



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

“Prevalencia de toxicidad mucocutánea en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia atendidos en consulta externa de dermatología del Hospital “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE del 1 de enero del 2016 al 31 de marzo del 2022”.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
LUIS CARLOS MORALES GODÍNEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD:
DERMATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ESTHER GUADALUPE
GUEVARA SANGINÉS**

**NO DE REGISTRO
102.2021**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN



DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
PROFESOR TITULAR

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
ASESOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Luis Avilio Morales Tello, Rocio Marisol Godínez Piedrasanta y hermana Rosemary Marisol Morales Godínez por su trabajo, esfuerzo y apoyo para que pudiera cumplir el sueño de ser dermatólogo. Gracias a ustedes me encuentro en donde estoy. Sin su ayuda no hubiera logrado mis sueños.

A mis abuelitos, Carlos Humberto Godínez Flores y Martha Antonieta Piedrasanta de Godínez (Q.E.P.D.) quienes siempre me dieron su bendición, cariño y palabras de motivación para luchar todos los días por cumplir mi sueño. Sus oraciones siempre han estado presentes en mí.

A mis profesores de dermatología, en especial a la Dra. Esther Guadalupe Guevara Sanginés quien confió en mí para ser parte de sus alumnos del posgrado y que me ha guiado en el proceso de aprendizaje con mucha dedicación, cariño y esfuerzo.

A mi familia y amigos quienes siempre han tenido una palabra motivacional para no rendirme y seguir luchando todos los días.

A mi querida Guatemala y su gente, motivo por el que me esfuerzo para que un día pueda llevar los conocimientos y ayudar a toda la población necesitada.



ÍNDICE

Resumen	6
Marco teórico	7
Justificación	15
Objetivo General	16
-Objetivo Específico	16
Material y métodos	17
Criterios de inclusión y exclusión	18
Variables	19
Resultados	24
Discusión	38
Conclusión	39
Anexos	40
Bibliografía	43



RESUMEN

Actualmente, el tratamiento del cáncer incluye diversos métodos terapéuticos como la quimioterapia y agentes biológicos, con el objetivo de incrementar la supervivencia mediante el control de la enfermedad o la curación definitiva¹. Los quimioterapéuticos son agentes que actúan a nivel sistémico generando efectos no deseados en el resto del organismo, y de estos son frecuentes las alteraciones en piel y mucosas ².

La piel puede reaccionar de diferentes formas a la quimioterapia, y muchos agentes quimioterapéuticos han sido vinculados a ciertas presentaciones clínicas. Se cree que la toxicidad cutánea deriva de la acción antimetabólica de los fármacos o por reacciones de hipersensibilidad, pero la patogenia de la mayoría de estas reacciones cutáneas aún es desconocida. Estas manifestaciones contribuyen a la morbilidad ocasionando discapacidad, problemas psicológicos y cosméticos en los pacientes². El reconocimiento y tratamiento oportuno de estas manifestaciones ayuda al control de los síntomas, disminuye la morbilidad relacionada al tratamiento y evita la suspensión del tratamiento quimioterapéutico³.

Todas las estructuras de la piel pueden ser afectadas como parte de los efectos de la quimioterapia o como efectos adversos en sí, porque la piel es un tejido en constante cambio. Los efectos adversos secundarios a quimioterapia incluyen, desde reacciones localizadas como: mucositis, alopecia, alteraciones ungueales, reacciones por extravasación, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar hasta una erupciones generalizadas diversas. Algunas de estas complicaciones son debido a la interacción entre el antineoplásico y/o radioterapia, y la exposición solar⁴.

Las reacciones por estos fármacos se consideran inmediatas cuando se desarrollan en el transcurso de horas, precoces cuando aparecen después de meses e incluso años después de haber recibido el tratamiento. Muchas son reversibles al suspender o disminuir la dosis del quimioterapéutico y otras pueden ser prevenibles mediante la aplicación de premedicación⁴.

La toxicidad cutánea de quimioterapéuticos disminuye la calidad de vida de un paciente y su deterioro puede ser más grave en pacientes con terapia dirigida que con una quimioterapia estándar. Por tal motivo, el tratamiento oportuno de las toxicidades cutáneas es importante para mejorar los resultados en pacientes con cáncer. El enfoque entre dermatólogos y oncólogos es esencial para el cuidado de los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer y el manejo de complicaciones cutáneas que conducen a toxicidad ⁵.



MARCO TEÓRICO

Se estima que 14 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer en el mundo en el 2012, de los cuales más de 10 millones recibieron tratamiento sistémico. Sin embargo, estos tratamientos afectan tanto el comportamiento de las células malignas como el funcionamiento normal de la epidermis y de la dermis. La quimioterapia como consecuencia, pueden dañar la piel y anexos, lo que produce el desarrollo de toxicidades cutáneas⁶.

La toxicidad cutánea de quimioterapéuticos disminuye la calidad de vida de un paciente y su deterioro puede ser más grave en pacientes con terapia dirigida que con una quimioterapia estándar. Por tal motivo, el tratamiento oportuno de las toxicidades cutáneas es importante para mejorar los resultados en pacientes con cáncer. El enfoque entre dermatólogos y oncólogos es esencial para el cuidado de los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer y el manejo de complicaciones cutáneas que conducen a toxicidad⁶.

Clasificación de los agentes quimioterapéuticos y mecanismo de acción de la toxicidad cutánea:

La toxicidad cutánea causada por la quimioterapia puede desarrollarse mientras el fármaco, o los fármacos están siendo administrados, como por ejemplo las manifestaciones cutáneas por extravasación y las reacciones de hipersensibilidad cutánea, también pueden aparecer como efectos secundarios de la propia citotoxicidad del agente administrado. Las características de las reacciones cutáneas varían según el fármaco implicado. No se han identificado todos los mecanismos de acción desencadenantes de toxicidades concretas, sin embargo, las reacciones pueden ser clasificadas conforme a las clases de fármacos quimioterápicos que las producen, y, las manifestaciones clínicas serán distintas en función de cuáles células se lesionan (Tabla 1)⁷. Algunos cuadros clínicos son comunes a varios fármacos, otros se consideran específicos de un medicamento en especial (Tabla 2)⁸

TABLA 1
Entidades clínico-patológicas inducidas por la quimioterapia
según la estructura cutánea que se afecta

Reacciones de toxicidad directa a:
1. Queratinocitos
a. Necrólisis epidérmica localizada
b. Necrólisis epidérmica generalizada
c. Reactivación de radiodermatitis
d. Eritema acral inducido por la quimioterapia
e. Erupción acneiforme
2. Folículos pilosos
a. Alopecia
b. Foliculitis
3. Membrana mucosa
a. Estomatitis
4. Glándulas ecrinas
a. Hidradenitis ecrina neutrofílica
b. Siringometaplasia escamosa
5. Melanocitos
a. Hiperpigmentación
6. Tejido celular subcutáneo
a. Necrosis por extravasación



- 7. Uñas
 - a. Onicólisis
 - b. Onicomadesis
 - c. Líneas de Beau
- 8. Reacciones de hipersensibilidad
 - a. Tipo I: urticaria
 - b. Tipo II: pénfigo y penfigoide
 - c. Tipo III: vasculitis leucocitoclástica
 - d. Tipo IV: dermatitis de contacto sistémica
- 9. Reacciones locales:
 - a. Toxicidad local
 - b. Extravasación por drogas

Modificado de⁷: Fuente M, et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer. Piel 2009;24(7):368-79.

TABLA 2
Fármacos implicados con mayor frecuencia en los distintos cuadros clínicos cutáneos secundarios a la quimioterapia

ENTIDAD CLÍNICA	FÁRMACOS IMPLICADOS
Eritrodisestesia palmo-plantar	5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, hidroxiurea, interleucina 2, lomustina, melfalán, metotrexato, paclitaxel
Alopecia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, metotrexato, paclitaxel
Fotosensibilidad	5-fluorouracilo, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C, tegafur, vinblastina
Hidradenitis ecrina neutrofilica	Bleomicina, ciclofosfamida, citarabina, clorambucilo, doxorubicina, lomustina, mitoxantrona
Onicodistrofia	5-fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, doxorubicina, hidroxiurea
Mucositis	5-fluorouracilo, actinomicina, bleomicina, daunorubicina, docetaxel, metotrexato
Hiperpigmentaciones	Busulfán, ciclofosfamida, hidroxiurea, metotrexato, bleomicina

Modificado de⁷: Fuente M, et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer. Piel 2009;24(7):368-79



ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR O SÍNDROME MANO PIE POR QUIMIOTERAPIA

La eritrodisesteia palmo-plantar también conocida como síndrome mano-pie por quimioterapia, es una reacción adversa asociada con agentes quimioterapéuticos que se distingue de otras reacciones cutáneas. El mecanismo mediante el cual se produce el síndrome es desconocido. Se considera que es por una reacción de inflamación local, desencadenada por la acumulación de metabolitos antineoplásicos excretados por vía ecrina o por extravasación de los vasos capilares en las palmas y plantas depositados en el estrato córneo, causando una reacción citotóxica directa, mediada por la ciclooxigenasa (COX-2). Otros factores son las fluctuaciones en la temperatura de las extremidades distales, los puntos de mayor presión, la proliferación celular acelerada, o la hiperhidrosis ⁹.

