustituir los elementos fundamentales de estas moléculas. Dañan las células durante la fase S.	Comúnmente para tratar leucemias, cánceres de seno, de ovarios y del tracto intestinal, así como otros tipos de cáncer.	Capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, floxiridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, pemetrexed, pentostatin, raltitrexed, tioguanina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina,
Antibióticos antitumorales	Las antraciclinas: interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN. Ejercen su acción en todas las fases del ciclo celular	Las antraciclinas: se usan ampliamente para tratar varios tipos de cáncer.  Otros antibióticos: Mitoxantrona se usa para tratar cáncer de la próstata, cáncer del seno, linfoma y leucemia.	Antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina.  Otros antibióticos: mitoxantrona actinomicina D, bleomicina, mitomicina-C.
Inhibidores de Topoisomerasa	Interfieren con las enzimas topoisomerasas, que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar.	Para tratar ciertas leucemias, así como cánceres del pulmón, de ovarios, gastrointestinales y de otro tipo.	Inhibidores de Topoisomerasa I: irinotecan, topotecan.  Inhibidores de topoisomerasa II: etopósido, tenipósido, mitoxantrona
Inhibidores de la mitosis	Pueden detener la mitosis o evitar que las enzimas sinteticen las proteínas necesarias para la reproducción de las células. Ejercen su acción durante la fase M del ciclo celular, pero pueden dañar las células en todas las fases.	Para tratar muchos tipos de cáncer como cáncer del seno, del pulmón, mielomas, linfomas y leucemias	Alcaloides de la Vinca Vincristina: vinorelbina, vinblastina, estramustina. Taxanos: paclitaxel, Docetaxel, cabazitaxel Epotilones: ixabepilone

**Cuadro 3.** Clasificación de terapia dirigida en base a su mecanismo de acción.<sup>10,11,16,17</sup>

Clasificación	Mecanismo de acción	Uso	Ejemplo
Hormonales	Actúan al impedir que el cuerpo produzca hormonas o para interferir con su acción, retardando o deteniendo el crecimiento de las células tumorales.	Cáncer de mama y próstata	Aminoglutetimida, mitotano, fluoximesterona, testosterona, testolactona, bicalutamida, flutamida, enzalutamida, nilutamida, tamoxifeno, toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, premarin, acetato de goserelina, acetato de leuprolido, pamoato de triptorelin, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, megestrol, progestinas, raloxifeno.
Anti-HER EGFR	Inhibidores de tirosinquinasa	Cáncer de pulmón Cáncer de páncreas Cáncer de mama	Afatinib, canertinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, vandetanib.
	Anticuerpo monoclonal	Cáncer de colon Cáncer de mama	Cetuximab, matuzumab, nimotuzumab, panitumumab, pertuzumab, Trastuzumab, panitumumab
Terapias antiangiogénicas	Inhibidores de tirosinquinasa	Cáncer de riñón Hepatocarcinoma, Tumor del estroma gastrointestinal	Sorafenib, sunitinib, pazopanib, regorafenib
	Anticuerpo monoclonal	Cáncer de mama, de pulmón, de colon, de riñón, gliomas	Bevacizumab, ramucirumab
Otros	Inhibidores de tirosinquinasa	Tumor del estroma gastrointestinal, Leucemia Mieloide Crónica, Cáncer de riñón.	Imatinib, dasatinib, everolimus, temsirolimus
	Anticuerpo monoclonal	Linfoma	Rituximab, denosumab, nivolumab
	Otros	Melanoma	Vemurafenib

## 2.3 Farmacovigilancia

La ciencia encargada en estudiar el uso y los efectos de los medicamentos en poblaciones es llamada farmacovigilancia; a partir de recopilar (recoger, vigilar, investigar) y posteriormente evaluar información completa sobre efectos causados, tiene como objetivo identificar información nueva sobre reacciones adversas y prevenir daños en los pacientes. Cabe mencionar que una reacción adversa es llamada a cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.<sup>18</sup>

Se apoya de notificaciones que son realizadas a través de un formato de aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, el cual debe ser llenado por el notificador, mediante el cual se hace del conocimiento que el paciente ha desarrollado una sospecha o reacción adversa causada por medicamentos.<sup>18</sup>

Actualmente los medicamentos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades, a pesar de todas las ventajas que ofrecen pueden convertirse en un problema, esto con la presencia de reacciones adversas. En algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.<sup>19,20</sup>

Hablando de notificaciones de medicamentos en general, en México durante el año 2006 se recibieron un total de 11,739 notificaciones de sospechas de reacciones adversas y para el año 2007 se recibieron un total de 15,728. Es importante recalcar que durante el 2007 hubo un incremento del 34% en el número de notificaciones reportadas con respecto al año anterior.<sup>21</sup>

Las reacciones adversas pueden ocurrir en cualquier parte del organismo, pudiendo ser específicos o con mayor aparición en ciertos lugares.<sup>22</sup> Para el año 2006 en México el órgano o sistema más afectado fue piel y anexos (21%), seguido por el sistema gastrointestinal (19.91%) y el sistema nervioso central (19.11%). Mientras que para el 2007 los órganos o sistemas del cuerpo humano más afectados



corresponden a gastrointestinal (22.38%), seguido por piel y anexos (17.73%) y el sistema nervioso central (17.62%). De acuerdo a la literatura se encuentra que la piel es el blanco más frecuente de los medicamentos. Las reacciones adversas cutáneas ocurren en 2% de todos los tratamientos y son más frecuentes en mujeres.<sup>21</sup>

Se realizó un estudio descriptivo en el que se recibieron 98 notificaciones de medicamentos en general, las reacciones más comunes fueron: dermatológicas (n=60, 61.2%), gastrointestinales (n=15,14.3%) y neurológicas (n=14,14.3%); cuarenta y tres casos fueron atribuidos a antibióticos, 15 casos a AINE.<sup>22</sup>

En otro se analizaron 119 reportes, en los que las RAM más frecuentes correspondieron a las reacciones dermatológicas (31.1%), seguidas por las hematológicas (25.2%). Los medicamentos asociados a las reacciones, la quimioterapia resultó ser lo más frecuente (68,9%), los antibióticos y los AINEs presentaron frecuencias mucho menores (5,9% y 4,2% respectivamente).<sup>23</sup>

### **2.3.1 Farmacovigilancia en quimioterapia**

Cada vez hay más pruebas de los efectos negativos que puede causar la quimioterapia, que pueden dar lugar a modificaciones de la dosis, interrupción de tratamiento o prolongación del mismo.<sup>20, 24</sup>

Se realizó una cohorte retrospectiva en el hospital infantil de México, la que se determinó la frecuencia de reacciones adversas a vincristina y L-asparaginasa (terapia tradicional) en cuarenta niños, se les administro a 19 pacientes vincristina, vincristina más L-asparaginasa a 19 pacientes y sólo a 2 pacientes L- asparaginasa, se detectaron ciento noventa reacciones adversas en los pacientes, las reacciones de mayor incidencia fueron: náuseas, vómitos, neutropenia, diarrea, estreñimiento, mucositis, dolor de cabeza y dolor abdominal.<sup>25</sup>

En cuanto a terapia dirigida, era considerada más selectiva y menos tóxica que los fármacos tradicionales, puesto que las células cancerosas dependen más de los blancos que de las células normales, se esperaba que dañara menos las células normales, lo que implicaba reducción de los efectos secundarios y mejora en la calidad de vida.<sup>10,11,24</sup>

Sin embargo, las terapias dirigidas pueden tener efectos secundarios importantes, tanto que se han relacionado con mejores resultados de los pacientes. Pudiendo ocasionar efectos adversos graves, aunque estos suelen ser diferentes de los observados con la quimioterapia tradicional. Por ejemplo, con la administración de la terapia dirigida suelen presentar problemas en la piel, el cabello, las uñas y/o los ojos.<sup>12,24,26</sup> Por lo que este tipo de circunstancias van a influir directamente con el tratamiento y su adherencia.

Aunque las complicaciones cutáneas secundarias a la quimioterapia son frecuentes, han sido poco informadas en la literatura y muchas veces son subestimadas por el personal de salud, que se encuentran más preocupados por la eficacia antitumoral del tratamiento.<sup>27</sup> No obstante, la preocupación de los pacientes generalmente radica en los problemas que pueden alterar su aspecto físico, ya que esto les provocaría inseguridad e inestabilidad emocional.<sup>28,29</sup> Por lo que es importante asegurar que el paciente sea capaz de tolerar los efectos provocados por el tratamiento, antes de la prescripción.<sup>27</sup>

La relevancia de conocer los efectos provocados por los medicamentos, es para que las complicaciones sean detectadas preferentemente en forma precoz y eventualmente prevenir su aparición con la administración de otros medicamentos. De esta manera se podría evitar la interrupción inoportuna del tratamiento, es decir, la suspensión del medicamento cuando está logrando efectos satisfactorios, y así permitirle al paciente una buena calidad de vida.<sup>29</sup>

Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas por las reacciones adversas, entre los descritos con mayor frecuencia comprometen especialmente el cabello (alopecia) y las uñas. Las glándulas sebáceas y sudoríparas también reciben el impacto negativo de la quimioterapia. En cuanto a las mucosas, en especial la boca, manifiesta las consecuencias de la acción citotóxica directa, infecciones, disminución de polimorfonucleares y recuento de plaquetas. Entre los efectos adversos cutáneos los más frecuentes son hiperpigmentación, eritema acral y fototoxicidad; muchas de estas reacciones son específicas para un tipo de medicamento.<sup>30</sup>

Las partes que conforman la piel comenzando con la superior llamada epidermis, seguida de la dermis y finalizando con la hipodermis. Existen proteínas receptoras situadas en toda el área que conforma la piel; pudiéndose observar receptores (blancos terapéuticos de la terapia dirigida) de KIT (Tirosina quinasa), VEGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico).<sup>31,32</sup> Es por ello que se dice que las reacciones adversas por esta terapia son más de tipo dermatológico.

## **2.4 Clasificación de las Reacciones Adversas de Medicamentos.**

Existen criterios para clasificar las reacciones adversas a medicamentos entre ellos se encuentran:

### **2.4.1 Clasificación según la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia<sup>18</sup>**

Esta clasificación es a nivel nacional y es en base a:

a) **Calidad de la información** (por exhaustividad e integridad de los datos que contiene)

Grado 0: cuando la notificación sólo incluye un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

Grado 1: cuando además de los datos del grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa, evento adverso o reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2: cuando además de los datos del grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

Grado 3: cuando además de los datos del grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

b) **Severidad** (intensidad de la manifestación clínica):

Leves: se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

Moderadas: interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

Severas: interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.

c) **Desenlace** de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica:

Graves (serias): cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que: Causa la muerte de paciente, ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

No Graves: a los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificado en los incisos anteriores.

d) **Causalidad** por algoritmo de Naranjo.

Siendo la interpretación final de la suma total de la puntuación quien establece la causalidad de manera: Segura >9; probable 5-8; posible 1-4; improbable 0.

#### **2.4.2 MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)**

Partiendo de la idea de que es imprescindible establecer una nomenclatura o terminología única y aceptable, para todos los sectores profesionales y científicos implicados en la comunicación médica. Se consideró realizar listas de términos y glosarios normativos, con la finalidad de fijar un único término como aceptable para designar un solo concepto, rechazando todos los demás sinónimos.<sup>33</sup>

Existen diferentes nomenclaturas para estandarizar o normalizar la terminología, entre las cuales se encuentra MedDRA.

Es un diccionario de terminología médica (y tesoro) internacional, clínicamente validado, es utilizado por las autoridades reguladoras en la industria farmacéutica durante el proceso de regulación, desde la pre-comercialización y post-comercialización y para la entrada de datos, recuperación, evaluación. Su objetivo primordial es proporcionar una clasificación eficiente reconocida internacionalmente

por la presentación de informes y comunicación de datos entre países; es ampliamente utilizado a nivel internacional, su uso actualmente es obligatorio en Europa y Japón para la presentación de informes de seguridad.<sup>34,35</sup>

Está organizado por cinco niveles: Clasificación de órgano-sistema (SOC), dividido en Términos de Grupo de Alto Nivel (HLGT), Términos de Alto Nivel (HLT), Términos preferidos (PT) y finalmente en Términos de nivel bajo (LLT).<sup>36,37</sup>

Generalmente permite una descripción precisa de las reacciones adversas a medicamentos y temas relacionados (ej. las investigaciones y los procedimientos quirúrgicos realizados en el paciente). Está organizado en cinco niveles: Clasificación de órgano-sistema (SOC), dividido en Términos de Grupo de Alto Nivel (HLGT), Términos de Alto Nivel (HLT), Términos preferidos (PT) y finalmente en Términos de nivel bajo (LLT).<sup>38,34</sup>

a) Términos LLT constituyen el nivel más bajo de la terminología; cada término LLT está enlazado con un solo término PT. Tienen una de las siguientes relaciones con su término PT de origen: sinónimos, variantes en el léxico, cuasi-sinónimos (considerados como sinónimos en una terminología determinada), subelementos (de un PT de origen, son representados por términos LLT con información más detallada como especificidad anatómica) y términos LLT idénticos a su PT. También pueden contener términos coloquiales o exclusivos desde el punto de vista cultural.<sup>38</sup>

b) Términos PT

Un término PT es un descriptor un solo concepto médico para un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, recomendación terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, y características de antecedentes médicos, sociales o familiares, deben ser inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible dentro del contexto de los requisitos internacionales.<sup>38</sup>

No existe límite para el número de términos LLT que pueden enlazarse con un PT; no obstante, un PT debe tener por lo menos un enlace con un LLT.