Se caracteriza por un pródromo de disestesia palmo-plantar, y entre 2 a 4 días, la sensación progresa a un dolor quemante con edema y eritema en placas bien delimitadas y simétricas ¹⁰. Estas placas eritematosas suelen localizarse en la cara lateral externa de los dedos y las eminencias tenar e hipotenar de las manos, pero pueden progresar hasta afectar toda la superficie palmar. En casos más severos se forman ampollas que dejan superficies erosivas, con deterioro importante de la función. Las manos se ven afectadas con mayor frecuencia, los pies pueden comprometerse como única localización. La incidencia del síndrome mano-pie varía del 2 al 60%, y la mayoría de los casos son de intensidad leve a moderada¹¹. La disminución de la dosis o la suspensión del medicamento desencadenante produce la desaparición de los signos y síntomas en pocos días, sin consecuencias a largo plazo, excepto en casos en los cuales se han producido ulceraciones que pueden dejar cicatrices¹¹.

Los quimioterápicos que se asocian con más frecuencia son la doxorubicina, 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina y docetaxel. Se han publicado casos aislados o series de casos con eritrodisestesia inducida por prácticamente todos los agentes citostáticos ¹².

La doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico, que está en el grupo de los inhibidores de la polimerasa de ácidos nucleicos ¹². En la actualidad la doxorubicina liposomal es utilizada en tumores de mama, ovario y sarcomas. La formulación liposomal de la doxorubicina aparece como necesidad de lograr mejorar la biodisponibilidad y disminuir los efectos indeseables¹³, la toxicidad dermatológica, fundamentalmente la eritrodisestesia, es más frecuente y su incidencia alcanza el 40% ¹⁴.

La capecitabina es un profármaco del 5-fluoruracilo que se administra de forma oral y que presenta una incidencia similar de inducción de eritrodisestesia que el 5-fluoruracilo en infusión continua, y se observa hasta en el 34% de los pacientes tratados ¹⁵.

Los hallazgos histopatológicos de la eritrodisestesia palmoplantar son poco específicos, entre los que se encuentran dermatitis de interfaz con espongiosis, necrosis de los queratinocitos, dilatación del plexo vascular superficial e infiltrado inflamatorio escaso de linfocitos¹⁶.

La gravedad se evalúa mediante diferentes escalas, las más usadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 3) y la del National Cancer Institute ¹⁷.

TABLA 3
Gravedad de la Eritrodisestesia Palmo-Plantar según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

GRADO	HALLAZGOS CLÍNICOS	LESIÓN CLÍNICA
GRADO 1	Disestesia/parestesia en manos y pies	Eritema
GRADO 2	Molestias para sostener objetos, caminar, tumefacción dolorosa o eritema	Grado 1 + edema
GRADO 3	Eritema doloroso, tumefacción de palmas y plantas, eritema periungueal, edema	Grado 2 + fisuras
GRADO 4	Descamación, ulceración, ampollas, dolor severo	Grado 3 y ampollas

Modificado de¹⁷: Squeff M, et al. Eritrodisestesia o síndrome de mano pie. Arch Argent. Dermatol 2016; 66 (6): 169-172

Escala de gravedad de la eritrodisestesia palmoplantar del National Cancer Institute (NCI):

1. Cambios dermatológicos, dermatitis sin dolor (eritema, descamación).
2. Cambios dermatológicos con dolor, no interfieren con la función.
3. Cambios dermatológicos con dolor, interfieren con la función.

ALOPECIA

La alopecia es el efecto adverso más común de la piel con el tratamiento quimioterapéutico. Hay dos tipos de alopecia inducida por fármacos: efluvio anágeno y efluvio telógeno. La alopecia por efluvio anágeno se produce por la interrupción de la actividad mitótica de la matriz capilar, una o dos semanas después del inicio de la quimioterapia, lo que genera falta de producción de pelo o adelgazamiento. El debilitamiento del tallo del pelo predispone a una ruptura y desprendimiento al peinarse. Esto afecta al pelo de cabeza, cejas, barba, vello axilar y púbico. Es dosis dependiente y es reversible. En el efluvio telógeno, los pelos pasan prematuramente a una fase de reposo con pérdida posterior de pelo normal. Los agentes antineoplásicos que con mayor frecuencia causan efluvio anágeno conducen a la pérdida difusa del pelo, de aparición repentina, de 7 a 10 días después del inicio de la quimioterapia ¹⁸. La caída de pelo se vuelve más pronunciada 1 a 2 meses después de inicio del tratamiento. Aunque la caída del pelo es intensa, 10% de los folículos pilosos están en una fase de reposo en el momento de la administración del fármaco y esto determina la pérdida incompleta del pelo. Con ciclos de tratamiento repetidos, puede ocurrir alopecia total. Este tipo de efluvio es reversible cuando se suspende el tratamiento, y es permanente con el uso de ciclofosfamida y busulfán. Los fármacos que causan alopecia se enlistan a continuación ¹⁹.

TABLA 4
Agentes quimioterapéuticos que causan alopecia

TIPO DE ALOPECIA	FÁRMACO
ALOPECIA COMPLETA	Ciclofosfamida a dosis altas, doxorubicina, docetaxel, dactinomicina, irinotecan, topotecan, bleomicina, paclitaxel
ALOPECIA INCOMPLETA	Etoposido, ifosfamida, mitomicina C, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato

Modificado de¹⁸: Sanches J, et al. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents. Anns Bras Dermatol 2010;85(4):425-37



ALTERACIONES UNGUEALES

Las alteraciones ungueales por quimioterapia pueden manifestarse como: reducción en la velocidad del crecimiento de la uña, fragilidad, líneas de blancas o Líneas de Mees, depresiones transversales o Líneas de Beau, hiperpigmentación, onicólisis con abscesos asépticos subungueales asépticos, fotoonicólisis, paroniquia y granulomas piógenos de los pliegues periungueales. Todos los agentes antineoplásicos reducen la velocidad de crecimiento y producen fragilidad de las uñas, líneas de Mees y de Beau²⁰. Puede producirse hiperpigmentación debido al uso de ciclofosfamida, hidroxurea, fluoropirimidinas como el 5- fluorouracilo y especialmente con antraciclinas como doxorubicina y daunorrubicina²¹. La onicolisis dolorosa y los abscesos subungueales son debido al uso de taxanos como el docetaxel, paclitaxel y antraciclinas como la doxorubicina. La onicocriptosis, paroniquia y granuloma piógeno están asociadas al uso de inhibidores de la tirosin quinasa y de inhibidores del factor de crecimiento del receptor de la epidermis como el erlotinib y el gefitinib²¹. En casos más graves, se debe considerar, suspender el tratamiento temporalmente, indicar la administración a intervalos más largos entre los ciclos de tratamiento, o, reducir la dosis²².

ERUPCIÓN ACNEIFORME

La erupción acneiforme es el efecto adverso más común de los fármacos inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. La reacción cutánea se presenta una semana después del inicio del medicamento, es una erupción autolimitada, relacionada con la dosis, afecta la cara, región central del tórax, extremidades superiores, y más raramente las inferiores. Clínicamente se manifiesta con pápulas eritematosas, foliculares, pústulas, con o sin comedones y escama en la piel interfolicular²³. Frecuentemente, se asocia con paroniquia con granuloma piógeno, ulceraciones aftosas nasales y orales, alteraciones del pelo. No afecta palmas y plantas. Se sugiere que el mecanismo patogénico se produce por la hiperqueratosis folicular excesiva que conduce a la obstrucción del ostium y a la formación del tapón folicular, con la consecuente ruptura de la pared glandular que induce un proceso inflamatorio ²⁴.

MUCOSITIS

La mucositis es la principal reacción de la cavidad oral, depende de la dosis del fármacos administrados. Se presenta con la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, hasta en el 40% de los pacientes. La mucositis se asocia con medicamentos que afectan la síntesis de ADN. Los principales agentes causales son los fármacos antimetabólicos y antibióticos antitumorales. Las drogas que con mayor frecuencia se asocian con estomatitis son la bleomicina, dactinomicina, metotrexato, topotecano y fluorouracilo. Inusualmente, la estomatitis causada por 5-fluorouracilo es relacionada con su administración por infusión continua o al uso de su profármaco oral que es la capecitabina, y es menos observado cuando se administra 5-fluorouracilo en bolo²⁵.

El principal mecanismo fisiopatológico de la mucositis es por toxicidad directa de los agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con radioterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar estomatitis por su efecto directo ²⁶. Debido a que las células del epitelio oral tienen un alto índice mitótico y se renuevan cada 7 a 14 días, la mucosa oral es más susceptible a los efectos de la quimioterapia. La atrofia de la mucosa oral causa odinofagia, ardor, xerostomía, y ulceraciones. Las úlceras orales pueden ser focales o difusas, formar ampollas y vesículas ocasionalmente. Aparecen de 4 a 7 días después del uso del fármaco, y la resolución puede ocurrir después de suspender el tratamiento, regularmente en un plazo de 3 a 4 semanas ²⁶.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estomatitis son aquellos con neoplasias hematológicas, los menores de 20 años ya que tienen alta actividad mitótica del epitelio, los pacientes con enfermedad oral preexistente y mala higiene bucal²⁷.



REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD:

Todos los agentes quimioterapéuticos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Según el sistema de clasificación de Gell y Coombs, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad son de tipo I, mediadas por IgE. Este tipo de reacciones se manifiestan como urticaria, prurito, angioedema y anafilaxia. Usualmente ocurren dentro de la primera hora después de administrar el medicamento, sin embargo, se pueden atrasar hasta 24 horas después de usar el medicamento²⁷. Las reacciones de hipersensibilidad tipo III ocurren por la formación de inmunocomplejos circulantes y causan erupciones como eritema polimorfo y vasculitis. La L-asparaginasa y la procarbazona causan reacciones de urticaria a través este tipo de reacción. La dermatitis alérgica de contacto, es una manifestación de la reacción de hipersensibilidad tipo IV que se presenta principalmente con el uso tópico de mecloretamina ²⁸.