Los términos PT están subordinados a los términos HLT. Un término PT debe estar enlazado por lo menos con un grupo SOC y puede estar enlazado con tantos grupos SOC como corresponda. Sólo puede enlazarse con cada SOC mediante una ruta HLT=>HLGT=>SOC.<sup>38</sup>

c) Término HLT

Es una categoría inclusiva que enlaza los términos PT con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Son un nivel de agrupamiento y no están destinados a ser un nivel de codificación, están subordinados a los términos HLGT. Un término HLT debe estar enlazado por lo menos con un grupo SOC mediante un término HLGT. Sólo puede enlazarse con un grupo SOC específico mediante una ruta (p. ej. enlazados sólo con un HLGT por grupo SOC).<sup>38</sup>

d) Término HLGT

Es un descriptor de uno o más términos HLT relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Los términos HLGT están subordinados a los grupos SOC. No existe un límite para el número de grupos SOC con los que puede enlazarse un término HLGT.<sup>38</sup>

e) Grupo SOC es el nivel más alto de la jerarquía que ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos. Los grupos SOC comprenden grupos por: etiología (ej. SOC Infecciones e infestaciones), lugar de manifestación (ej. SOC Trastornos gastrointestinales) y propósito (ej. SOC Procedimientos médicos y quirúrgicos).<sup>38</sup>

Cada término preferido está vinculado a un SOC primario y puede estar vinculado a otros SOC's secundarios; los LLT's son generalmente sinónimos de los PT's. También el mismo PT puede pertenecer a varios SOC, esto permite agrupar términos de diferentes maneras, dependiendo del contexto necesidades.<sup>34,38</sup>

El número total de términos únicos en cada nivel: SOC 26; HLGT 335; HLT 1710; PT 19086 y LLT 69019.<sup>38</sup>

### 2.4.3 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)

**Cuadro 4.** Clasificación de frecuencia CIOMS<sup>39</sup>

<b>RAM</b>	<b>N expuestos para una RAM</b>	<b>% de los expuestos</b>
*Muy frecuente	>1:10	10% o más
Frecuente	>1:10 y <1:100	>1 y <10%
Poco frecuente (Infrecuente)	>1:100 y <1:1000	>0.1 y <1%
Rara	>1:10000 y <1:1000	>0.01 y <0.1%
*Muy rara	<1:10000	<0.01%

\*Opcionales



### **3. Planteamiento del problema**

El cáncer es una enfermedad que puede afectar cualquier parte del organismo. Es considerado a nivel mundial la primera causa de muerte y la tercera en México. Entre la terapia para detener el proceso celular maligno se encuentran: cirugía, radioterapia y quimioterapia con su variación terapia dirigida y que consta de tratamiento con medicamentos. Es por ello que se ve en la necesidad de mencionar que los medicamentos pueden causar reacciones adversas (RAM) en el organismo.

El número de reportes de RAM es cada vez mayor. A partir de estudios se sabe que el órgano con mayor daño resulta ser la piel más que otros. Cabe mencionar que hay poca información sobre estos eventos dermatológicos en México.

Debido a que las RAM dermatológicas son consideradas un problema para el paciente y hay poca información estadística, se plantean las siguientes preguntas de investigación, ¿Cuál es la prevalencia de RAM dermatológicas en pacientes sometidos a terapia oncológica?, ¿Qué RAM dermatológicas son más frecuentes y que áreas se afectaron en estos pacientes?, ¿Cuál es la severidad de estas RAM en los pacientes oncológicos? para así aportar información de la población mexicana a la literatura.

### **4. Objetivo general.**

Determinar la prevalencia de las reacciones adversas de tipo dermatológicas en pacientes que reciben quimioterapia tradicional y su variación terapia dirigida en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **5. Objetivos específicos**

- Identificar las sospechas de reacciones dermatológicas causadas por quimioterapia tradicional y terapia dirigida.
- Determinar la frecuencia y tipo de RAM dermatológicas por medicamento.
- Clasificar las RAM según terminología MedDRA, frecuencia según CIOMS, severidad, desenlace y grado de información según la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia
- Confirmar RAM por medio de biopsia cuando requiera confirmación diagnóstica.

6. **Hipótesis.** No aplica por ser un estudio observacional

## **7. Metodología**

**7.1 Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

**7.2 Población de estudio.** Pacientes del INCan revisados por el servicio de dermatología durante los meses de marzo a septiembre del año 2015 y que presentaron RAM; en una muestra no probabilística.

### **7.2.1 Criterios de inclusión.**

- Pacientes que presentaron RAM en piel, pelo, uñas y mucosas.
- Pacientes de cualquier edad
- Ambos géneros
- Pacientes con quimioterapia tradicional y/o terapia dirigida antes o en el momento de recopilación de información.

### **7.3.2 Criterios de exclusión.**

- RAM no debida a quimioterapia tradicional y terapia dirigida
- Pacientes que presentaron reacción por Radioterapia.

## 7.4 Variables:

Operacionalización de variables

<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>CATEGORÍAS</b>
Género (sexo)	Fenotípico	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad	Edad al momento de la encuesta	Cualitativa ordinal	< 20 años, por décadas hasta los 69 años y ≥70 años
Momento de medición	Mes del año en que se capturó la información	Cualitativa nominal	De marzo a septiembre del 2015
Quimioterapia	Esquema de medicamentos como tratamiento (un medicamento o en conjunto)	Cualitativa nominal	Esquemas de quimioterapia y/o terapia dirigida, o ambas
Tratamiento	Medicamento utilizado ya sea quimioterapia, terapia dirigida o su combinación	Cualitativa nominal	Medicamento utilizado
Reacción Adversa a Medicamento	Manifestación dermatológica ocasionada por un tratamiento	Cualitativa ordinal	Severidad Desenlace Grado de información Causalidad

## 7.5 Método.

El estudio se realizó en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología y la población de estudio fueron pacientes valorados que presentaron reacciones adversas ocasionadas por medicamento oncológico. Se recopiló información de manera prospectiva a partir del mes de marzo del 2015 a septiembre del mismo año.

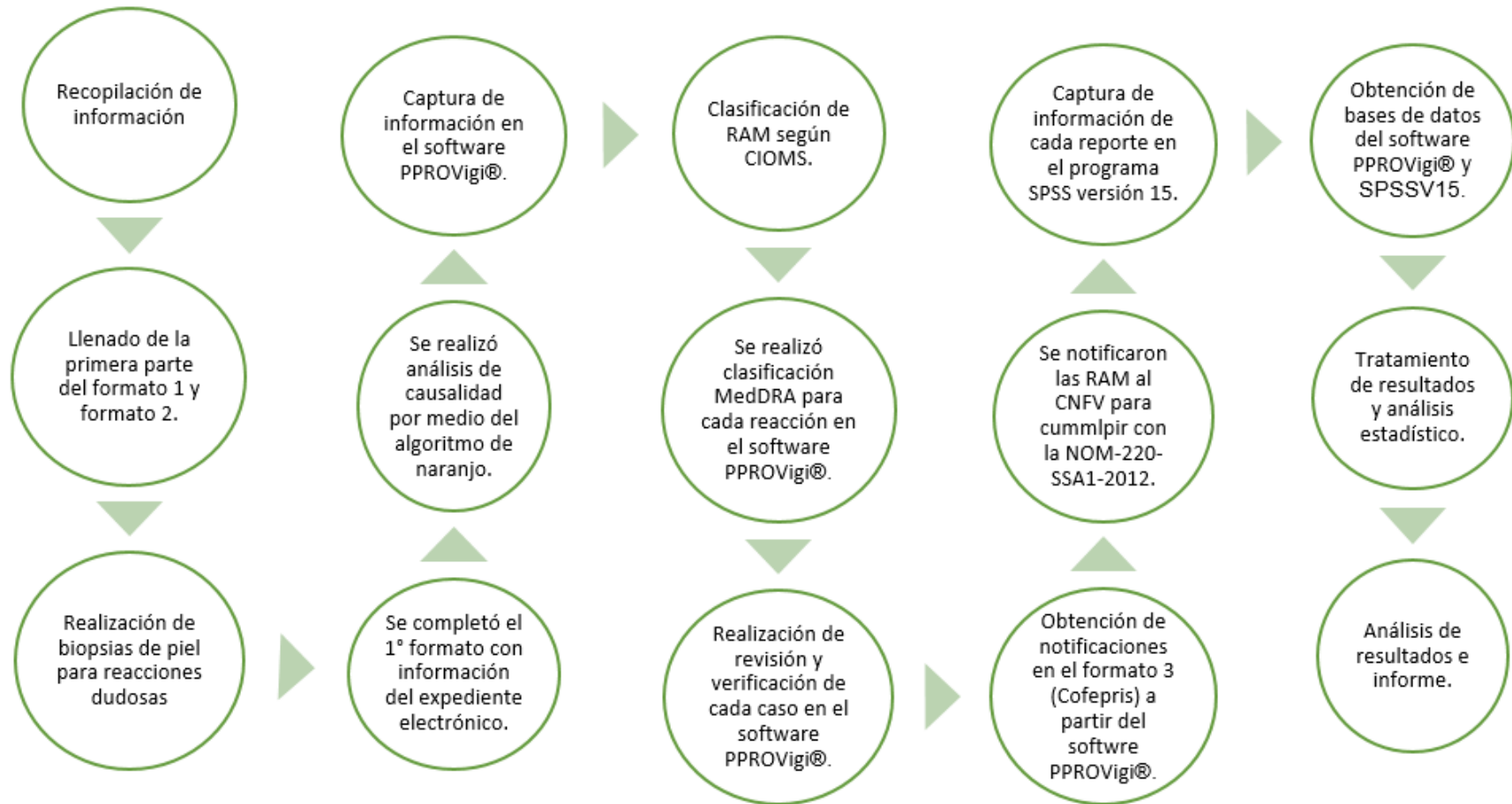
1. Los pacientes acudieron a consulta, a partir de ello se recopiló información con la que se realizó el llenado de los siguientes formatos:
  - a) Primero se realizó la primera parte del “Formato interno para recolección de información de sospecha de reacción adversa a medicamento” (página frontal, Anexo 1), en el cual se colocaron datos como información del paciente, medicamento, reacción adversa, etc.
  - b) Posteriormente el “Formato interno para recolección de información de sospecha de reacciones adversas a medicamentos en dermatología” (Anexo 2), en el cual se anotó en el paréntesis el grado de la reacción y se marcó en el esquema el sitio donde se observó la reacción, diferenciando por colores el área que abarcaba cada reacción.
2. Las reacciones dudosas se sometieron a biopsia de piel para confirmar que eran producidas por medicamentos.
3. Se complementó la información del primer formato con información del expediente electrónico (INCAnet) del paciente. Para finalizar el llenado del formato se hizo un análisis de relación de causalidad con el algoritmo de Naranjo (al reverso del formato, anexo 1) que evaluó la sospecha de reacción adversa, lo que determinó si se atribuía o no la RAM a la quimioterapia o terapia dirigida. Siendo la interpretación final de la suma total de la puntuación quien estableció la causalidad de manera que se consideró: Segura >9; probable 5-8; posible 1-4; improbable 0.

4. La información recopilada de los formatos anteriores, se capturó en el software PPROVigi®, el cual cuenta con mecanismos estandarizados para la evaluación de las RAM con base en lo indicado en la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia de acuerdo con las clasificaciones: calidad de la información, severidad, desenlace y causalidad por algoritmo de Naranjo.
5. Se clasificó cada una de las reacciones por frecuencia, según criterios de la CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)<sup>39</sup>.
6. A continuación, se realizó para cada una de las RAM clasificación MedDRA, a partir de la búsqueda de cada una a través de la selección de los PT (término preferido) y SOC (Clasificación órgano-sistema) correspondientes a cada una, esto se realizó directamente en el software PPROVigi®.
7. A partir del software PPROVigi® también se obtuvieron la revisión y verificación de calidad de la información de cada caso; esto con la finalidad de asegurarse de que la información capturada en cada caso fue correcta y validada.
8. De esta manera se obtuvieron las notificaciones de las RAM codificadas y en el formato oficial de “Aviso de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos” de Cofepris (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) Anexo 3, de igual manera a partir del software PPROVigi®.
9. Se procedió a notificar las RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) para dar cumplimiento a la NOM-220-SSA1-2012.
10. Posteriormente se realizó la captura de información de cada uno de los reportes para crear una base de datos en programa SPSS versión 15, para obtener información estadística a partir del mismo.
11. Se obtuvieron bases de datos del Software PPROVigi y SPSS V15, se realizó tratamiento de resultados y análisis estadístico, posteriormente se procedió a la realización del análisis de resultados e informe.

**Análisis estadístico:**

La información se registró en una base de datos con los programas estadísticos PPROVigi® y SPSS V15. Se calcularon frecuencias, porcentajes e intervalo de confianza para representar los resultados.

Diagrama de Flujo de la metodología realizada.



\* Formato 1. "Formato interno para recolección de información de sospecha de reacción adversa a medicamento". (Anexo 1).  
 Formato 2. "Formato interno para recolección de información de sospecha de reacciones adversas a medicamentos en dermatología" (Anexo 2)  
 Formato 3. "Formato oficial de Aviso de sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos" de Cofepris (Anexo 3).

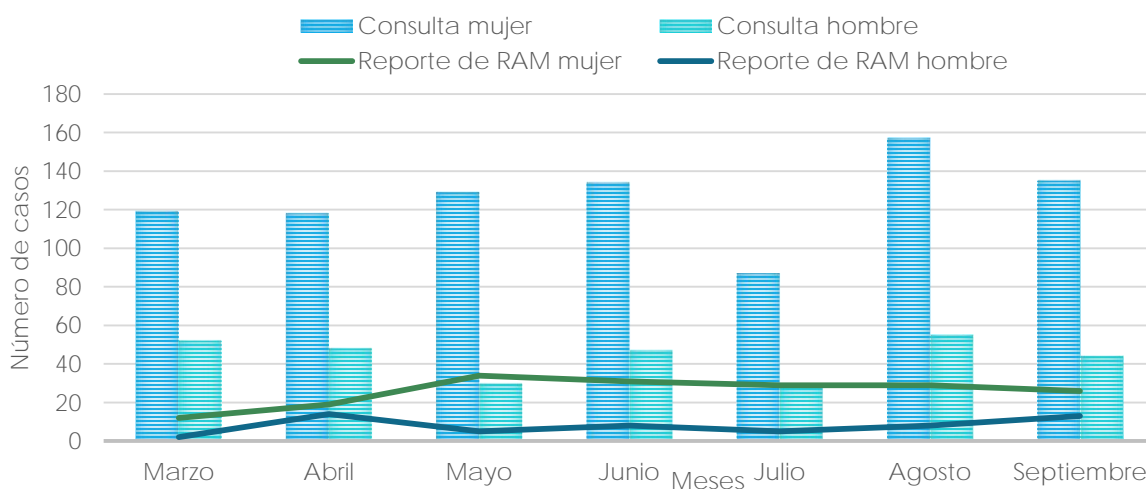
## 8. Resultados

### 8.1 Características demográficas de la población (*Consultas en servicio de dermatología y Reacciones adversas a medicamentos (RAM), RAM por género, edades y otros*).

El estudio se realizó en el servicio de dermatología durante los meses de marzo a septiembre del 2015, asistieron a consulta 1184 pacientes en total. Se eliminaron pacientes que correspondían al INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias) de los que se recopilaron 5 reportes; debido a que no se contaba con información completa del paciente (INCan no contaba con expediente completo), cabe mencionar que el medicamento causante de las RAM fue terapia dirigida.

Por otra parte, durante la recopilación de información se observaron 25 reacciones por radioterapia que fueron excluidas. Por lo que se obtuvieron 235 reportes de reacciones adversas dermatológicas.

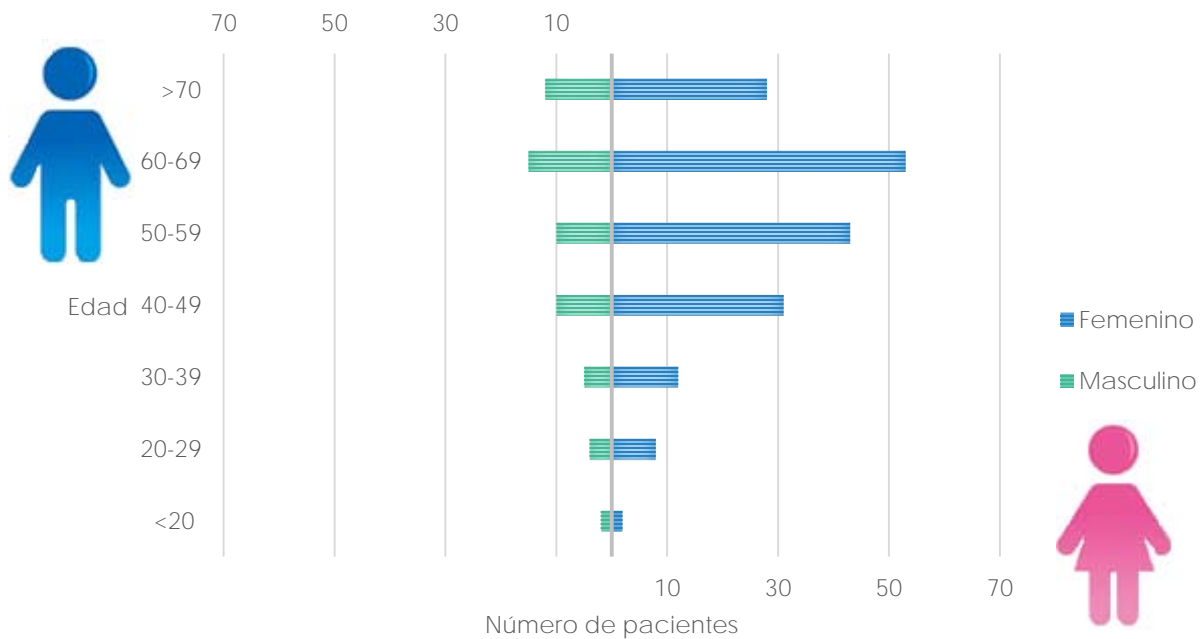
De las 1184 consultas totales, 879 (74%) correspondieron al género femenino y 305 (26%) al masculino. En cuanto a los 235 reportes de RAM 177 (75%) correspondieron a pacientes de género femenino y el resto al masculino (Figura 1).



**Figura 1.** Frecuencias de consulta y número de reportes de RAM por mes y género en 2015



Se presentó mayor número de reportes de RAM (Figura 2) en pacientes con edades entre 60 y 69 años (68 pacientes, 29%) de las cuales para el género femenino corresponden 53 (78%) y 15 (22%) para el masculino. Hablando de pacientes menores de 29 años solo se obtuvieron 16 reportes (7%) por ambos géneros, siendo 10 (63%) mujeres y 6 (37%) hombres.



**Figura 2.** Frecuencias de reportes de RAM por edad y género.

En cuanto a enfermedades concomitantes de la población de estudio 157 pacientes (67%) no tenían, 78 pacientes (33%) si, las comorbilidades con mayor frecuencia fueron: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipotiroidismo; los pacientes con enfermedades concomitantes tenían de una a cinco comorbilidades.

## 2.5 Medicamentos

### 8.2.1 Medicamento para tratamiento de cáncer.

El total de medicamentos quimioterapéuticos administrados (235 reportes) a los pacientes en el momento de la RAM 185 (53%) correspondieron a terapia dirigida, mientras que para quimioterapia no selectiva 167 (47%). Los de mayor frecuencia

se pueden observar en el cuadro 5, (es importante mencionar que los medicamentos administrados en los pacientes iban de uno hasta 4 medicamentos). El medicamento con mayor porcentaje de administración fue paclitaxel 11% (terapia no selectiva), seguido de capecitabina 9% (terapia no selectiva).

**Cuadro 5.** Medicamentos administrados para tratamiento del cáncer.

Medicamento administrado	Frecuencia (porcentaje)	IC <sub>95%</sub>	Clasificación
Paclitaxel	37 (11%)	7.7 – 14.2	QT
Capecitabina	33 (9%)	6.0 – 11.9	QT
Afatinib	31 (9%)	6.0 – 11.9	TD
Erlotinib	27 (8%)	5.1 – 10.8	TD
Fluorouracilo	25 (7%)	4.3 – 9.6	QT
Gefitinib	19 (5%)	2.7 – 7.2	TD
Trastuzumab	18 (5%)	2.7 – 7.2	TD
Otros (frecuencia menor a 20)	162 (46%)	40.7– 51.2	
Total	235 (100%)		

\*QT: Quimioterapia, TD: terapia dirigida

### 8.2.3 Medicamentos sospechosos de las RAM.

De los medicamentos sospechosos de la RAM 148 (63%) correspondieron a terapia dirigida y 87 (37%) a terapia no selectiva; de los que se puede observar que el medicamento con mayor número de reportes de RAM fue afatinib (terapia dirigida) con 31 reportes, seguido de capecitabina y paclitaxel (quimioterapia) con 29 (12%) reportes de RAM (Cuadro 6).

**Cuadro 6.** Frecuencia y porcentaje de medicamentos sospechosos de las RAM y clasificación quimioterapia-terapia dirigida.

Medicamento sospechoso	Frecuencia (Porcentaje)	IC <sub>95%</sub>	Quimioterapia	Terapia dirigida
Afatinib	31 (13%)	8.7 - 17.2		✓
Capecitabina	29 (12%)	7.8 - 16.1	✓	
Paclitaxel	29 (12%)	7.8 - 16.1	✓	
Erlotinib	24 (10%)	6.1 - 13.8		✓
Gefitinib	18 (8%)	4.5 - 11.4		✓
Flourouracilo tópico	15 (6%)	2.9 - 9.0		✓
Pazopanib	7 (3%)	0.8 - 5.1		✓
Bleomicina	6 (3%)	0.8 - 5.1	✓	
Imatinib	6 (3%)	0.8 - 5.1		✓
Trastuzumab	6 (3%)	0.8 - 5.1		✓
Docetaxel	5 (2%)	0.2 - 3.7	✓	
Imiquimod	5 (2%)	0.2 - 3.7		✓
Letrozol	5 (2%)	0.2 - 3.7		✓
Otros (frecuencia menor a 5)	49 (21%)	15.7 - 26.2		
Total	235 (100%)			

✓ Clasificación a la que pertenece el medicamento causante de la RAM.

#### 8.2.4 Clasificación de tratamiento sospechoso por número de RAM presentadas.

Se observaron 694 RAM en total, en el cuadro 7 se puede observar las frecuencias mayor de 10, de las cuales 407(59%) correspondieron a terapia dirigida y el resto a terapia no selectiva. El medicamento sospechoso causante de mayor numero de reacciones fue afatinib con 119 (17%), seguido de erlotinib con 92 (13%) ambos terapia dirigida. En tercer lugar paclitaxel (terapia tradicional) con 80 (12%) RAM.

**Cuadro 7.** Frecuencia de RAM causadas por medicamentos oncológicos.

Medicamento sospechoso	Frecuencia de RAM (Porcentaje)	IC <sub>95%</sub>	Quimioterapia	Terapia dirigida
Afatinib	119 (17%)	14.2 – 19.7		✓
Erlotinib	92 (13%)	10.4 – 15.5		✓
Paclitaxel	80 (12%)	9.5 – 14.4	✓	
Capecitabina	75 (11%)	8.6 - 13.3	✓	
Gefitinib	55 (8%)	5.9 – 10.0		✓
Carboplatino	31 (4%)	2.5 – 5.4	✓	
Fluorouracilo	26 (4%)	2.5 - 5.4	✓	
Docetaxel	22 (3%)	1.7 – 4.2	✓	
Trastuzumab	18 (3%)	1.7 – 4.2		✓
Imatinib	17 (2%)	0.8 - 5.1		✓
Bleomicina	16 (2%)	0.9 – 0.3	✓	
Pazopanib	14 (2%)	0.9 – 0.3		✓
Letrozol	12 (2%)	0.9 – 0.3	✓	
Otros (frecuencia menor a 10)	117 (17%)	14.2 – 19.7		
Total	235 (100%)			

✓ Clasificación a la que pertenece el medicamento causante de la RAM.

### 8.3 Reacciones adversas a medicamentos

#### 8.3.1 Reportes de RAM por género.

De las 694 RAM, correspondieron para género femenino 521 (75%) y para género masculino 173 (25%). Las reacciones presentadas por los pacientes iban de 1 a 10.

#### 8.3.2 Reacciones adversas a medicamento terminología MedDRA.

El programa PPROVigi® permite la realización de la clasificación de las RAM según terminología MedDRA, por lo que las 694 RAM fueron clasificadas; seleccionando primeramente el término preferido (PT) y posteriormente por SOC (clasificación por órgano-sistema)

##### 8.3.2.1 Clasificación por SOC (Clasificación por órgano-sistema)

Primeramente, se presenta la clasificación por SOC (Cuadro 8), en la cual se observa que con mayor número de frecuencia por órgano afectado se encuentran: trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con 596 (85%) RAM, seguido de infecciones e infestaciones con 50 (7%).

**Cuadro 8.** Frecuencias y porcentajes de clasificación de las RAM por órgano-sistema (SOC) según MedDRA.

Clasificación de Sistema-Órgano (MedDRA)	Frecuencia de RAM (n=694)	IC <sub>95%</sub>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	588 (85%)	82.3 - 87.6
Infecciones e infestaciones	50 (7%)	5.1 - 8.8
Trastornos oculares	33 (4.5%)	2.9 - 6.0
Trastornos gastrointestinales	10 (1.5%)	0.6 - 2.3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5 (0.7%)	0.08 - 1.3
Trastornos vasculares	2 (0.3%)	-0.1 - 0.7
Trastornos del sistema nervioso	2 (0.3%)	-0.1 - 0.7
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (0.3%)	-0.1 - 0.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (0.15%)	-0.1 - 0.4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (0.15%)	-0.1 - 0.4
Total	694 (100%)	

### 8.3.2.2 Clasificación por PT (término preferido)

En el cuadro 9 pueden observarse los términos médicos con los que se reportaron las reacciones adversas y también los términos preferidos por MedDRA, esto para lograr una estandarización en la terminología aplicada en el reporte de RAM. Es de importancia recordar que las alteraciones dermatológicas no solo se basan en piel, también al hablar de reacciones dermatológicas se incluyen trastornos de pelo, uñas y mucosas.

**Cuadro 9.** Frecuencia y porcentaje de clasificación de las RAM por término reportado y término preferido según MedDRA.

<b>Término preferido (MedDRA)</b>	<b>Término médico reportado</b>	<b>Número de RAM (porcentaje) (n=694)</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
Piel seca	Xerosis	112 (16%)	13.2 - 18.7
Prurito	Prurito	58 (8%)	5.9 - 10.0
Erupción	<i>Rash</i>	53 (8%)	5.9 - 10.0
Alopecia	Alopecia	50 (7%)	5.1 - 8.8
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Síndrome mano-pie	46 (7%)	5.1 - 8.8
Paroniquia	Paroniquia	38 (6%)	4.2 - 7.7
Reacción de fotosensibilidad	Fotosensibilidad	30 (4%)	2.5 - 5.4
Hiperpigmentación de la piel	Hiperpigmentación de la piel Pigmentación en flagelo	28 (4%)	2.5 - 5.4
Tricomegalia	Tricomegalia	26 (4%)	2.5 - 5.4
Pigmentación ungueal	Melanoniquia	25 (3%)	1.7 - 4.2
Onicomadesis	Onicomadesis, anoniquia	25 (3%)	1.7 - 4.2
Textura anormal del pelo	Cabello enrizado	20 (3%)	1.7 - 4.2
Onicolisis	Onicolisis	20 (3%)	1.7 - 4.2
Eritema	Eritema	19 (3%)	1.7 - 4.2
Foliculitis	Foliculitis	18 (2%)	0.9 - 3.0
Cambios de color del pelo	Hipopigmentación en pelo	13 (2%)	0.9 - 3.0
Fisuras de la piel	Fisuras de la piel	11 (2%)	0.9 - 3.0
Otros (menor a 10)		102 (15%)	12.3 - 17.6
Total		694	100.0

En cuanto a de reacciones adversas, el término con mayor frecuencia fue piel seca (xerosis) con 112(16%), seguido de prurito 58(8%), erupción (incluye erupción pápular, pústular, maculo-pápular, vesicular, dermatitis acneiforme) 53(8%), alopecia 50(7%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) 46(7%).