Pueden producirse otro tipo de reacciones graves como el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, así como erupciones exantemáticas, todas actualmente se encuentran dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo IV. El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica se producen por una reacción de hipersensibilidad tipo IVc, mediada por Fas, granzima y perforina. Mientras que las erupciones exantemáticas son producidas por la tipo IVb, mediadas por células T con producción de IL-5 que induce quimiotaxis de eosinófilos ²⁹.

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD

Los pacientes en quimioterapia sufren fenómenos de fotosensibilidad que consisten en reacciones fototóxicas por exposición a la radiación ultravioleta. Las lesiones son parecidas a quemaduras solares, quedan limitadas a las zonas expuestas a la luz, y pueden inducir hiperpigmentación residual. Los fármacos que con mayor frecuencia se encuentran implicadas en estas reacciones son el fluorouracilo y sus derivados como la capecitabina y tegafur así como dacarbazina y vinblastina ³⁰.

DISCROMIAS

Los cambios pigmentarios inducidos por quimioterapia constituyen un evento adverso frecuente que puede afectar la piel, las mucosas y al aparato ungueal. Pueden estar causados por múltiples agentes quimioterápicos. El mecanismo patogénico no se conoce exactamente, pero, se cree que es por efecto tóxico directo sobre los melanocitos ³¹.

Los posibles cambios pigmentarios pueden manifestarse como hiperpigmentación, aunque también se han descrito hipocromías semejantes al vitiligo ³². La hiperpigmentación es más común en pacientes con fototipos de piel III, IV, V, y por lo general aparecen después de varios ciclos de terapia. Puede aparecer al inicio del tratamiento, o en estadios tardíos tras interrumpir el tratamiento ³³. La hiperpigmentación inducida no es específica de un agente quimioterápico concreto, y puede surgir como un componente de varias entidades topográficas.

Hiperpigmentación difusa: puede ser ocasionada por busulfan, fluorouracilo, capecitabina, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, afecta áreas ocluidas, como pliegues grandes de la piel y zonas de salientes óseas como hombros, rodillas y espinillas; puede ser ocasionada por ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, tiotepa, doxorubicina liposomal. La hiperpigmentación en zonas acrales es ocasionada por fluorouracilo, capecitabina, tegafur, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina; en áreas expuestas a la luz ocasionada pueden ser inducidas por fluorouracilo, capecitabina, daunorrubicina; o ser secundaria a dermatosis inflamatorias previas ocasionada por antracciclinas, agentes alquilantes y antimetabolitos³⁴.



La hiperpigmentación de la mucosa es rara, puede ser secundaria al uso de antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas o bleomicina ³⁴. La hiperpigmentación ungueal en forma de melanoniquia aparece después de varias semanas o meses de terapia y desaparece cuando termina el tratamiento.

La hiperpigmentación flagelada inducida por bleomicina es muy característica de dicho fármaco, también se ha descrito con bendamustina, docetaxel y trastuzumab, en enfermedades como la dermatomiositis o enfermedad de Still. Presenta apariencia lineal y distribución flagelada, preferentemente en el tronco y en los puntos de presión³⁵.

La hiperpigmentación supravenosa en serpiente es rara, lo pueden producir fluorouracilo, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, taxanos, alcaloides de la vinca, inhibidores del proteosoma. Se localiza en el antebrazo donde se coloca la infusión, y sigue la red venosa superficial. La hiperpigmentación reticulada es poco frecuente y se presenta con la administración de bleomicina, ciclofosfamida, fluorouracilo, citarabina, idarrubicina, y paclitaxel; afecta especialmente a la espalda, y en menor medida abdomen, hombros y nalgas. El momento de aparición es variable y, en ocasiones, se puede asociar a prurito o eritema. En la mayoría de los casos desaparece cuando termina la terapia³⁵.

Los nevos eruptivos son más frecuentes en niños y jóvenes adultos sometidos a tratamientos frente a neoplasias malignas hematológicas. Pueden estar involucradas sustancias como el fluorouracilo, la capecitabina, el metotrexato o la doxorubicina. Las palmas y las plantas son especialmente susceptibles³⁵.

La hiperpigmentación inducida por la quimioterapia rara vez requiere suspensión o detención del tratamiento y, la mayoría de los casos se resuelve una vez que finaliza la terapia. La exposición a la luz solar puede favorecer su aparición, por lo que se recomienda una fotoprotección adecuada³⁴.

LESIONES POR EXTRAVASACIÓN

La incidencia de las lesiones por extravasación es baja, varía según las diferentes series entre el 0,01% y el 7%, pueden aparecer inmediatamente o varios días después de la infusión. Se clasifican como irritativas o vesicantes ³⁶.

Las reacciones irritativas se caracterizan por irritación local, dolor, edema y eritema. Pueden ser causadas por agentes alquilantes, platino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa o doxorubicina liposomal. Las reacciones vesicantes son más graves y pueden causar necrosis extensa de los tejidos colindantes, pueden aparecer con alcaloides de la vinca, taxanos, antraciclinas y algunos agentes alquilantes. Si la extravasación ocurre se debe suspender el tratamiento y seguir los protocolos establecidos según el fármaco implicado³⁶.

HIDRADENITIS ECRINA NEUTROFÍLICA

Se trata de una erupción que se presenta como placas eritematosas y edematosas que pueden afectar cara, tronco, manos, palmas, región periorbitaria, genitales ³⁷. Ocurre con mayor frecuencia después de la quimioterapia, pero también se ha asociado a enfermedades como VIH, y enfermedad de Behcet. Las quimioterapias que más comúnmente se asocian a esta dermatosis incluyen citarabina, cetuximab³⁷.



XEROSIS

El 34% de los pacientes sobrevivientes de cáncer reportan xerosis como efecto secundario a la quimioterapia, y de éstos el 44% tuvo impacto en su calidad de vida ³⁸. La xerosis inducida por quimioterapia es generalizada, y es debido a una alteración del estrato córneo lo que conduce a una pérdida de agua, a una barrera epidérmica deficiente, y a alteración de las glándulas sebáceas. Casi todos los agentes quimioterapéuticos se han asociado con xerosis. Las terapias dirigidas que son las más nuevas son en las que más han reportado, por ejemplo, el sorafenib reporta hasta el 84% de los casos en un estudio³⁹. Dependiendo de la gravedad, la xerosis puede variar desde molestias leves hasta graves con prurito asociado a susceptibilidad de infecciones cutáneas.



JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia convencional es el pilar más importante en el tratamiento de cáncer. Cada día existen más indicaciones para el uso de quimioterapia ya que ha aumentado la frecuencia de tumores. Por esta razón existe un mayor riesgo de toxicidad, la cual debe ser identificada. El manejo correcto de dicha toxicidad principalmente mucocutánea ayudará a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer ⁴⁰.

La piel, mucosas y anexos son tejidos con rápida proliferación celular, lo que los hacen susceptibles a reacciones adversas ya sean por toxicidad o hipersensibilidad; resultante de un tratamiento sistémico con algún quimioterapéutico. Los agentes antineoplásicos inhiben la proliferación de neoplasias, tienen un alto metabolismo en la piel, mucosas y anexos; por tal motivo la piel es un órgano diana importante de toxicidad ⁴¹.

Las toxicidades dermatológicas causadas por quimioterapéuticos deben ser diagnosticadas correctamente y oportunamente, para poder proporcionar una medida terapéutica y reducir su impacto en la calidad de vida por su gravedad y duración. En ocasiones la toxicidad cutánea significa reducir dosis, retrasar ciclos o interrumpir la terapia contra el cáncer ⁴².

Por lo que identificar las manifestaciones dermatológicas secundarias a toxicidad por quimioterapéuticos, su frecuencia y tipo de quimioterapia nos permitirá establecer algoritmos o protocolos para la detección y tratamiento temprano, evitando complicaciones que impactan en la calidad de vida y produzcan discapacidad secundaria, o suspensión de los tratamientos oncológicos prematuramente.

El presente estudio se ideó ya que hay poca la información disponible en nuestro país sobre la frecuencia con la que acuden los pacientes bajo tratamiento por diferentes neoplasias malignas, por los efectos adversos cutáneos de los diferentes grupos de medicamentos quimioterapéuticos, dada la importancia de su detección y tratamiento oportuno.



OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia y características de lesiones mucocutáneas por toxicidad en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia atendidos en consulta externa de dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, del ISSSTE durante el 2016 al 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las toxicidades mucocutáneas según el tipo de quimioterapia recibida.
2. Identificar el fármaco asociado a las diferentes toxicidades mucocutáneas según el tipo de quimioterapia recibida.
3. Determinar el tiempo promedio que transcurre entre el inicio de la quimioterapia y la aparición de toxicidades mucocutáneas.
4. Describir nuevas complicaciones cutáneas posiblemente relacionadas a la quimioterapia.
5. Correlacionar la asociación entre los agentes quimioterapéuticos de la terapia más frecuente y las reacciones mucocutáneas desarrolladas.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el que se incluyeron los datos de pacientes que fueron atendidos por reacciones cutáneas a quimioterapia en el servicio de dermatología del 1 de enero del 2016 al 31 de marzo del 2022.

De los expedientes y notas de urgencias se recabaron los datos demográficos y los diagnósticos de las dermatosis secundarias a quimioterapia, y diagnóstico oncológico. Los datos obtenidos fueron registrados en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) , y concentrados en una base de datos para su análisis estadístico con un programa VassarStats versión 14.

Los resultados fueron reportados con estadística descriptiva, para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias simples y porcentajes; para las cuantitativas se calculó media y desviación estándar. Se aplicó la prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre los agentes quimioterapéuticos y las reacciones mucocutáneas desarrolladas. Los resultados se consideraron estadísticamente significativo cuando la $p \leq 0.05$.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer atendidos en consulta externa de dermatología del Hospital “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE con lesiones cutáneas de aparición inmediata o posterior al inicio del tratamiento oncológico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedades inflamatorias cutáneas crónicas previas a la quimioterapia, como: dermatitis atópica, psoriasis, dermatosis ampollosas, liquen plano, enfermedades de la colágena.

VARIABLES

Las variables contempladas se definen en la tabla 5.

TABLA 5: Definición de variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Clasificación en hombre y mujer de acuerdo con los órganos reproductivos y funcionales de complemento constitucional	Sexo anotado en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cualitativo	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Dato anotado en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Años
Antecedente Médico	Registro con información sobre la salud de una persona	Antecedentes médicos registrados en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Cáncer	Enfermedad provocada por un grupo de células que se desarrollan sin control y se multiplican de manera autónoma	Tipo de cáncer diagnosticado registrado en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	1. Mama 2. Colon 3. Recto 4. Pulmón 5. Próstata 6. Riñón 7. Tiroides 8. Ovario 9. Estroma Gastrointestinal 10. Linfoma



<p>Quimioterapia</p>	<p>Tratamiento con medicamentos para interrumpir la formación de células cancerosas</p>	<p>Dato registrado en la hoja de urgencias o expediente clínico</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Nominal</p>	<p>1. QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR</p> <p><u>1.1 Agentes alquilantes:</u></p> <p>1.1.1 Busulfan</p> <p>1.1.2 Thiotepea</p> <p>1.1.3 Mitomicina</p> <p>1.1.4 Ciclofosfamida, ifosfamida, clormetina, clorambucilo, melfalán</p> <p>1.1.5 Carmustina y estreptozocina</p> <p>1.1.6 Dacarbazina y temozolomida</p> <p><u>1.2 Fármacos de platino:</u></p> <p>1.2.1 Cisplatino, carboplatino y oxaliplatino</p> <p><u>1.3 Antimetabolitos:</u></p> <p>1.3.1 Antifolatos: Metotrexato y pemetrexed</p> <p>1.3.2 Fluoropirimidinas: Fluoracilo y capecitabina</p> <p>1.3.3 Análogos de los Nucleósidos: Gemcitabina, citarabina, azacitidina e hidroxycarbamida</p> <p>1.3.4 Análogos de las purinas: Mercaptopurina, tioguanina, fludarabina y clardibina</p> <p><u>1.4 Inhibidores de la topoisomerasa:</u></p> <p>1.4.1 Camptotecinas: Irinotecan y Topotecan</p> <p>1.4.2 Antraciclinas: Doxorrubicina, epirubicina, doxorrubicina liposomal, daunorrubicina, idarrubicina</p> <p>1.4.3 Mitoxantrona</p> <p>1.4.4 Dactinomicina</p> <p>1.4.5 Etopósido y tenipósido</p> <p><u>1.5 Agentes antimicrotubulares:</u></p> <p>1.5.1 Taxanos: Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel y paclitaxel albúmina</p> <p>1.5.2 Alcaloides de la vinca: Vinorelbina, vincristina y vinblastina</p> <p>2. QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA:</p> <p><u>2.1 Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)</u></p> <p>2.1.1 Anticuerpos monoclonales contra EGFR: Cetuximab y panitumumab</p> <p>2.1.2 Inhibidores de la tirosina quinasa para EGFR Y HER2:</p>
----------------------	---	---	--------------------	----------------	--



					<p>Lapatinib, trastuzumab, erlotinib 2.1.3 Inhibidores de los receptores erB: Canertinib</p> <p><u>2.2 Inhibidores del gen c-KIT y BCR-ABL:</u> 2.2.1 Imatinib, nilotinib, dasatinib</p> <p><u>2.3 Agentes antiangiogénicos:</u> 2.3.1 Inhibidores selectivos del factor vascular del crecimiento endotelial (VEGFR): Bevacizumab y ranibizumab 2.3.2 Agentes no selectivos anti angiogénicos multiquinasa: Sorafenib, sunitinib y pazopanib, regorafenib</p> <p><u>2.4 Inhibidores del gen RAF:</u> 2.4.1 Vemurafenib y dabrafenib</p> <p><u>2.5 Inhibidores del MEK:</u> 2.5.1 Selumetinib, CI-1040, Trametinib</p> <p><u>2.6 Inhibidores del m TOR:</u> 2.6.1 Rapamicina, everolimus, temsirolimus</p> <p><u>2.7 Inhibidores de la vía Hedgehog:</u> 2.7.1 Vismodegib</p> <p>3. TERAPIA HORMONAL <u>3.1 Inhibidores de la aromatasa:</u> Anastrozol y letrozol <u>3.2 Moduladores selectivos de receptores de estrógenos:</u> Tamoxifeno 3.3 <u>Antiandrógenos:</u> Bicalutamida 3.4 <u>Agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante:</u> Goserelina</p>
Evolución	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de una enfermedad o el comienzo del tratamiento hasta que la enfermedad empieza a empeorar o se disemina a otras partes del cuerpo	Dato registrado en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cuantitativa	Razón	Días



<p>Tipo de manifestación cutánea</p>	<p>Conjunto de patologías que causan alteración en la integridad de la piel</p>	<p>Diagnóstico clínico documentado en la hoja de urgencias o expediente clínico</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>Nominal</p>	<p>1. PIEL</p> <p>1.1 Eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie</p> <p>1.1.1 Grado 1 de la OMS: Disestesia/parestesias en manos y pies</p> <p>1.1.2 Grado 2 de la OMS: Molestia para sostener objetos, caminar, tumefacción dolorosa o eritema</p> <p>1.1.3 Grado 3 de la OMS: Eritema doloroso, tumefacción de palmas y plantas, eritema periungueal, edema</p> <p>1.1.4 Grado 4 de la OMS: Descamación, ulceración, ampollas, dolor severo</p> <p>1.2 Alopecia</p> <p>1.3 Erupción acneiforme</p> <p>1.4 Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria, prurito, angioedema, anafilaxia, erupción morbiliforme, eritema polimorfo, vasculitis, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica</p> <p>1.5 Fotosensibilidad: Rubor facial</p> <p>1.6 Discromías: Hiperpigmentación, vitiligo</p> <p>1.7 Extravasación: Edema, irritación local, eritema</p> <p>1.8 Hidradenitis ecrina neutrofílica</p> <p>1.9 Xerosis y descamación</p> <p>1.10 Erupción liquenoide</p> <p>1.11 Lesiones tipo-lupus</p> <p>1.12 Neoplasias epidérmicas: Carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, queratosis verrugosa, melanoma, nevo melanocítico</p> <p>1.13 Erupción tipo queratosis pilar</p> <p>1.14 Erupción tipo dermatitis seborreica</p> <p>1.15 Fotosensibilidad</p> <p>1.16 Tricomegalia</p> <p>1.17 Hirsutismo</p> <p>1.18 Foliculitis</p> <p>2. MUCOSAS</p> <p>2.1 Mucositis</p> <p>2.1.1 Grado 1 de la OMS: Eritema</p> <p>2.1.2 Grado 2 de la OMS: Eritema, úlceras, puede comer sólidos</p> <p>2.1.3 Grado 3 de la OMS: Eritema, edema o úlceras, sólo admite líquidos</p> <p>2.1.4 Grado 4 de la OMS: Requiere soporte enteral o parenteral</p>
--------------------------------------	---	---	--------------------	----------------	---



					3. UÑAS 3.1 Onicosis hemorrágica 3.2 Onicosis no hemorrágica 3.3 Melanoniquia transversa 3.4 Leuconiquia estriada 3.5 Onicomadesis 3.6 Hiperpigmentación 3.7 Hemorragia en astilla 3.8 Lineas de Beau 3.9 Paroniquia 3.10 Granuloma piógeno
Complicaciones cutáneas por quimioterapia	Cualquier alteración respecto al curso previsto en respuesta local y sistémica del enfermo a tratar	Dato registrado en la hoja de urgencias o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	1. Infecciones virales: Herpes Zóster