Ahora bien, tomando en cuenta la clasificación de la CIOMS para frecuencia; las reacciones en término común se pueden clasificar en:

- Muy frecuentes (10% o más): xerosis.
- Frecuentes (mayor a 1% y menor de 10%): prurito, rash (erupción pústular, pápulo-pustulosa, pápular, dermatitis acneiforme), alopecia, síndrome mano-pie, paroniquia, fotosensibilidad, hiperpigmentación de la piel (general o en flagelo), tricomegalia, melanoniquia, onicomadesis, anoniquia, cabello enrizado, onicolisis, eritema, foliculitis, hipopigmentación en pelo, fisuras de la piel, hipertrichosis, meibomitis, hipopigmentación de la piel, leuconiquia.
- Poco frecuentes (mayor a 0.1% y menor a 1%): hirsutismo, queilitis, ulceración de la boca, pérdida de lúnula ungueal, dolor, edema cutáneo, onicocriptosis, ardor en piel, líneas de Beau, xantoniquia, urticaria, reacción liquenoide, hematoma subungueal, pérdida de la sensibilidad, ulcera en la piel, reacción de recall (síndrome, reacción o fenómeno de *recall*), eritema nodoso, acné, Necrólisis epidérmica tóxica, pérdida de huella digital, xerosis nasal, ampolla, eczema, eritrodermia, erosión, irritación, dermatitis seborreica, estrías en la piel, purpura, prurigo nodular, extravasación, dolor en uñas, eccema, hiperhidrosis.

En el anexo 4 se puede observar algunas de las reacciones mencionadas con anterioridad.

#### 8.3.4 Biopsias.

A seis de las RAM presentes se les realizó biopsia, se analizando una pequeña muestra de piel con lesión, esto en reacciones: dermatitis vesico-ampollar, púrpura, prurigo nodular, reacción liquenoide, eritema nodoso y dermatitis acneiforme (Cuadro 10).

De las cuales dos reacciones no correspondieron a reacción por medicamento.



**Cuadro 10.** Biopsias realizadas para confirmación diagnóstica.

<b>Diagnóstico clínico (Medicamento sospechoso)</b>	<b>Resultado de biopsia para RAM</b>
Pb. Farmacodermia (Talidomida)	Dx. Dermatitis alérgica vesico-ampollosa por fármacos <i>POSITIVO</i>
Pb. Prurigo nodular (Esquema TIP: paclitaxel, Ifosfamida y cisplatino)	Dx. Dermatitis de interfase con costra mielicérica <i>NEGATIVO</i>
Pb. Demodocidosis (Paclitaxel)	Dx. Foliculitis acneiforme (pustular) Foliculitis crónica por demodex <i>NEGATIVO</i>
Pb. Púrpura palpable (vasculitis) [Capecitbina y Oxaliplatino]	Dx. Dermatitis por medicamentos <i>POSITIVO</i>
Pb. Eritema nodoso (Vemurafenib)	Dx. Compatible con eritema nodoso <i>POSITIVO</i>
Pb. Reacción liquenoide (Doxorrubicina)	Dx. Reacción exantemática a fármacos <i>POSITIVO</i>

#### 8.3.4 Superficie corporal afectada por las RAM

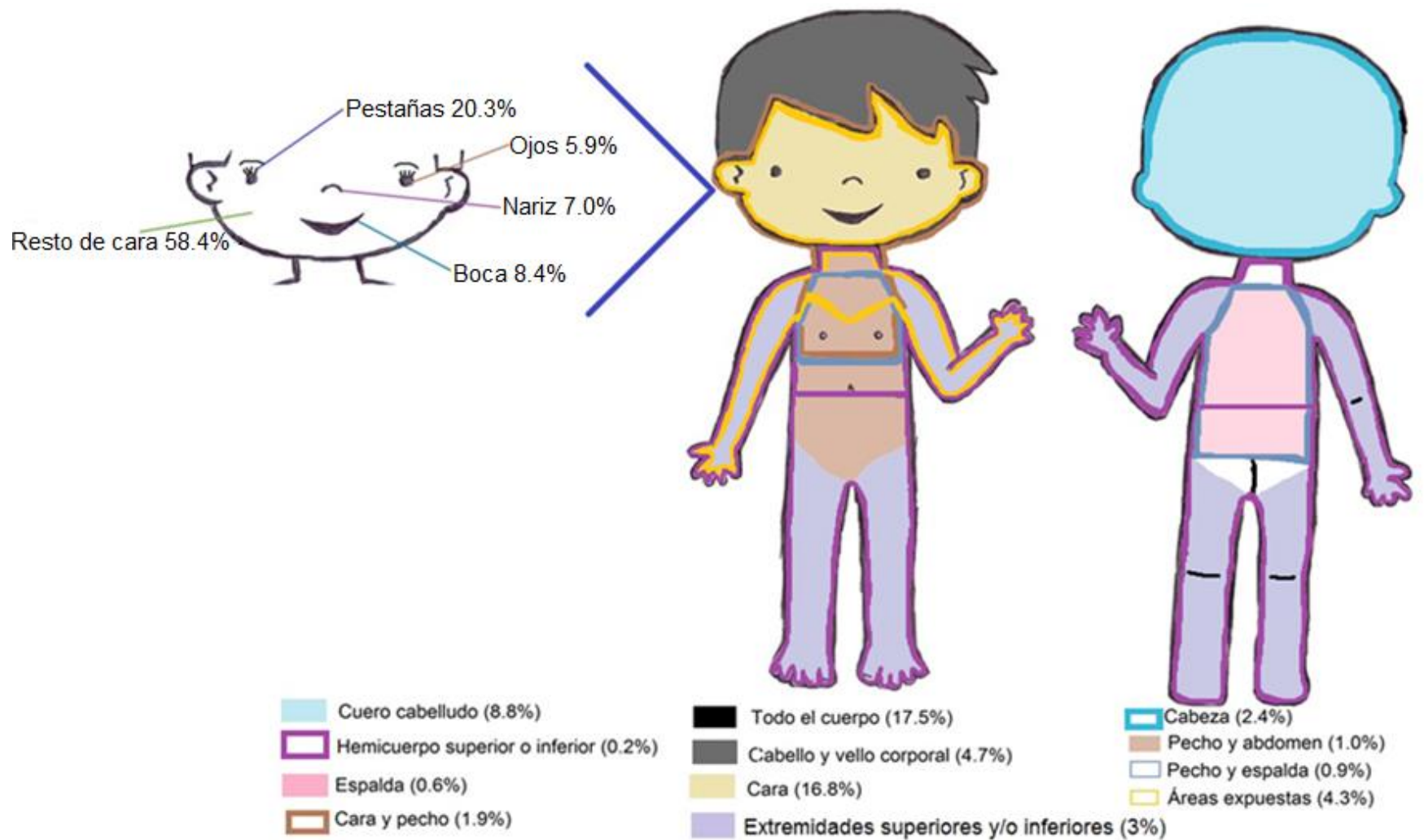
La superficie corporal mayormente afectada resultó ser las manos y los pies con 207 casos (29.5%) (cuadro 11), de los cuales son mayoritarias las afecciones de uñas de manos y pies con 136 casos (65.7%). La segunda superficie más afectada fue el cuerpo completo con 123 casos (17.5%), seguido de la cara con 118 casos (16.8%).

En las figuras 3 y 4 se puede observar el porcentaje de superficie corporal afectada por las RAM, en el cual se marca con colores cada área.

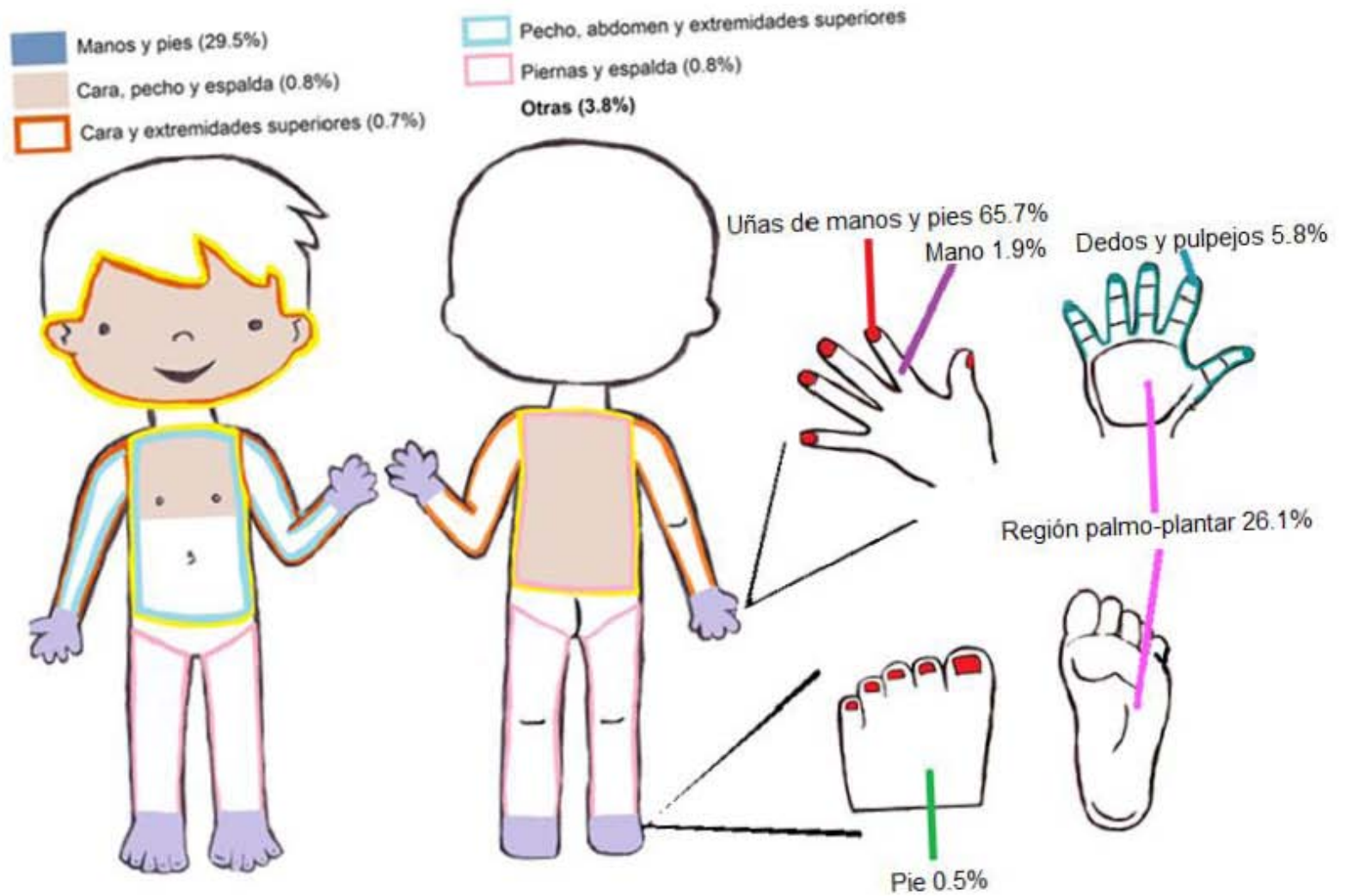
De las superficies corporales más afectadas mostradas en el cuadro 11, se muestran a continuación en el cuadro 12 las reacciones que afectaron esas áreas y los medicamentos que ocasionaron esas reacciones adversas.