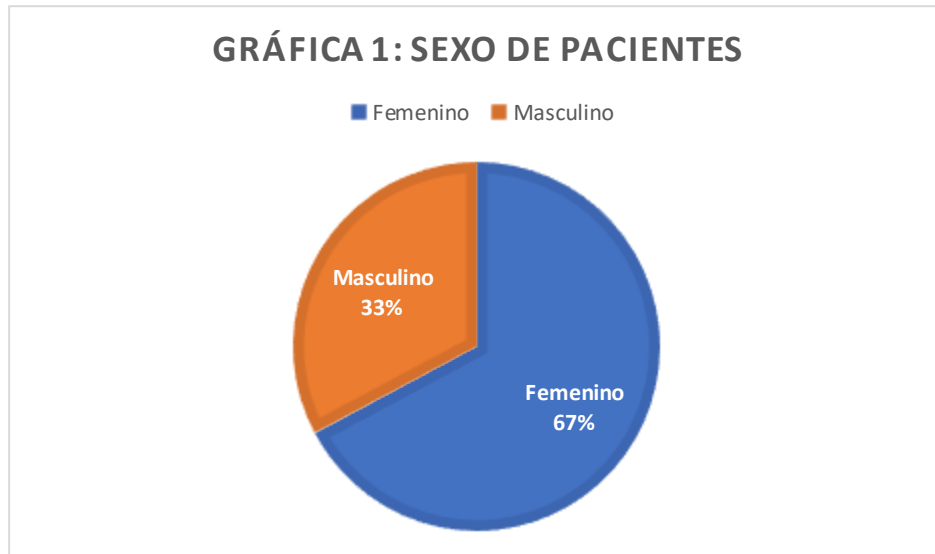
RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de 61 pacientes oncológicos que desarrollaron toxicidad mucocutánea secundaria al tratamiento con quimioterapia y que fueron atendidos por este motivo en la consulta externa de dermatología del Hospital “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE, en el periodo comprendido del 1° de enero del 2016 y el 31 de marzo del 2022. La edad promedio fue 60 años (DE 10.77). El sexo que predominó fue el femenino con 41 casos (67.21%) (Gráfica 1). El tipo de cáncer más frecuente fue el de mama con 22 casos (36.07%), en segundo lugar, fue el de próstata con 8 casos (13.11%) y en tercer lugar el de colon con 6 casos (9.84%) (Gráfica 2). La quimioterapia utilizada con mayor frecuencia fue la estándar con 35 casos (57.38%), La segunda fue la dirigida con 22 casos (36.07%) y en tercer lugar la hormonal con 4 casos (6.56%) (Gráfica 3). De los 61 pacientes estudiados 33 (54.09%) tenían alguna comorbilidad (Gráfica 4), dentro de las que se encontraron: hipertensión, diabetes, dislipidemia o hipotiroidismo en diferentes proporciones. Los datos resumidos se muestran en la tabla 6.

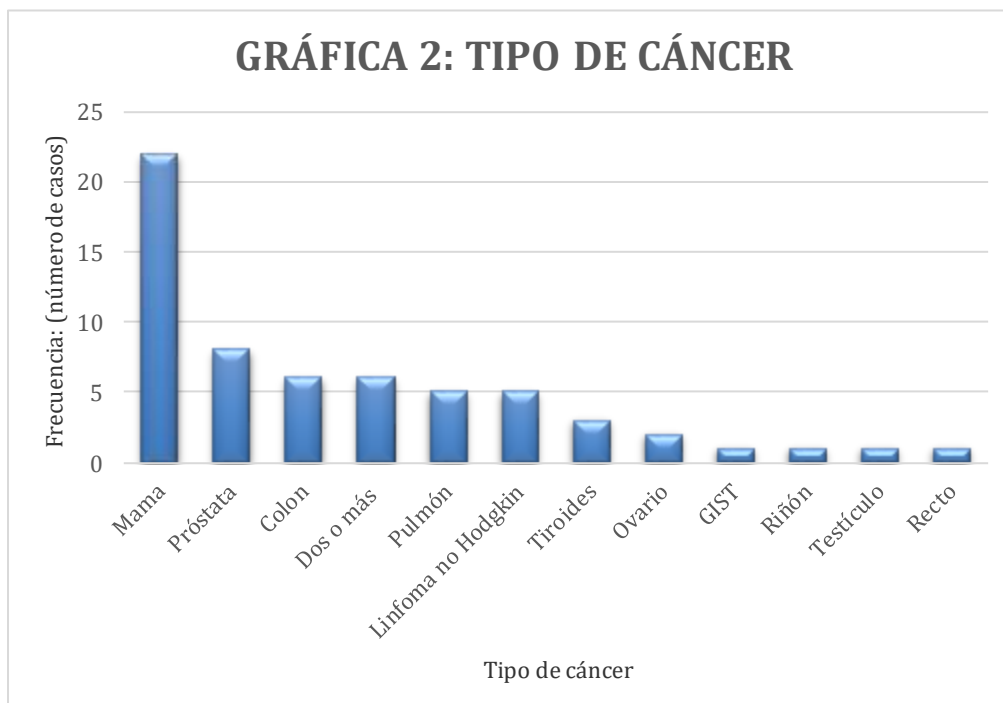
Tabla 6. Características clínicas y sociodemográficas			
		Total de pacientes 61	Porcentaje
Edad ± DE	60.02 ± 10.77		
Sexo	Femenino	41	67.21%
	Masculino	20	32.79%
Cáncer	Subtipo		
	Mama	22	36.07%
	Próstata	8	13.11%
	Colon	6	9.84%
	Dos o más	6	9.84%
	Pulmón	5	8.20%
	Linfoma no Hodgkin	5	8.20%
	Tiroides	3	4.92%
	Ovario	2	3.28%
	GIST*	1	1.64%
	Riñón	1	1.64%
	Testículo	1	1.64%
	Recto	1	1.64%
Tratamiento	Terapia estándar	35	57.38%
	Terapia dirigida	22	36.07%
	Hormonoterapia	4	6.56%
Comorbilidades	Si	33	54.09%
	No	28	45.90%

*GIST:Tumor del estroma gastrointestinal no especificado

GRÁFICA 1: SEXO DE PACIENTES

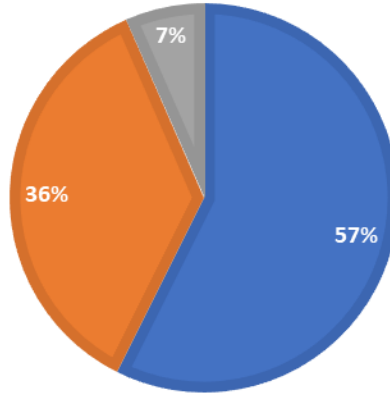


GRÁFICA 2: TIPO DE CÁNCER



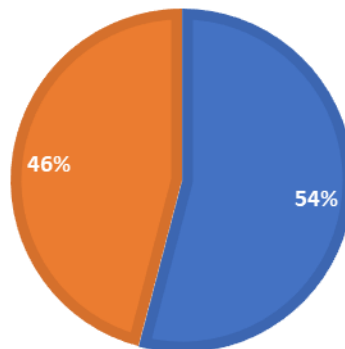
GRÁFICA 3: TIPO DE QUIMIOTERAPIA

■ Terapia Estándar ■ Terapia dirigida ■ Hormonoterapia



GRÁFICA 4. ANTECEDENTE DE COMORBILIDADES

■ Si ■ No





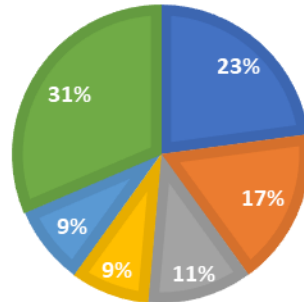
REACCIONES MUCOCUTÁNEAS DE ACUERDO AL TIPO DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDA

La reacción mucocutánea más frecuente a la quimioterapia estándar fue eritrodisestesia palmoplantar con 8 casos (22.86%) (Gráfica 5). La reacción mucocutánea más frecuente a la quimioterapia dirigida fueron las reacciones de hipersensibilidad con 8 casos (36.36%) (Gráfica 6). Las reacciones mucocutáneas más frecuentes con el uso de hormonoterapia fueron xerosis con 2 casos, dermatitis seborreica con 1 caso y urticaria con 1 caso (Gráfica 7). La infección más frecuentemente encontrada asociada al uso de los diferentes quimioterapéuticos fue Herpes Zóster con 6 casos (9.84%). Los datos resumidos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Manifestaciones mucocutáneas de acuerdo al tipo de quimioterapia recibida			
Tipo de quimioterapia	Reacción mucocutánea y complicaciones cutáneas	Total de pacientes 63	Porcentaje
Estándar	Eritrodisestesia palmoplantar	8	22.86%
	Reacciones de fotosensibilidad	6	17.14%
	Reacciones de hipersensibilidad	4	11.43%
	Extravasación	3	8.57%
	Mucositis	3	8.57%
	Otros	11	31.43%
Dirigida	Reacciones de hipersensibilidad	8	36.36%
	Eritrodisestesia palmoplantar	5	22.72%
	Reacciones de fotosensibilidad	3	13.64%
	Dermatitis seborreica	3	13.64%
	Otros	3	13.64%
Hormonoterapia	Xerosis	2	50.00%
	Dermatitis seborreica	1	25.00%
	Urticaria	1	25.00%
Complicaciones	Herpes Zóster	6	9.84%

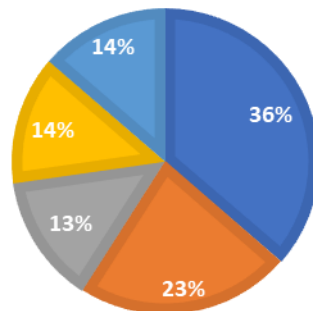
GRÁFICA 5. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

- Eritrodisestesia palmoplantar
- Reacciones de fotosensibilidad
- Reacciones de hipersensibilidad
- Extravasación
- Mucositis
- Otros



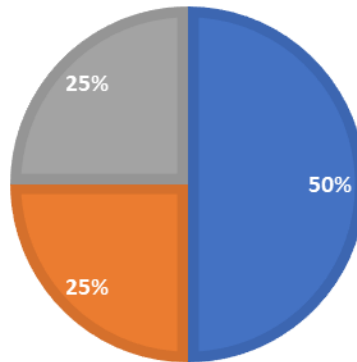
GRÁFICA 6. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

- Reacciones de hipersensibilidad
- Eritrodisestesia palmoplantar
- Reacciones de fotosensibilidad
- Dermatitis seborreica
- Otros



**GRÁFICA 7. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
DE LA HORMONOTERAPIA**

■ Xerosis ■ Dermatitis seborreica ■ Urticaria





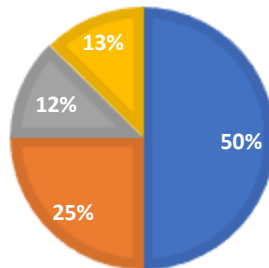
EFFECTOS ADVERSOS A QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR POR FÁRMACO

En este grupo de terapia se encontraron 35 pacientes en los que, el fármaco asociado con mayor frecuencia a eritrodisestesia palmoplantar fue el docetaxel con 4 casos (Gráfica 8); el fármaco más asociado a reacciones de fotosensibilidad fue cisplatino con 2 casos (Gráfica 9); los fármacos asociados a reacciones de hipersensibilidad fueron: docetaxel, ciclofosfamida, goserelina y temozolomida con un caso cada uno (Gráfica 10). Las lesiones por extravasación se presentaron con docetaxel 2 casos, y con gemcitabina 1 caso (Gráfica 11). Los datos resumidos se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Fármacos asociados a las manifestaciones mucocutáneas por quimioterapia estándar			
		Total de pacientes 35	Porcentaje
Manifestación dermatológica	Fármaco asociado		
Eritrodisestesia palmoplantar	Docetaxel	4	50.00%
	Capecitabina	2	25.00%
	Cisplatino	1	12.50%
	Gemcitabina	1	12.50%
Reacción de fotosensibilidad	Cisplatino	2	33.33%
	Doxorrubicina	1	16.67%
	Capecitabina	1	16.67%
	Mitomicina	1	16.67%
	Goserelina	1	16.67%
Reacciones de hipersensibilidad	Docetaxel	1	25.00%
	Ciclofosfamida	1	25.00%
	Goserelina	1	25.00%
	Temozolomida	1	25.00%
Extravasación	Docetaxel	2	66.67%
	Gemcitabina	1	33.33%

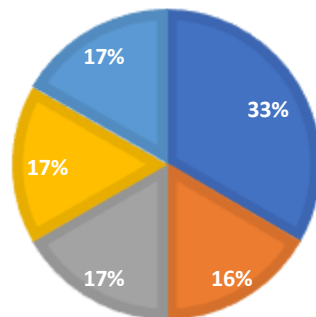
GRÁFICA 8: PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR POR QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

■ Docetaxel ■ Capecitabina ■ Cisplatino ■ Gemcitabina



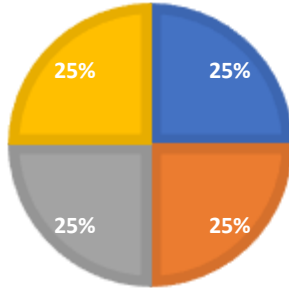
GRÁFICA 9: PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIÓN DE FOTOSENSIBILIDAD POR QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

■ Cisplatino ■ Doxorrubicina ■ Capecitabina ■ Mitomicina ■ Goserelina



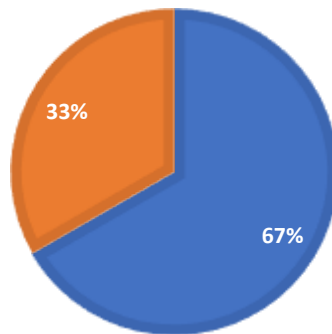
GRÁFICA 10: PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

■ Docetaxel ■ Ciclofosfamida ■ Goserelina ■ Temozolomida



GRÁFICA 11: PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A EXTRAVASACIÓN POR QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

■ Docetaxel ■ Gemcitabina





EFFECTOS ADVERSOS A QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA POR FÁRMACO

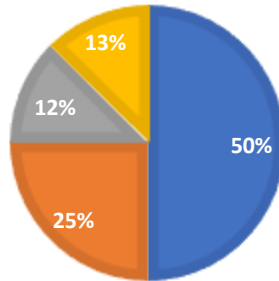
El fármaco asociado con mayor frecuencia a reacciones de hipersensibilidad secundaria al uso de quimioterapia dirigida fue el sorafenib con 4 casos (Gráfica 12). La eritrodisestesia palmoplantar se presentó con mayor frecuencia con el sorafenib en 3 casos (Gráfica 13). El único fármaco asociado a reacciones de fotosensibilidad, en este grupo de quimioterapia fue el trastuzumab con 6 casos. El único fármaco asociado a dermatitis acneiforme fue erlotinib con 2 casos. Se presentó 1 caso de vitíligo en paciente tratado con nivolumab. Los datos resumidos se muestran en la tabla 9.

De las reacciones de hipersensibilidad que fueron el efecto adverso más frecuente en el grupo de terapia dirigida, la erupción maculopapular se presentó con mayor frecuencia secundaria a sorafenib en 4 casos (Tabla 10). En la gráfica 14 se muestra la proporción de los diferentes fármacos que produjeron erupción maculopapular. La urticaria solo se presentó en 2 pacientes tratados con trastuzumab. Los datos resumidos se muestran en la tabla 10.

Tabla 9: Fármacos asociados a las manifestaciones mucocutáneas por quimioterapia dirigida			
Manifestación dermatológica	Fármaco asociado	Total de pacientes 22	Porcentaje
Reacciones de hipersensibilidad	Sorafenib	4	50.00%
	Trastuzumab	2	25.00%
	Imatinib	1	12.50%
	Erlotinib	1	12.50%
Eritrodisestesia palmoplantar	Sorafenib	3	60.00%
	Sunitinib	1	20.00%
	Bevacizumab	1	20.00%
Reacción de fotosensibilidad	Trastuzumab	6	100.00%
Dermatitis acneiforme	Erlotinib	2	66.67%
Vitíligo	Nivolumab	1	33.33%

GRÁFICA 12. PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

■ Sorafenib ■ Trastuzumab ■ Imatinib ■ Erlotinib



GRÁFICA 13. PROPORCIÓN DE FÁRMACOS ASOCIADOS A ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR POR QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

■ Sorafenib ■ Sunitinib ■ Bevacizumab

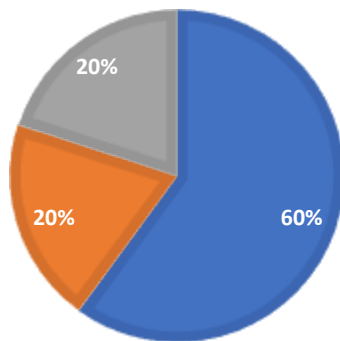
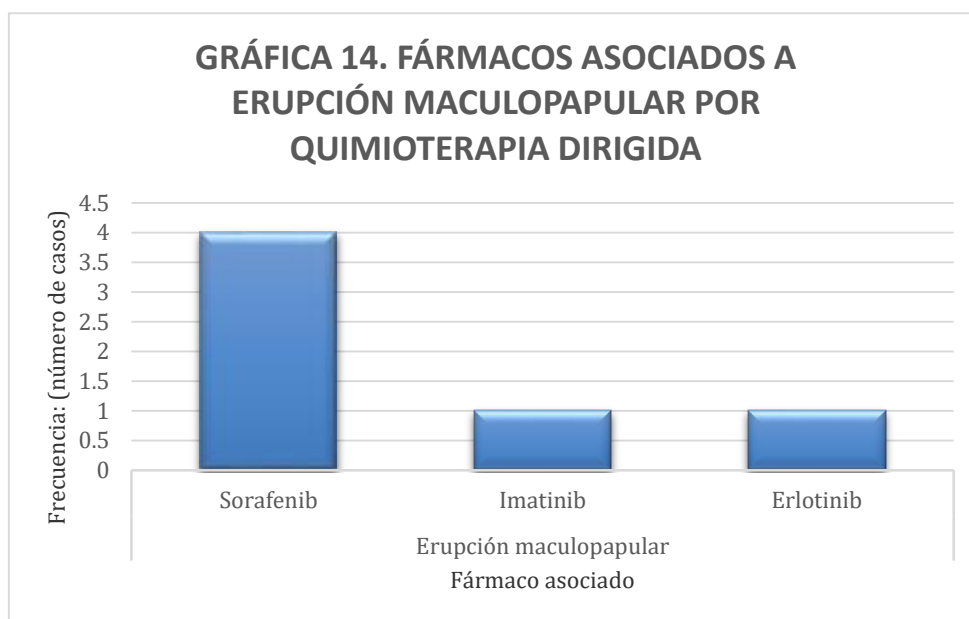


Tabla 10: Fármacos asociados a las reacciones de hipersensibilidad por quimioterapia dirigida

Manifestación dermatológica	Fármaco asociado	Total de pacientes 8	Porcentaje
Erupción maculopapular	Sorafenib	4	66.67%
	Imatinib	1	16.67%
	Erlotinib	1	16.67%
Urticaria	Trastuzumab	2	100.00%