**Cuadro 11.** Frecuencias y porcentajes de la superficie afectada por las RAM.

Superficie corporal afectada	Frecuencia (n=694)	Porcentaje (%)
Manos y pies	207	29.5
Uñas de manos y pies	136	65.7
Región palmo-plantar	54	26.1
Dedos y pulpejos	12	5.8
Manos	4	1.9
Pie	1	0.5
Todo el cuerpo	123	17.5
Cara	110	16.8
Resto de cara	69	58.4
Pestañas	24	20.3
Boca	10	8.4
Nariz	8	7.0
Ojos	7	5.9
Cuero cabelludo	61	8.8
Cabello y vello corporal	33	4.7
Áreas expuestas	30	4.3
Extremidades superiores y/o inferiores	21	3.0
Cabeza	17	2.4
Cara y pecho	13	1.9
Pecho y espalda	9	1.3
Piernas y espalda	8	1.1
Pecho y abdomen	7	1.0
Cara, pecho y espalda	6	0.9
Cara y extremidades superiores	6	0.9
Espalda	5	0.7
Cara, pecho abdomen y extremidades superiores	5	0.7
Pecho, abdomen y extremidades superiores	3	0.4
Hemicuerpo superior o inferior	2	0.3
Otras	27	3.8
Total	694	100.0



**Figura 3.** Esquema de superficie corporal afectada por RAM.



**Figura 4.** Esquema de porcentaje de superficie corporal afectada por RAM.

**Cuadro 12.** Reacciones adversas por superficie corporal afectada y medicamento que causó las reacciones.

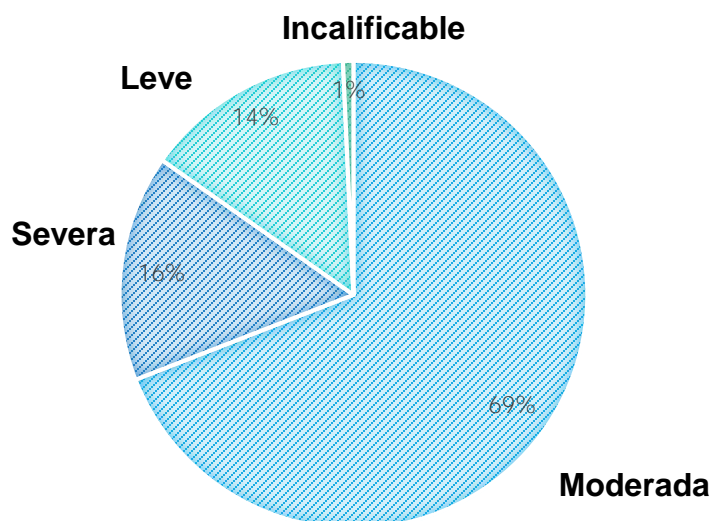
Superficie corporal afectada	Reacción adversa	Medicamento que ocasiona las reacciones
<b>Manos y pies</b>		
Uñas de manos y pies	Paroniquia, onicomadesis, onicosis, onicogriposis, anoniquia, paquioniquia, melanoniquia, leuconiquia, xantoniquia, líneas de Beau, pérdida de lúnula, hemorragia subungueal.	Paclitaxel, gefitinib, talidomida, erlotinib, fluorouracilo, afatinib, etoposido, lapatinib, bleomicina, capecitabina, trastuzumab, doxorubicina, anastrozol, panitumumab, cetuximab, docetaxel, imatinib, dacarbazina,
Región palmo plantar	Síndrome mano-pie, hiperpigmentación plantar.	Pazopanib, capecitabina, sorafenib, fluorouracilo, afatinib, gemcitabina, cetuximab, docetaxel, letrozol, sunitinib gefitinib, paclitaxel
Dedos y pulpejos	Fisuras, pérdida de huella digital.	Afatinib, capecitabina, vemurafenib, paclitaxel, erlotinib, sunitinib
Manos	Síndrome mano-pie, reacción mano-pie, hiperpigmentación piel, trastornos de la sensibilidad.	Paclitaxel, imatinib, gefitinib
Pie	Síndrome mano-pie, reacción mano-pie.	Paclitaxel, imatinib, capecitabina
<b>Todo el cuerpo</b>		
	Xerosis, prurito, hipopigmentación e hiperpigmentación de la piel, necrólisis epidérmica tóxica.	Vemurafenib, pazopanib, imatinib, bicalutamida, afatinib, sorafenib, gefitinib, erlotinib, paclitaxel, letrozol, bleomicina, gemcitabina, pazopanib, nivolumab, sunitinib, capecitabina, tamoxifeno, trastuzumab, pertuzumab, dacarbazina, panitumumab, cetuximab, doxorubicina, lapatinib, fluorouracilo
<b>Cara</b>		
Pestañas	Tricomegalia.	Erlotinib, gefitinib, afatinib, cetuximab, pertuzumab,
Boca	Úlceras, queilitis.	Erlotinib, afatinib
Nariz	Eritema, xerosis	Fluorouracilo, imiquimod, afatinib
Ojos	Meibomitis.	Afatinib
Resto de cara	Xerosis, prurito, rash (Erupción pústular, pápulo-pustulosa, pápular, dermatitis acneiforme).	Vinorelbina, tamoxifeno, trastuzumab, fluorouracilo, paclitaxel, panitumumab, cetuximab, erlotinib, vinorelbina, gefitinib, afatinib

### 8.3.6 RAM por severidad

Los siguientes datos se tomaron de la información proporcionada del programa PPROVigi® y fueron clasificados según los criterios de Según Norma Oficial Mexicana, Instalación y operación de la farmacovigilancia NOM-220-SSA1-2012.

#### 8.3.7.1 RAM por severidad: leve, moderado y severo.

Fueron clasificadas siendo la mayoría moderadas con 485 (69%), y solo 5 (1%) RAM fueron incalificables (Figura 5).



**Figura 5.** Porcentajes de RAM por severidad según los criterios de la NOM-220-SSA1-2012

#### 8.3.7 RAM por desenlace de acuerdo con la gravedad: Graves y No graves.

Solo 2 (0.3%) casos fueron graves de los 235 reportes ya que requirieron hospitalización por necrólisis epidérmica tóxica y por reacción de *recall* (fenómeno de *recall*), esto por la administración de pertuzumab (terapia dirigida) y docetaxel (quimioterapia) respectivamente.

#### 8.3.8 Reportes de RAM por calidad de información

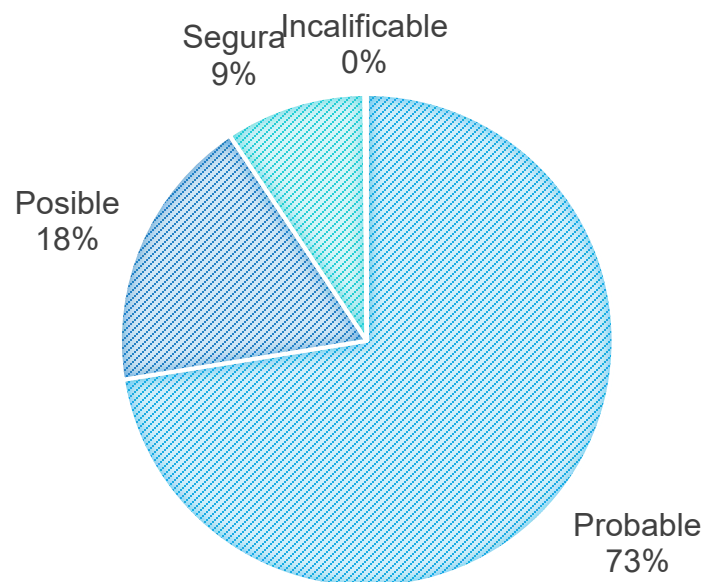
La clasificación de reportes o notificaciones por grado de información, mayoritariamente fueron de grado 2 con 123 (52%) cuadro 13.

**Cuadro 13.** Calidad de información de los reportes de RAM según los criterios de la NOM-220-SSA1-2012.

Calidad de información	Frecuencia (porcentaje) (n=235)	IC <sub>95%</sub>
Grado 0	0 (--%)	-----
Grado 1	84 (36%)	29.8 - 42.1
Grado 2	123 (52%)	45.6 - 58.3
Grado 3	28 (12%)	7.8 - 16.1
Total	235(100%)	

### 8.3.9 Reportes de RAM por causalidad

Los reportes mayoritarios fueron probables 503 (72%) figura 6, seguras 64(9%) e incalificable solo 1 caso.



**Figura 6.** Porcentajes de causalidad según algoritmo de naranjo.

Se determinó la prevalencia de las reacciones adversas dermatológicas a partir de los 1184 pacientes que acudieron a consulta y los 235 reportes obtenidos, obtenido 20%.

## 9. Discusión de resultados

La farmacovigilancia es la ciencia encargada de estudiar el uso y los efectos de los medicamentos, es muy importante que se lleve a cabo ya que en muchas ocasiones las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son posibles causantes de abandono, prolongación o interrupción del tratamiento farmacológico.

Como se había mencionado con anterioridad, de acuerdo a la literatura se encuentra que la piel es el blanco más frecuente de los medicamentos, y que las reacciones adversas cutáneas ocurren en 2% de todos los tratamientos. En México, la piel en los años 2006 y 2007 se encontró entre los 2 primeros lugares como órgano o sistema más afectado.<sup>20,31</sup>

El tratamiento administrado para el cáncer, depende de la agresividad, del tipo de cáncer, la predicción respecto a su diseminación (estadio), localización, presencia de metástasis y grado de diferenciación histológica.<sup>7</sup> En este caso los medicamentos mayormente administrados fueron de manera decreciente: paclitaxel, capecitabina, afatinib y erlotinib; es importante recordar que la mayoría de estos medicamentos correspondieron a terapia dirigida siendo la diferencia de 6%.

De los medicamentos con mayor frecuencia, los usos aceptados por la FDA (Food and Drug Administration) como tratamiento para cáncer son:

Capecitabina: tratamiento para cáncer de colon, en combinación con docetaxel, cáncer de mama metastásico, cáncer colorectal metastásico.

Paclitaxel: cáncer de mama, cáncer de origen desconocido, vejiga, esófago, en combinación con cisplatino o carboplatino para cáncer de trompa de falopio, gástrico, cabeza y cuello, en combinación con carboplatino o cisplatino para cáncer de endometrio, peritoneo (de origen ovárico), en combinación con bevacizumab y carboplatino para cáncer de pulmón de células no pequeñas, para cáncer de pulmón de células no microcíticas en combinación con cisplatino, cáncer de ovario avanzado en combinación con cisplatino, cáncer de próstata, carcinoma de células pequeñas de pulmón, testicular.

Afatinib: Como medicamento huérfano para tratamiento del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutación positiva del cáncer de pulmón de células no



pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas con histología escamosa, tumores cerebrales malignos y del sistema nervioso central.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico, con delección en el exón 19 de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) o mutaciones de sustitución exón 21; células escamosas de cabeza y cuello, cáncer epidermoide no microcítico de células de pulmón, metastásico.

Erlotinib: cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad metastásica con EGFR exón 19 o delección o mutación de sustitución en el exón 21, cáncer de páncreas localmente avanzado, no resecable o metastásico en combinación con Gemcitabina.<sup>40</sup>

Con base en lo anterior puede observarse que el medicamento mayormente administrado el paclitaxel, tiene mayor cantidad de usos terapéuticos, por lo que puede asociarse a la frecuencia presentada.

De la terapia sospechosa de RAM resultó ser más frecuente la dirigida con 63% del total; hablando de medicamentos, correspondió de manera decreciente afatinib, capecitabina, paclitaxel y erlotinib. A pesar de que los dos primeros medicamentos más administrados fueron terapia no selectiva, los dos mayoritarios en cuanto a medicamentos sospechosos fueron terapia dirigida.

Hablando de reacciones adversas fueron encontradas 694 las cuales más de la mitad (59%) correspondieron a terapia dirigida, ocupando los primeros lugares de manera decreciente afatinib, erlotinib, paclitaxel y capecitabina; observando igualmente en los dos primeros lugares terapia dirigida en adición con un 30%. En resultados generales la mayoría de reacciones se asocian a terapia dirigida, pero como se comentó con anterioridad la mayoría de medicamentos administrados igualmente se trataron de terapia dirigida, por lo que no se asegura que ocasionen mayor número de reacciones, aunque las toxicidades ocasionadas entre terapia dirigida y no selectiva tienen diferentes manifestaciones en ocasiones.<sup>41,42</sup>

Las reacciones adversas dermatológicas se encuentran entre las más frecuentes en terapia dirigida,<sup>43</sup> como se había mencionado anteriormente, se puede relacionar con la gran cantidad de blancos terapéuticos o receptores presentes en la piel en que actúa.<sup>31,32</sup>

Con relación al género, se ha descrito que las RAM son más frecuentes en mujeres que en hombres,<sup>19</sup> con una relación mujeres/hombres de 5/3. En Chile se analizaron 119 reportes de RAM (medicamentos en general), se encontró predominio femenino 62,2% respecto a masculino 37,8%.<sup>23</sup> La razón del predominio de RAM en mujeres no es clara todavía y es probable que la actividad hormonal relacionada al ciclo menstrual, embarazo y menopausia afecte el metabolismo y la respuesta a medicamentos en mujeres.<sup>30,42</sup> En México, considerando las cifras de prevalencia de cáncer de 5 años, se reporta en primer lugar el cáncer de mama con 75,529 (21.1%),<sup>44,45</sup> razón por la cual en el INCan la población usuaria es mayoritariamente de género femenino. En este estudio la frecuencia de las reacciones en mujeres fue mayor; a pesar de que la literatura menciona que son más frecuentes en este género, no se puede interpretar de esta manera, ya que la mayoría de consultas fue para mujeres con 74% del total; y RAM en ellas fue 75% del total.

En cuanto a las clasificaciones realizadas en las reacciones, se comenzará por hablar de la terminología MedDRA, es de importancia comentar que otros autores han utilizado esta terminología para reportar reacciones adversas como Mendes,<sup>46</sup> Moja,<sup>47</sup> Morley,<sup>48</sup> Bondon-Guitton,<sup>49</sup> entre otros. Se realizó con la finalidad de estandarizar cada uno de los términos con que se reportaron las RAM. Durante la realización de las mismas se lograron observar varias cosas, en primer lugar debido a que las reacciones dermatológicas abarcan piel, pelo uñas y mucosas, no es posible encontrar las reacciones dermatológicas en un solo SOC, por lo que se requirió buscar cada una de las reacciones; clasificándolas en 10 SOC diferentes.

Para hablar de los SOC utilizados se debe mencionar que en trastornos de la piel y del tejido subcutáneo se encontraron reacciones como: xerosis (piel seca), prurito, erupción (erupción pustular, pápulo-pustulosa, papular, dermatitis acneiforme), hipo e hiperpigmentación en piel y pelo, fisuras, síndrome mano-pie (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar), onicomadesis (desprendimiento de la uña), leuconiquia (decoloración de la uña), melanoniquia (oscurecimiento de la uña), pérdida de la huella digital, entre otros.

En infecciones en infestaciones paroniquia y foliculitis; mientras que en trastornos oculares: tricomelia (pestañas largas, rizadas y rígidas) y meibonitis (Inflamación de la glándula de meibomio).

Gastrointestinales: queilitis angular, mucositis y úlceras en boca.<sup>38</sup>

Por otra parte al hablar del término preferido (PT), se observó que algunos de los términos utilizados por MedDRA no son los mismo que los utilizados por dermatólogos, por lo que se adecuaron los términos manejados por los dermatólogos a lo indicado por MedDRA, con la finalidad de lograr una estandarización de términos.

No se encontraron algunos términos que deberían ser específicos, lo que se podría convertir en un problema, ya que puede ocasionar que los términos y las reacciones sean reportadas con términos más generales, como lo que se realizó con el término de pérdida de lúnula ungueal reportándose en terminología MedDRA como “trastornos de uñas”, esto debido a que MedDRA no maneja tal cual el término.

Cabe mencionar que se le llama de esa manera a todo cambio sufrido en las uñas debido a las RAM, pudiendo entrar en el término trastornos de uñas: paroniquia, onicólisis, onicomadesis, melanoniquia (osurecimiento), leuconiquia (aclaramiento), xantoniquia (amarilla); uña encarnada, onicroptosis, estriación ungueal, paquioniquia, anoniquia, líneas de Beau, pérdida de lúnula ungueal.<sup>50</sup>

Tomando en cuenta la clasificación CIOMS se encontró como muy frecuente piel seca (xerosis), CIOMS ayudó a clasificar las reacciones adversas por frecuencia; de manera que se pueda saber cuál se presentan más, lo cual puede ayudar a tomar acciones y dar tratamiento profiláctico al paciente principalmente dirigido a las reacciones que se presentan con mayor frecuencia. Se encontraron casos de xerosis reportados por cetuximab (terapia dirigida).<sup>51,52</sup>

Por otra parte, en la actualidad no existen pruebas diagnósticas lo suficientemente fiables ni prácticas para usarse de forma estandarizada, en la asociación y demostración de una reacción cutánea por medicamento. Pueden usarse técnicas *in vitro*, aunque su utilidad es sobretodo experimental, también se usan métodos *in vivo*, en los que se administran al paciente por vía oral o tópica los compuestos sospechosos. Sin embargo, estas últimas pruebas son peligrosas, ya que cabe la posibilidad de provocar una reacción grave.<sup>53</sup>

Un estudio anatomopatológico de lesiones cutáneas puede orientar en algunos casos hacia su origen farmacológico, aunque no nos informa del medicamento responsable. Debería realizarse en toda toxicodermia grave, incluyendo las que tienen síntomas sistémicos, las eritrodérmicas, las ampollares, las purpúricas y las pustulosas.<sup>53</sup>

El estudio histológico de reacciones muestra la presencia de alteraciones de la queratinización, infiltrados de neutrófilos, eosinófilos y monocitos, alteraciones en las glándulas sebáceas y folículos pilosos.<sup>32</sup> La literatura indica que se debe realizar biopsia en reacciones como púrpura y dermatosis vesico-ampollosa, entre otras para confirmar el diagnóstico clínico médico con la biopsia. Es por ello que se realizaron biopsias con la finalidad de descartar la RAM de alguna patología; en algunas se encontró la presencia de infiltrado de neutrófilos y abundantes eosinófilos como indicadores de la farmacodermia, en otros la histología indicó, el origen farmacológico de la dermatosis.

Uno de los resultados confirmó que no se trataba de una reacción adversa, más bien fue foliculitis ocasionada por demódex (ácaro del folículo piloso, parásito frecuente y extendido, normalmente se encuentra en la unidad del pilosebácea y es el ectoparásito más común en humanos).<sup>54,55</sup> Lo que indicó que la dermatosis seguramente ya existía antes del tratamiento y se hizo más evidente desde el comienzo del tratamiento.

Se realizó la diferenciación de zonas corporales dañadas por las reacciones, para saber que parte del cuerpo es mayormente afectada por las RAM, por ejemplo las manos; algunas reacciones afectan severamente las manos de modo que los pacientes disminuyen su calidad de vida, al no poder desarrollar sus actividades cotidianas comunes, pueden presentar dolor, ardor o dificultar para sujetar cosas.<sup>19</sup>

En este trabajo la superficie corporal mayormente afectada fue manos y pies, tomando en cuenta desde región palmo plantar, dedos, uñas. Algunas RAM presentadas en esta zona son: síndrome mano-pie, onicólisis, anoniquia, paroniquia, melanoniquia; y como segundo lugar en frecuencia fue todo el cuerpo. En el cuadro 12 además se pueden observar los medicamentos que ocasionaron esas reacciones.

Las reacciones que afectan todo el cuerpo, deben tratarse de prevenir o disminuir su intensidad, ya que el impacto de éstas puede ocasionar mayores problemas en los pacientes, dependiendo de la reacción y la severidad de la misma.

Se encontró información sobre estudios de reacciones adversas, primeramente se mencionaran algunos estudios con terapias dirigidas. Rodríguez-Murphy realizó un estudio para evaluar reacciones cutáneas secundarias al tratamiento con cetuximab en el que se observaron como RAM: erupción acneiforme 69,8%, xerosis 23,3% y 7% fisuras en manos y pies, dos pacientes con trastornos ungueales (como paroniquia). En cuanto a alteraciones del crecimiento del pelo: hubo dos casos de hipertrichosis y un paciente experimento un gran sobrecrecimiento de las pestañas.<sup>51</sup> En el estudio de Zeuli con erlotinib<sup>55</sup> y el de Osborn con afatinib<sup>56</sup> encontraron como reacción más común erupción en piel. Es importante recalcar que reacciones como las anteriores fueron encontradas en este estudio, aunque con frecuencia diferente, encontrando en primer lugar xerosis 112 casos (16%), en segundo lugar prurito con 58 casos (8%) y tercer lugar erupción cutánea con 53 casos (8%).

Por otro lado hablando de terapia tradicional, en el estudio de Cho el tratamiento para cáncer fue epirubicina, cisplatino y capecitabina (terapia tradicional), entre las reacciones leves y reversibles se encontraron estomatitis en 8% de los pacientes, síndrome mano pie en 51% de los pacientes.<sup>57</sup> El estudio de Heinemann evaluó la toxicidad ocasionada en la piel, comparando capecitabina y cetuximab, se presentaron para cetuximab erupción acneiforme, piel seca y otras reacciones menores del 90%, para capecitabina predomino síndrome mano-pie en 33.2% de los pacientes.<sup>50</sup>

Ahora bien síndrome mano-pie se presentó en 46 casos (7%), gracias a la literatura sabemos que capecitabina es uno de los medicamentos que causan esta reacción, se debe recordar que se encuentra entre los medicamentos más administrados y con mayor frecuencia entre los causantes de RAM, a pesar de ello no se encontró esta reacción entre las que presentaron mayor frecuencia, como se esperaría al ser uno de los mayormente administrados.

Las reacciones dermatológicas de terapia dirigida se han asociado con peor calidad de vida para el paciente, por ejemplo la presencia de erupción cutánea, puede afectar el funcionamiento psicosocial, actividades de la vida diaria, y potencialmente interferir con el paciente que recibe la dosis óptima del tratamiento.<sup>58</sup>

Ahora bien, las reacciones se clasificaron según lo indicado por la NOM 220-SSA1-2012, siendo la mayoría moderadas, no graves y con calidad de información grado 2. Estos

parámetros fueron determinados por medio del programa PPROVigi, algunos datos resultaron incalificables, ya que no pudieron clasificarse debido a falta de información, porque la información proporcionada por el paciente no fue completa, pudiendo faltar información como si se dio o no tratamiento para la RAM y si se suspendió el tratamiento por la misma, puesto que los pacientes llegaban en mal estado o no sabían nada sobre su tratamiento.

Las reacciones son consideradas severas y graves, siendo aquellas que interfieren con las actividades habituales y requieren tratamiento farmacológico, suspensión del medicamento, esto para las primeras; y para las segundas, que ponen en peligro la muerte, provocan hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria, incluso la muerte.<sup>18</sup> En este caso, sólo se observaron 2 reacciones adversas que pusieron en peligro la muerte del paciente, consideradas así porque los pacientes requirieron hospitalización, en las reacciones fenómeno de recall y necrólisis epidérmica tóxica.

Hablando de las RAM es importante mencionar que se observó daño, no solo físico para el paciente, sino también emocional. Así mismo, se observó un dato importante, puesto que en ocasiones se pierde de una manera importante la identificación de los pacientes, comenzando primeramente con los cambios físicos que experimentan y que en ocasiones son irreversibles. Hablando de cambios en la cara o pérdida de huellas digitales como ejemplos. En este sentido, durante el transcurso del estudio se encontró que existen reacciones que alteran directamente la vida del paciente y no son tomadas en cuenta, ya que no se puede cuantificar la gravedad; como en el caso de pérdida de huellas digitales que no es considerada ni grave, ni severa, ya que no entra en las especificaciones de la NOM-220 por no ser grave clínicamente; pero se puede observar el grado de afectación hacia al paciente, puesto que al no contar con huellas digitales como ejemplo, pierden completamente su identidad y no tienen manera de identificarse como persona, empeorando la situación si se sufren cambios físicos, en el rostro por ejemplo.

En el caso de pérdida de huellas digitales, no hay tratamiento para la reacción, es probable que el paciente permanezca de ese modo al tratarse de una reacción que pudiera ser irreversible, lo que implica un problema severo. Otro caso más es la anoniquia (pérdida completa de uñas), según el grado de afectación puede ocasionar algunas veces que la uña ya no vuelva a salir; de igual manera no entra en la clasificación de gravedad

por la clínica, pero es importante para el paciente ya que cambia completamente su aspecto físico y no es algo que pueda ser tratado y recuperado.

Así mismo se logró obtener la prevalencia de reacciones dermatológicas por quimioterapia en el INCan, obteniéndose a partir del número de casos presentes entre la población de estudio, siendo de 20%.

Las reacciones en piel se encuentran entre las observadas con mayor frecuencia en muchas terapias dirigidas.<sup>42</sup> Como se mencionó con anterioridad, el conocimiento del mecanismo de acción permite predecir los efectos adversos y por tanto prescribir tratamiento profiláctico para las reacciones adversas, así disminuir la severidad de las RAM. Además de que con el tratamiento profiláctico se hace todo lo posible de evitar que el paciente se hospitalice o incremente su hospitalización, ya que la atención puede ocasionar incremento de costos o en algunos casos muerte.<sup>59</sup>

En la literatura se mencionan varias formas en las que el farmacéutico puede contribuir en farmacovigilancia, desde el uso seguro de los fármacos, dispensación entre otros, pudiendo desempeñar un papel importante en las notificaciones, reportes e informes de RAM, ya que los acontecimientos más graves ocurren en los hospitales y representan una proporción sustancial de ingresos hospitalarios; sin embargo la contribución del farmacéutico no debe limitarse a la notificación de reacciones.<sup>60</sup>

Por otro lado las disciplinas farmacéuticas podrían mejorar la comprensión de la naturaleza de las RAM, si se involucra al farmacéutico ayudará significativamente a profundizar los conocimientos sobre ellas.<sup>60</sup> Estudios han mostrado que los farmacéuticos tienen un conocimiento razonable y actitudes positivas hacia la farmacovigilancia.<sup>61,62</sup>

Es necesario primeramente que la farmacovigilancia se encuentre bien implementada en todos los hospitales a nivel público y privado, tomando en cuenta que debe ser un trabajo realizado por todos desde personal de la salud y pacientes, con finalidad de mejorar el tratamiento farmacológico de los usuarios y prevenir daños en los pacientes. Además, de que al elaborar reportes de RAM contribuye con la obtención de información de nuestra población, para conocer eventos nuevos o para saber estadísticas específicas de lo que ya se conoce, de esta manera ir conociendo más sobre la población mexicana y sus necesidades específicas o susceptibilidad, entre otras cosas; para conducir una mejor comprensión de los factores predictivos clínicos;<sup>59</sup> con la finalidad de brindar mejor

atención y calidad de vida al paciente. De tal manera todo el personal de salud que debe reportar cualquier reacción adversa o cambio que sufra el paciente durante el tratamiento. A partir de los resultados se puede mencionar la importancia de la farmacovigilancia, que se encuentre bien implementada en todos los hospitales a nivel público y privado, y la relevancia de la notificación de RAM para conocer información de la población mexicana, recalcando que para que se lleve a cabo requiere la participación de la población en general y del personal de salud incluido el farmacéutico.



## **10. Conclusiones**

La prevalencia de las RAM dermatológicas en el INCa fue de 20%, identificando 148 (63%) medicamentos como sospechosos pertenecientes a terapia dirigida y 87 (37%) a terapia no selectiva, 287 (41%) RAM fueron causadas por terapia tradicional mientras que 407 (59%) fueron por terapia dirigida.

Se encontraron 588 (85%) de casos con trastornos de piel y tejido subcutáneo de acuerdo a la terminología MedDRA siendo lo más frecuente la xerosis y la superficie corporal más afectada fueron manos y pies.

Las RAM detectadas fueron moderadas en su mayoría y probables, teniéndose que confirmar 4 dudosas por medio de biopsia.

**Sugerencias:**

Se recomienda realizar una investigación para determinar el impacto psicológico que causa la aparición de RAM, y como afecta la calidad de vida de los pacientes, con ayuda de parámetros y cuestionarios validados que puedan evaluar realmente el impacto de las reacciones dermatológicas en los pacientes con RAM.

También se sugiere realizar un estudio comparativo de reacciones adversas con y sin tratamiento profiláctico, para observar el impacto que puede tener el conocimiento previo de las reacciones adversas y su prevención.

## 11. REFERENCIAS

1. OMS. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [Última actualización Feb 2015; Consultado 06 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Secretaria de Salud. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. [Internet]. Secretaria de salud. [Última actualización 18 Ago 2014; Consultado 17 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>
3. Medline plus [Internet]. [Última actualización 26 Feb 2015; Consultado 17 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/cancer.html>
4. CONAC. [Internet]. Chile: Corporación Nacional del Cáncer. [Fecha de consulta 31 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.conac.cl/c%C3%A1ncer-en-el-mundo.html>
5. Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet*. 2012; 13: 607-14.
6. Díaz-Rubio E, García-Conde J. Oncología clínica básica. [Internet]. España: Arán; 2000. [Consultado 07 abr 2015] Disponible en: [https://books.google.com.mx/books?id=co3E3qO8\\_zoC&printsec=frontcover&dq=oncologia+clinica&hl=es-419&sa=X&ei=eAlkVeX0PMSfgwTV4IGIDA&ved=0CCQQ6AEwAA#v=onepage&q=oncologia%20clinica&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=co3E3qO8_zoC&printsec=frontcover&dq=oncologia+clinica&hl=es-419&sa=X&ei=eAlkVeX0PMSfgwTV4IGIDA&ved=0CCQQ6AEwAA#v=onepage&q=oncologia%20clinica&f=false)
7. Rubin P. Oncología clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes. [Internet]. 8ª ed. España: Elsevier science; 2003. p. 22-4. [Consultado 07 abr 2015] Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=-whwqAxxkacMC&printsec=frontcover&dq=oncologia+clinica&hl=es-419&sa=X&ei=eAlkVeX0PMSfgwTV4IGIDA&ved=0CCoQ6AEwAQ#v=onepage&q=oncologia%20clinica&f=false>
8. Fernando J, Jones R. The principles of cancer by chemotherapy. *Cancer treatment*. Oxford: Elsevier. 2015; p. 131-35.

9. Benítez M.A. y Salinas A. Cuidados paliativos y atención primaria. Aspectos de organización. [Internet]. España: Springer; 2000. [Consultado 08 Abr 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=kKQbWoVLQJIC&pg=PA5&dq=tratamiento+oncologico&hl=es&sa=X&ei=U00kVcPKJIXwoASs7YDoBw&ved=0CBsQ6AEwAA#v=onepage&q=tratamiento%20oncologico&f=false>
10. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Gómez VE. Terapias moleculares dirigidas en los pacientes con cáncer: logros y perspectivas; Gac Med Mex 2008; 144(4): 333-44
11. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. De los institutos nacionales de cáncer EEUU [Internet]. EE.UU. [Última actualización 25 Abr 2014; Consultado 03 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
12. Johnston SR, Gore ME. Biology of cancer: clinical applications. Oxford: The medicine Publishing; 2004. p. 6-11.
13. Chemocare.com. [Internet]. Chemocare; [Consultado 03 Ene 2016]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/terapia-dirigida.aspx>
14. Chi-yuan Teoa E, Chewb Y, Phipps C. A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. Singapore Crit Rev Oncol Hematol 2016; 97: 72-84.
15. American Cancer Society. [Internet]. Principios de la quimioterapia. Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer; [Última actualización 18 Abr 2013; Consultado 15 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>
16. Ocvirk J, Cenceli S, Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. Slovenia: European Academy of Dermatology and Venereology; 2010. 24:453–459
17. Lupu I, Voiculescu VM, Bacalbasa N, Prie BE, Cojocaru I, et al. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. J Med Life 2015; 8(Spec): 57-61.

18. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexica, NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. 11 de diciembre 2012.
19. Chen A, Setser A, Anadkat M, Cotliar J, Olsen E, Garden B, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common terminology criteria for adverse events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 1025-39.
20. Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra. *WHO/EDM/2004.8 Original: inglés*; 2004. p. 1-6
21. COFEPRIS. 4to. Boletín informativo farmacovigilancia. México: COFEPRIS, 2010. [Última actualización 06 Feb 2015; Consultado 29 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/BoletinInformativo.aspx>
22. Zavaleta-Bustos M, Rosete Reyes A, Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. *Médica Sur, México*. 2007; 14. 4: 169-75.
23. Ramírez C, Faúndez E, Orellana R, Reporte de reacciones adversas a medicamentos con compromiso mucocutáneo en Hospital Clínico Universidad de Chile durante los años 2004-2010. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2011;22:104-12.
24. Chan A, Lee H, Ho CH, Cham TM, Lin S. Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study. *Curr Ther Res* 2008; 69: 118-29.
25. Ortiz MI, Rivera-Roldán S, Escamilla-Acosta MA, Romo-Hernández G, Ponce-Monter HA, Escárcega-Ángeles R. Side Effects of Vincristine and L-Asparaginase in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Mexican Pediatric Hospital. *México. Pharmacology & Pharmacy*; 2013. 4: 347-354.
26. Cancer.Net. [Internet]. Qué es la terapia dirigida. ASCO American Society of Clinical Oncology. [Última actualización 2016; Consultado 02 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.net/node/18408>
27. Batmani Y, Khaloozadeh H. Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach. *Comput Biol Med* 2013; 43: 2089-95.

28. Fuente MJ, Leal L, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Dermatol* 2009; 24(7): 368-79.
29. Leal L, Fuente MJ, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los fármacos antineoplásicos (II): inhibidores de cinasas y anticuerpos monoclonales. *Piel* 2009; 24(8): 427-39
30. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Survey of adverse reactions to drugs in hospitalized patients. *Rev Alergia Mex* 2011; 58(4):179-184.
31. Romero, R. Reacciones adversas a medicamentos en mujeres. *Tendencias en medicina*. [Internet]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República; 2010. [citado: 2016, febrero] v.37, p. 148-150.
32. Mellídez-Barroso JC, Costa T, Julião I, Domingues D. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. *Rev Inter Grupos Inv Oncol* 2012; 1(1): 13-22.
33. Bousquet C, Sadou E, Souvignet J, Jaulent MC, Declerck G. Formalizing MedDRA to support semantic reasoning on adverse drug reaction terms. *J Biomed Inform* 2014; 49: 282-91.
34. Diaz-Rojo JA. La terminología médica: diversidad, norma y uso. *Consejo Superior Inv Científ Panacea* 2001; 2(4): 40-6.
35. U.S. National Library of Medicine. Unified Medical Language System (UMLS). [Internet]. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) Source Information; [Última actualización 23 Nov 2010; Consultado 06 Jun 2016]. Disponible en:  
<https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/CST/>
36. MedDRA MSSO. Northrop Grumman Corporation; 2010. Bienvenido a MedDRA y la MSSO; [actualizado 2010 22 Nov; consultado 06 Jun 2016]. Disponible en:  
<http://www.meddramsso.com/index.asp>
37. Journot V, Tabuteau S, Collin F, Molina JM, Chene G, Corinne Racion. About the necessity to manage events coded with MedDRA prior to statistical analysis. *Contemp Clin Trials* 2008; 29: 95-101.

38. MedDRA. Guía introductoria para la Versión 14.0 de MedDRA iii marzo del 2011 MSSO-DI-6003-14.0.0. [Internet] Agencia Española de medicamentos: España; 2011. [Consulta 07 Jun 2016] Disponible en: [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_14\\_0\\_spanish.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_14_0_spanish.pdf)
39. CIOMS. Report of CIOMS Working Group III and V. Including new proposals for investigator's brochures. CIOMS Nonserial. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs. 2nd Ed. Geneva: CIOMS.1999. p. 98.
40. Micromedex. [Internet]. Micromedex solutions Truven Salud Analytics Inc. [Fecha de publicación: 2017; Consultado: 30 Ene 2017]. Disponible en: [http://www.micromedexsolutions.com.pbidi.unam.mx:8080/micromedex2/librarian/CS/344200/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/D47CE8/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=erlotinib&UserSearchTerm=erlotinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#Se](http://www.micromedexsolutions.com.pbidi.unam.mx:8080/micromedex2/librarian/CS/344200/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDS YNC/D47CE8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=erlotinib&UserSearchTerm=erlotinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#Se)
41. Allevato MA. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. Act Terap Dermatol 2008; 31:78-91.
42. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematicreview and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) *versus* chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFRmutations. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015; 94 p. 213–227
43. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. Continuing medical education. J Am Acad Dermatol 2015; 72(2): 221-36.
44. INEGI. [Internet]. México. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). Datos nacionales. [Fecha de publicación: 30 Ene 2015; Consultado: 07 Mar 2015]. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?c=2781&ep=51>

45. Infocáncer México [Internet]. Incidencia y mortalidad estimadas, estandarizadas por edad: Ambos sexos. [Fecha de actualización: 25 Mar 2014; Consultado: 09 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.infocancer.org.mx/ambos-sexos-con777i0.html>
46. Mendes D<sup>1</sup>, Alves C, Batel-Marques F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Jun;39(3):307-13.
47. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9.
48. Morley R, Cardenas A, Hawkins P, Suzuki Y, Paton V, et al. Safety of Onartuzumab in Patients with Solid Tumors: Experience to Date from the Onartuzumab Clinical Trial Program. *Oncol objetivo.* 2016 Aug; 11 (4): 549-
49. Bondon-Guitton E, Combret S, Pérault-Pochat MC, Stève-Dumont M, Bagheri H, et al. Cardiovascular risk profile of patients with peripheral arterial occlusive disease during nilotinib therapy. *Target Oncol.* 2016 Aug;11(4):549-52.
50. Zapatero-Gaviria A, Barbab R, Ruiz-Giardina JM, Losa Garcia J, Marco-Martinez J, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina. *Rev Clin Esp;* 2010; 210(6): 263–9.
51. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser T, Stauch M, Hass H, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): AIO KRK-0104 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (15): 3589.
52. Rodríguez-Murphy E, Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Pérez-Feliu A, López-Montenegro Soria MA, et al. Toxicidad cutánea asociada a cetuximab en cáncer colorrectal. España. *Farm Hosp.* 2011;35(3):114-120.



53. García-Patos VB, García-Fernández D. [Internet]. Toxicodermias; [Consultado 21 Ene 2016]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/toxico\\_dermias.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/toxico_dermias.pdf)
54. Jansen T, Bechara FG, Stücker M, Altmeyer P. Demodicidosis of the nipple. Germany: Department of Dermatology University Essen; 2004. p.186-7.
55. Perez-Lopez A, Linares E, Enriquez-Miguez [Internet]. Demódex. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Calixto García". Cuba: 2010. [Consultado 29 Feb 2016]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol4\\_2\\_10/fdc04310.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol4_2_10/fdc04310.htm)
56. Zeuli M, Gelibter A, Nardoni C, Gamucci T, Gabriele A, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): AIO KRK-0104 trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22 (14): 3748.
57. Osborn LP, Cohen PR, Afatinib-Associated Cutaneous Toxicity: A Correlation of Severe Skin Reaction with Dramatic Tumor Response in a Woman with Exon 19 Deletion Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cureus*. 2016 Sep 1; 8 (9): E763.
58. Cho EK, Im SA, Lee SN, Parque SH, Bang SM, et al. Epirubicin (E), cisplatin (C) and capecitabine (X) in first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22 (14): 4074.
59. Awada AH, Dumez H, Hendlisz A, Wolter P, Besse-Hammer, Phase I study of pulsatile 3-day administration of afatinib (BIBW 2992) in combination with docetaxel in advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2013; 31 (3): 734-4.
60. Bryce J, Boers-Doets CB, Non-rash dermatologic adverse events related to targeted therapies. *Seminars in Oncology Nursing*; 2014. 30(3):155-168.
61. Van Grootheest AC, The role of hospital and community pharmacist in pharmacovigilance; 2005: 1(1):26-33.
62. Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern china. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Mar;19(3):217-22.

## 12. Anexos

### 12.1 Anexo 1.

**Formato Interno para Recolección de Información de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento**

No. Consecutivo en Bitácora de Fv:	Servicio que reporta	Fecha y nombre de quién reporta	Número de Expediente del INCaNet			
<b>1.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA</b>						
NOMBRE DEL PACIENTE		Peso: Estatura:	Alergias: Sí _____ No _____			
FECHA EN QUE SE PRESENTÓ EL REPORTE						
REACCIÓN PRESENTADA	REACCIONES ADVERSA QUE PRESENTÓ EL PACIENTE (Incluyendo laboratorios)					
Signo(s) o síntoma(s)						
Fecha de inicio de la reacción						
Fecha del final de la reacción						
Consecuencia de la reacción						
¿Puso en peligro la vida, causó muerte o invalidez permanente?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿La reacción modificó las actividades del paciente?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Se dio tratamiento para la reacción	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Medicamento, dosis, vía						
Medicamento, dosis, vía						
Medicamento, dosis, vía						
Medicamento, dosis, vía						
¿Se hospitalizó o incrementó los días de hospitalización?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Se suspendió el medicamento sospechoso	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿Persistió la reacción?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿Se modificó la dosis del medicamento sospechoso?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿Se cambió el tratamiento por la reacción?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Se readministró el medicamento sospechoso	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
En caso de READMINISTRACIÓN ¿Reapareció la reacción?	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
<b>2.- DATOS DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO DE CAUSAR LA REACCIÓN</b>						
Nombre COMERCIAL del Medicamento sospechoso:		Nombre GENÉRICO del Medicamento sospechoso:				
Vía de admón:	Dosis administrada:	Frecuencia:				
Laboratorio fabricante:	Caducidad:	Lote:				
Fecha de inicio del medicamento sospechoso:	Fecha de fin de tratamiento con medicamento sospechoso:	Motivo de prescripción:				
Continúa <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>		Fecha:				
CONSECUENCIAS DE LA REACCIÓN: 1= Recuperado sin secuela, 2= Recuperado con secuela, 3= No recuperado, 4= No se sabe, 5= Muerte debido a la reacción adversa, 6= Muerte, el fármaco pudo haber contribuido, 7= Muerte no relacionada al medicamento.						
<b>3.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE (Otros medicamentos al mismo tiempo que el Medicamento Sospechoso)</b>						
MEDICAMENTO Nombre comercial y genérico	DOSIS	VÍA	FECHA		FRECUENCIA	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TÉRMINO		
OBSERVACIONES: _____						
Persona de Fv que da seguimiento: _____						

- Favor de reportar las reacciones adversas a las extensiones: 61205, 71062, 71063 y al teléfono directo 56280447

\*Formato oficial del Instituto Nacional de Cancerología. Elaborado por el INCan.

### ALGORITMO DE NARANJO

Pregunta	Valor de la respuesta			Reacción 1	Reacción 2	Reacción 3	Reacción 4	Reacción 5
	Sí	No	No se sabe					
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0					
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0					
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuándo se administró un antagonista específico?	+1	0	0					
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0					
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0					
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0					
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0					
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en una exposición previa?	+1	0	0					
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0					
Puntuación total para determinar causalidad								

La interpretación final de la puntuación total para determinar causalidad es la siguiente:

**La RAM es:**

**Segura: >9**

**Probable: 5-8**

**Posible: 1-4**

**Improbable: 0**

- Favor de reportar las reacciones adversas a las extensiones: 61205, 71062, 71063 y al teléfono directo 56280447

\*Formato oficial del Instituto Nacional de Cancerología. Elaborado por el INCan.

## 12.2 Anexo 2



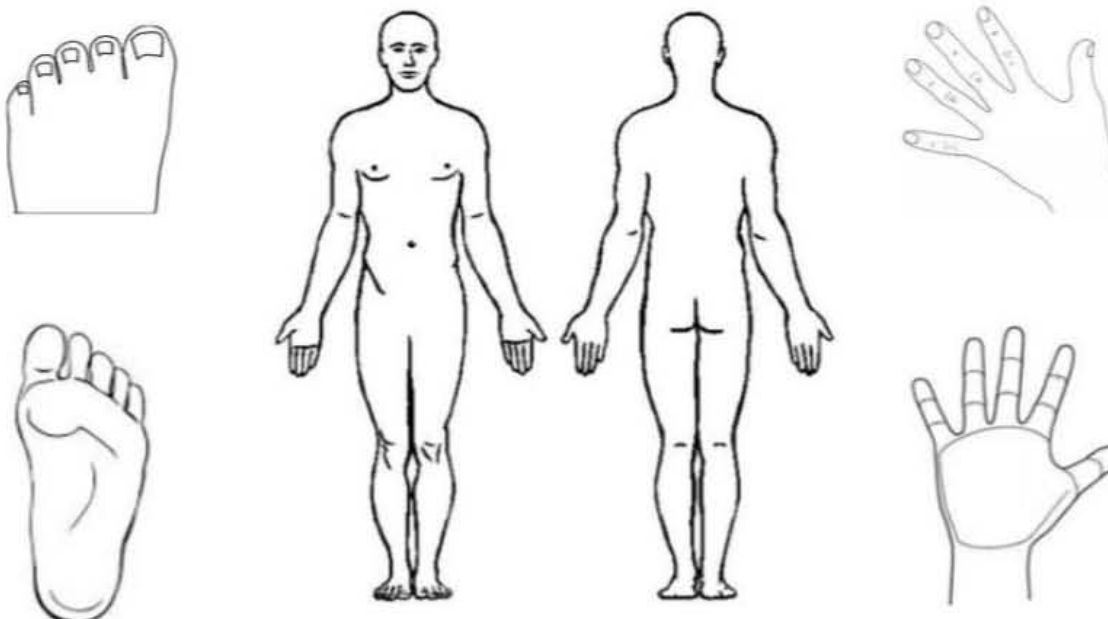
### Formato Interno para Recolección de Información de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en Dermatología

FECHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

<u>REACCIÓN</u>	<u>GRADO</u>	<u>REACCIÓN</u>	<u>GRADO</u>
1. ALOPECIA	( )	19. PRURITO	( )
2. ALTERACIONES UNGUEALES	( )	20. PURPURA	( )
3. TRASTORNOS DE LA SENSIBILIDAD	( )	21. QUEILITIS	( )
4. ATROFIA	( )	22. QUERATOACANTOMAS	( )
5. DERMATITIS SEBORREICA	( )	23. RASH PAPULO-PUSTULAR	( )
6. ERITEMA MULTIFORME	( )	24. REACCIÓN MANO-PIE	( )
7. ERITRODERMA	( )	25. SINDROME MANO-PIE	( )
8. FISURAS	( )	26. SINDROME STEVENS-JOHNSON	( )
9. FOLICULITIS	( )	27. TELANGIECTASIAS	( )
10. FOTOSENSIBILIDAD	( )	28. TRICOMEGALIA	( )
11. HEMORRAGIA SUBUNGUEAL	( )	29. URTICARIA	( )
12. HIPERPIGMENTACIÓN PIEL/PELO	( )	30. XEROSIS	( )
13. HIPOPIGMENTACIÓN PIEL/PELO	( )		
14. HIRSUTISMO/HIPERTRICOSIS	( )	OTROS	( )
15. MEIBONITIS	( )	_____	( )
16. NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA	( )	_____	( )
17. ONICOMADESIS	( )		
18. PARONQUIA	( )		

**ÁREA EN QUE SE PRESENTA LA REACCIÓN.**



\*Formato oficial del Instituto Nacional de Cancerología. Elaborado por INCan

### 12.3 Anexo 3



## Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

### AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



**SALUD**

No. DE INGRESO (SI NO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	NO. RUPA
---	----------

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.  
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:		
No. DE NOTIFICACIÓN (de control o origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No. DE NOTIFICACIÓN (de control)

2 DATOS DEL PACIENTE:							
NOMBRE DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	ESTADURA cm	PESO kg
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:										
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	<div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 5px;"> <span>_____</span> <span>_____</span> <span>_____</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> <span>DÍA</span> <span>MES</span> <span>AÑO</span> </div>									
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)										
<p style="text-align: center; font-size: small;">CONSECUENCIAS DEL EVENTO</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; border: none;"><input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA</td> <td style="width: 33%; border: none;"><input type="checkbox"/> MUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA</td> <td style="width: 33%; border: none;"><input type="checkbox"/> NO SE SABE</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> MUERTE EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> NO RECUPERADO</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> MUERTE NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>		<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE	<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO		<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE								
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO									
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO									

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:			
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN COMERCIAL	UBICACIÓN DE PRODUCTOR	
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA DE LA ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
	INICIO	TÉRMINO	
	DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿QUÉ? _____			
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿QUÉ? _____			
¿SE REPARCIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PEROBIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:					
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TÉRMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	

## 12.4 Anexo 4 Reacciones adversas dermatológicas: piel, pelo y uñas.

Las reacciones dermatológicas constan en cambios en piel, pelo y uñas, se mostrarán a continuación algunas imágenes de las reacciones ocasionadas por quimioterapia y /o terapia dirigida.

### 12.5.1 Cambios en uñas



**Figura 1.** Fisuras en dedos y pulpejos de manos y talon del pie. Tomado de: INCan Propiedad de Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González.

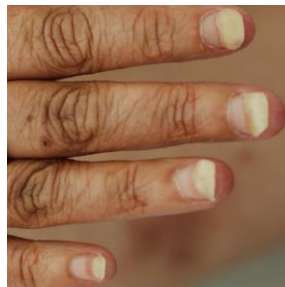
Fisuras: resultan de la evolución de xerosis o de síndrome mano-pie. Se localizan en áreas de hiperqueratosis (dedos, talones, codos, rodillas). Limitan las actividades de la vida diaria del paciente, por el dolor asociado a la manipulación de objetos y están sujetas a riesgo elevado de sobreinfección.<sup>1,2,3</sup> Presentados en los pulpejos de los dedos de las manos y en los dedos, además de en talones por síndrome o reacción mano-pie.

1. Mellídez-Barroso JC, Costa T, Julião I, Domingues D. Alteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. Rev Inter Grupos Inv Oncol 2012; 1(1): 13-22.
2. Allevato MA. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. Act Terap Dermatol 2008; 31:78-91.
3. Agero AL, Duzca S, Benvenuto-Andrade C, Busam K, Myskowski P, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. J Am Acad Dermatol; 2006; 55(4): 657-70.



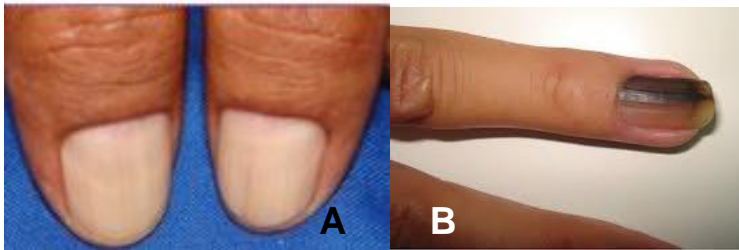
**Figura 2.** Paroniquia en manos y pies, con tejido de granulación. Tomado de: INCan Propiedad de Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González.

Paroniquia: alteraciones en la región periungueal en los que se puede observar desde inflamación, eritema, edema, úlceras y tejido de granulación.<sup>4,5</sup> Puede causar dolor y en algunas ocasiones impide manipulación de objetos.



**Figura 3.** Onicosis en uñas inducida por taxanos.<sup>6,7</sup>

Onicosis: alteración ungueal caracterizada por desprendimiento de la uña de su lecho por su parte distal o lateral, con persistencia de la unión con la matriz ungueal.<sup>6,7</sup>



**Figura 4.** A. Leuconiquia y B. Melanoniquia

Melanoniquia: (Figura 4B) oscurecimiento ungueal de la uña por incremento de melanina, normalmente implican varias uñas tanto de las manos como de los pies.<sup>7</sup> Leuconiquia: (Figura 4A) Decoloración de la uña.

4. Bryce J, Boers-Doets CB, Non-rash dermatologic adverse events related to targeted therapies. *Seminars in Oncology Nursing*; 2014. 30(3):155-168.
5. Agero A, op. cit., 657-70.
6. Mellídez-Barroso JC, op. cit, 78-91.
7. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *Continuing medical education. J Am Acad Dermatol* 2015; 72(2): 221-36.

### 12.5.2 Cambios en pelo.



**Figura 5.** Alopecia por carboplatino, paclitaxel y Adriamicina.<sup>8,9</sup>

Además de producir alopecia Figura 5, también se pueden generar cambios estructurales y morfológicos en el pelo.<sup>10</sup> Esto al ser el folículo piloso una estructura rodeada de abundantes capilares, el pelo en crecimiento es sensible a los desequilibrios metabólicos causados por alguna enfermedad sistémica, inflamación local y medicamentos, en este caso la quimioterapia.<sup>9</sup> También puede existir adelgazamiento y debilidad del cabello acompañado de la alopecia o por el contrario puede ocasionar pelo crespo, grueso e impeinable.<sup>11</sup>



**Figura 6.** Cabello rizado por terapia dirigida (Erlotinib).<sup>12</sup>



**Figura 7.** Hipopigmentación de cabello por terapia dirigida (pazopanib). Tomado de: INCan Propiedad de Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González.

8. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007; 4(3): 845-51.
9. Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. La piel en la práctica diaria. Conducta ante una melanoniquia longitudinal de la uña. *Piel* 2009; 24(4): 200-5.
10. Alcalde Pérez MT, Caída del cabello. Verdades y mentiras sobre la alopecia. Barcelona; *Ámbito farmacéutico cosmética*; 2004. 23 (5): 108-18.
11. Posligua-Albán AL, Vega-González MTJ, Santos-Alcív K. Alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia. *66 Dermtol* 2013; 57: 382-8.
12. Agero A, op. cit., 657-70.





**Figura 8.** Tricomegalia en pestañas por terapia dirigida. Tomado de: INCan Propiedad de Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González.

Tricomegalia: se manifiesta como un crecimiento irregular y aberrante de las pestañas, engrosamiento con elongación, oscurecimiento, tortuosidad de las pestañas. En algunos casos es necesario cortar las pestañas para evitar complicaciones.<sup>13,14</sup>

### 12.5.3 Cambios en piel



**Figura 9.** Xerosis en piel.

Xerosis y prurito: la alteración funcional y anatómica del estrato córneo de la piel y de las glándulas sebáceas, llevan a una incapacidad para retener agua. Sin tratamiento, evoluciona a eczema xerótico, con riesgo de complicación por infección. Habitualmente asociado a la xerosis aparece prurito, de difícil control clínico.<sup>13,14,15</sup>

13. Macdonald JB, op. cit., 221-36.

14. Agero A, op. cit., 657-70.

15. Serrano-Falcón C. op. cit., 200-5.



**Figura 10.** Folliculitis por terapia dirigida en cara y superficie de piel cabelluda. Tomado de: INCan  
Propiedad de Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González.

Folliculitis o Erupción acneiforme: se inicia como un eritema facial y posteriormente la aparición de pápulas y pústulas foliculares pruriginosas que se extienden a las áreas seboreicas (parte superior del tronco, cara, cuello y cuero cabelludo). No se forman quistes ni comedones. Se puede asociar a prurito.<sup>16</sup>



**Figura 11.** Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).<sup>17</sup>

Síndrome mano-pie: puede afectar a la región palmo-plantar; también el dorso de manos y pies; así como las áreas de fricción y presión. Existen varios grados caracterizados primeramente por incomodidad, entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora, posteriormente eritema. Puede empeorar y presentar, erosión, descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso discapacitante.<sup>17,18</sup>

16. Agero A, op. cit., 657-70.

17. Miller K, Gorcey L, McLellan B. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Am Acad Dermatol* 2014; 71(4):787-94.

18. Mellídez-Barroso JC, op. cit, 78-91.



**Figura 12.** Hiperpigmentación en flagelo por bleomicina.<sup>19</sup>

Hiperpigmentación de la piel: puede ser generalizada o difusa, pudiendo presentar una distribución lineal en torno a los trayectos vasculares utilizados para la administración del tratamiento. La hiperpigmentación causada por la bleomicina se caracteriza por la presencia de estrías lineales amarronadas, que parecen flagelos entrecruzados. Se sugiere que podrían ser causadas por el rascado (ya que la bleomicina induce prurito) y ello incrementa la extravasación de la droga.<sup>19</sup>

19. Allevato MA, op. cit., 78-91.