EFFECTOS ADVERSOS A HORMONOTERAPIA POR FÁRMACO

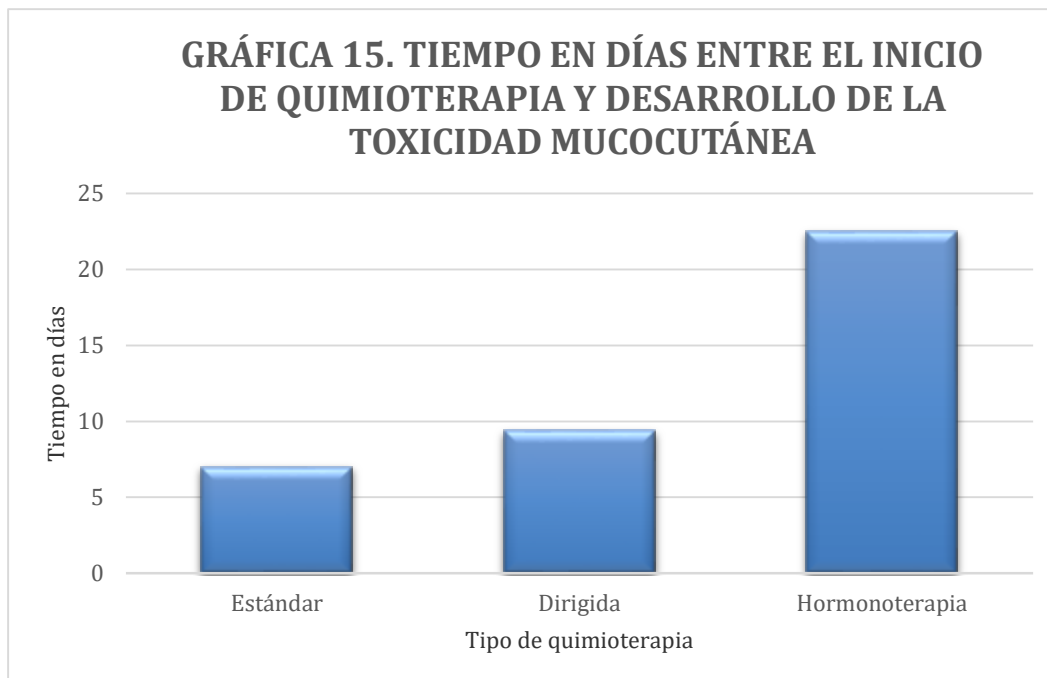
Los efectos adversos por hormonoterapia que se presentaron fueron xerosis con gocerelina en 2 casos, dermatitis seborreica en 1 caso con bicalutamida y solo una reacción de hipersensibilidad manifestada como urticaria en un caso tratado con bicalutamida. Los datos resumidos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11: Fármacos asociados a las manifestaciones mucocutáneas por hormonoterapia			
Manifestación dermatológica	Fármaco asociado	Total de pacientes	Porcentaje
Xerosis	Gocerelina	2	100.00%
Dermatitis seborreica	Bicalutamida	1	100.00%
Urticaria	Bicalutamida	1	100.00%

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA Y EL INICIO DE TOXICIDAD MUCOCUTÁNEA

El tiempo entre el inicio de la quimioterapia estándar y el desarrollo de toxicidad mucocutánea varió de 1 a 60 días, con una media de 7 días. El tiempo entre el inicio de la quimioterapia dirigida y el desarrollo de toxicidad mucocutánea varió de 1 a 30 días con una media 9.4 días. El tiempo entre el inicio de la hormonoterapia y el desarrollo de toxicidad mucocutánea varió de 2 a 60 días con una media 22.5 días. Los datos resumidos se muestran en la tabla 12 y gráfica 15.

Tabla 12: Tiempo entre el inicio de la quimioterapia y desarrollo de la toxicidad mucocutánea			
Terapéutica	Días promedio	Mínimo	Máximo
Estándar	7	1	60
Dirigida	9.4	1	30
Hormonoterapia	22.5	2	60





DISCUSIÓN

Los enfermos oncológicos son pacientes que con frecuencia presentan lesiones mucocutáneas relacionadas a quimioterapia⁴³. El diagnóstico clínico es un reto para el dermatólogo y, el oncólogo ya que las manifestaciones clínicas se pueden asociar a diferentes fármacos. En el presente estudio en el que se analizaron los casos de interconsulta o que llegaron enviados por el servicio de urgencias, por una reacción cutánea por quimioterapia, el cáncer más frecuente documentado fue el de mama con 36.07%, lo que concuerda con los datos publicados en el 2019 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México ⁴⁴ quienes reportó que el cáncer más frecuente en México fue el de mama.

La eritrodisestesia palmoplantar fue la reacción mucocutánea que se documentó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron quimioterapia estándar con 22.86% y el docetaxel fue el fármaco asociado con mayor frecuencia a esta complicación con 50% de los casos. Fariña Sabarís⁴⁵ y colaboradores documentaron que 11.5% de los pacientes tuvo eritrodisestesia palmoplantar, en su serie de 78 casos reportados. El 5-FU fue el fármaco administrado que con mayor frecuencia produjo esta reacción en un 66.6%. En cuanto a la terapia dirigida, Chicharro-Manso⁴⁶ y colaboradores en el 2016, realizaron un estudio retrospectivo de 74 pacientes y documentaron al sorafenib como principal causa de eritrodisestesia palmoplantar en el 18% de casos. En nuestro estudio, la eritrodisestesia palmoplantar se presentó en terapia estándar en 22.86% y en terapia dirigida 22.72%. No hay casos de eritrodisestesia palmoplantar asociados a hormonoterapia reportados en la literatura ni en nuestros casos ⁴⁷.

Las reacciones de hipersensibilidad fueron las reacciones mucocutáneas más frecuentes asociadas a quimioterapia dirigida y se presentaron en el 36.36% de los casos, de éstas, la erupción maculopapular fue la más frecuente en el 75% de los casos. Sorafenib fue el fármaco que con mayor frecuencia produjo esta reacción en el 66.7% de todos los casos tratados con terapia dirigida. Chicharro-Manso⁴⁷ y colaboradores documentaron 5% de casos con erupción maculopapular como efecto adverso en pacientes con sorafenib. Llama la atención que hay un mayor porcentaje de casos reportados de hipersensibilidad por terapia dirigida comparado con los casos reportados de Chicharro-Manso⁴⁷, sin embargo, nuestro estudio coincide con que el sorafenib es el fármaco que con mayor frecuencia es responsable de estas reacciones de hipersensibilidad.

En cuanto al tiempo que transcurre entre el inicio de la aplicación de la quimioterapia y la aparición de reacciones cutáneas adversas, en nuestro estudio, la media de aparición de toxicidad mucocutánea después de la exposición a quimioterapia estándar fue 7 días, con quimioterapia dirigida fue 9.4 días y la hormonoterapia fue 22.5 días. Sanmartín y colaboradores⁴⁸ en el 2019 informan que las reacciones cutáneas por quimioterapia estándar pueden desarrollarse en el momento en que se están administrando los fármacos, pero suelen aparecer 24 a 48 horas postratamiento, pueden durar 2 semanas y empeorar en cada ciclo de quimioterapia. Con respecto a quimioterapia dirigida, Annunziata⁴⁹ y colaboradores en el 2019 informaron que las reacciones mucocutáneas se desarrollan de 7 a 10 días después de iniciar el tratamiento, que tienen un pico de 4 a 6 semanas y después resuelven gradualmente. Lacouture⁵⁰ y colaboradores, reportaron en el 2018 que el promedio de tiempo en que aparecen las lesiones mucocutáneas secundarias a terapia dirigida y secundarias a hormonoterapia es de 2 a 4 semanas.

Los pacientes con cáncer padecen inmunosupresión relativa secundaria al propio cáncer o por la quimioterapia recibida, lo que predispone a diversas infecciones incluyendo las cutáneas. Sierra Sesumaga⁵¹ reportó que el 5% de los pacientes con tumores sólidos desarrollaron Herpes Zóster en contraste con el 9.84% de los casos que presentaron Herpes Zóster en el presente estudio.



CONCLUSIÓN

Es importante que antes de comenzar la quimioterapia, los pacientes deben recibir información detallada sobre las toxicidades, y reacciones adversas cutáneas que pueden presentarse durante la administración de diferentes grupos de quimioterapia, y sobre cómo actuar si éstas tienen lugar, por lo que se sugiere que los pacientes bajo tratamiento con quimioterapia deben ser evaluados por el dermatólogo, para permitir el diagnóstico temprano y prevenir enfermedades que puedan tener repercusiones sobre la terapia de los pacientes.

El Herpes Zóster fue la infección cutánea más documentada en este estudio, por lo que es importante proporcionar medidas de prevención como la vacunación contra Herpes Zóster antes de iniciar quimioterapia, así como, dar los datos de alarma para que los pacientes acudan de forma temprana a consulta, para recibir atención y tratamiento oportuno, y así, evitar secuelas discapacitantes secundarias a la infección por este virus.



ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE	
Número de paciente: _____	
Número de Expediente: _____	
Fecha de atención: _____	
SEXO:	EDAD:
Antecedentes médicos:	
1. Hipertensión Arterial	
2. Diabetes tipo 2	
3. Dislipidemia	
4. Hipotiroidismo	
5. Enfermedad renal	
6. No	
Tipo de cáncer:	
11. Mama	
12. Colon	
13. Recto	
14. Pulmón	
15. Próstata	
16. Riñón	
17. Tiroides	
18. Ovario	
19. Estroma Gastrointestinal	
20. Linfoma	
Evolución de la dermatosis: _____ días. Post quimioterapia: _____ días	
1. QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR	
1.1 <u>Agentes alquilantes:</u>	
1.1.1 Busulfan	
1.1.2 Thiotepa	
1.1.3 Ciclofosfamida, ifosfamida, clormetina, clorambucilo, melfalán	
1.1.4 Carmustina y estreptozocina	
1.1.5 Dacarbazina y temozolomida	
1.2 <u>Fármacos de platino:</u>	
1.2.1 Cisplatino, carboplatino y oxaliplatino	



1.3 Antimetabolitos:

- 1.3.1 Antifolatos: Metotrexato y pemetrexed
- 1.3.2 Fluoropirimidinas: Fluoracilo y capecitabina
- 1.3.3 Análogos de los nucleósidos: Gemcitabina, citarabina, azacitidina e hidoxicarbamida
- 1.3.4 Análogos de las purinas: Mercaptopurina, tioguanina, fludarabina y clardibina

1.4 Inhibidores de la topoisomerasa:

- 1.4.1 Camptotecinas: Irinotecan y topotecan
- 1.4.2 Antraciclinas: Doxorrubicina, epirubicina, doxorrubicina liposomal, daunorrubicina, idarrubicina
- 1.4.3 Mitoxantrona
- 1.4.4 Dactinomicina
- 1.4.5 Etopósido y tenipósido

1.5 Agentes antimicrotubulares:

- 1.5.1 Taxanos: Paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel y paclitaxel albúmina
- 1.5.2 Alcaloides de la vinca: Vinorelbina, vincristina y vinblastina

2. QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA:

2.1 Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

- 2.1.1 Anticuerpos monoclonales contra EGFR: Cetuximab y panitumumab
- 2.1.2 Inhibidores de la tirosina quinasa para EGFR Y HER2: Lapatinib
- 2.1.3 Inhibidores de los receptores erB: Canertinib

2.2 Inhibidores del gen c-KIT y BCR-ABL:

- 2.2.1 Imatinib, nilotinib, dasatinib

2.3 Agentes antiangiogénicos:

- 2.3.1 Inhibidores selectivos del factor vascular del crecimiento endotelial (VEGFR): Bevacizumab y ranibizumab
- 2.3.2 Agentes no selectivos anti angiogénicos multiquinasa: Sorafenib, sunitinib y pazopanib

2.4 Inhibidores del gen RAF:

- 2.4.1 Vemurafenib y dabrafenib

2.5 Inhibidores del MEK:

- 2.5.1 Selumetinib, CI-1040, trametinib

2.6 Inhibidores del m TOR:

- 2.6.1 Rapamicina, everolimus, temsirolimus

2.7 Inhibidores de la vía Hedgehog:

- 2.7.1 Vismodegib

3. TERAPIA HORMONAL

3.1 Inhibidores de la aromatasa: Anastrozol y letrozol

3.2 Moduladores selectivos de receptores de estrógenos: Tamoxifeno

3.3 Antiandrógenos: Bicalutamida

3.4 Agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante: Goserelina



Manifestación cutánea:

1. PIEL
 - 1.1 Eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie
 - 1.1.1 Grado 1 de la OMS: Disestesia/parestesias en manos y pies
 - 1.1.2 Grado 2 de la OMS: Molestia para sostener objetos, caminar, tumefacción dolorosa o eritema
 - 1.1.3 Grado 3 de la OMS: Eritema doloroso, tumefacción de palmas y plantas, eritema periungueal, edema
 - 1.1.4 Grado 4 de la OMS: Descamación, ulceración, ampollas, dolor severo
 - 1.2 Alopecia
 - 1.3 Erupción acneiforme
 - 1.4 Reacciones de hipersensibilidad: Urticaria, prurito, angioedema, anafilaxia, erupción morbiliforme, eritema polimorfo, vasculitis, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica
 - 1.5 Fotosensibilidad: Rubor facial
 - 1.6 Discromías: Hiperpigmentación, vitiligo
 - 1.7 Extravasación: Edema, irritación local, eritema
 - 1.8 Hidradenitis ecrina neutrofílica
 - 1.9 Xerosis y descamación
 - 1.10 Erupción liquenoide
 - 1.11 Lesiones tipo-lupus
 - 1.12 Neoplasias epidérmicas: Carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, queratosis verrugosa, melanoma, nevo melanocítico
 - 1.13 Erupción tipo queratosis pilar
 - 1.14 Erupción tipo dermatitis seborreica
 - 1.15 Fotosensibilidad
 - 1.16 Prurito
 - 1.17 Tricomegalia
 - 1.18 Hirsutismo
 - 1.19 Foliculitis
2. MUCOSAS
 - 2.1 Mucositis
 - 2.1.1 Grado 1 de la OMS: Eritema
 - 2.1.2 Grado 2 de la OMS: Eritema, úlceras, puede comer sólidos
 - 2.1.3 Grado 3 de la OMS: Eritema, edema o úlceras, sólo admite líquidos
 - 2.1.4 Grado 4 de la OMS: Requiere soporte enteral o parenteral
3. UÑAS
 - 3.1 Onicolisis hemorrágica
 - 3.2 Onicolisis no hemorrágica
 - 3.3 Melanoniquia transversa
 - 3.4 Leuconiquia estriada
 - 3.5 Onicomadesis
 - 3.6 Hiperpigmentación
 - 3.7 Hemorragia en astilla
 - 3.8 Lineas de Beau
 - 3.9 Paroniquia

Posibles complicaciones:

1. Infección por Herpes Zoster



BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar J. Quimioterapia Antineoplásica. *Bio cáncer* 2014;25(1):1-23.
2. Sanborn R, Sauer D. Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatol Clin* 2018. 26(1):103–19.
3. Lyseng-Williamson K, Johnson C. The recognition and appropriate management of cutaneous reactions to chemotherapy is an important component of patient care. *Drugs Ther Perspect* 2017;23(1):19-22.
4. Allevato MA. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act Terap Dermatol* 2018;31(1):78-90.
5. Rosen AC, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(4):327–33.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1): 1-12.
7. Fuente M, et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer. *Piel* 2009;24(7):368-79.
8. Lorusso, D, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmarplantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007;18(1):1159-1164.
9. Susser, W, Whitaker-Worth D, Grant-Kels J. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 367-389.
10. Hueso L, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99(1): 281-290.
11. Griffa, E. et al. Eritrodisestesia por doxorubicina liposomal. *Act Terap Dermatol* 2004; 27(2):190-194.
12. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2000; 4(3): 225-234.
13. Palaia I, et al. Distal phalange necrosis: a severe manifestation of palmar plantar erythrodysesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1):1-2.
14. Kara I, Sahi B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast* 2006; 15(1): 414-424.
15. Horwitz L, Dreizen S. Acral erythema induced by chemotherapy and graft- versus-host disease in adults with hematogenous malignancies. *Cutis* 1990; 46(1): 397-404.
16. Squeff M, et al. Eritrodisestesia o síndrome de mano pie. *Arch Argent Dermatol* 2016; 66(6): 169-172.
17. Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J* 1993; 86(1):489-96.
18. Sanches J, et al. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *An Bras*



Dermatol 2010; 85(4):425-37

19. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin*. 2007;25(1):215-21.

20. Koppel RA, Boh EE. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am J Med Sci*. 2001;321(1):327-35.

21. Makris A, Mortimer P, Powles TJ. Chemotherapy induced onycholysis. *Eur J Cancer* 1996;32(1):374-5.

22. Duvic M. EGFR inhibitor-associated acneiform folliculitis: assessment and management. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(1):285-94.

23. Bianchini D, Jayanth A, Chua YJ, Cunningham D. Epidermal growth factor receptor inhibitor-related skin toxicity: mechanisms, treatment, and its potential role as a predictive marker. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7(1):33-43.

24. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology* 2003;17(1):1767-79.

25. Demarosi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo-and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol* 2002;51(1):173-86.

26. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(1):1027-35.

27. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24(1):767-79.

28. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(1):411-9.

29. Sibaud V, Delord JP, Robert C. Dermatología de los tratamientos contra el cáncer: guía práctica. Toulouse: Éditions Privat 2015; 1-10.

30. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: Commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin* 2008;26(1):103-19

31. Schmid-Wendtner MH, et al. Clinical picture: Leopard-like vitiligo with capecitabine. *Lancet* 2001;358-1575.

32. Vickers MM, Easaw JC. Palmar-plantar hyperpigmentation with capecitabine in adjuvant colon cancer. *J Gastrointest Cancer* 2008;39(1):141-3.

33. Krutchik AN, Buzdar AU. Pigmentation of the tongue and mucous membranes associated with cancer chemotherapy. *South Med J* 1979;72(1):1615--6.

34. Cohen PR. Paclitaxel-associated reticulate hyperpigmentation: Report and review of chemotherapy-induced reticulate hyperpigmentation. *World J Clin Cases* 2016;4(1):390-400.

35. Pérez Fidalgo JA, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(7):167-73.



36. Murad A, Fortune A, Moloney FJ. Violaceous perivulvar nodular eruption after chemotherapy. *JAMA Dermatol Am Med Assoc* 2014;150(1):1003–4.
37. Gandhi M, et al. Unanticipated toxicities from anticancer therapies: survivors' perspectives. *Support Care Cancer Springer-Verlag* 2009;18:1461–8.
39. Kloos RT, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27(1):1675–84.
40. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1): 1-12.
41. Fuente M, et al. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer. *Piel* 2019;24(7):368-79.
42. Lorusso, D, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmarplantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2017;18(1):1159-1164.
43. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1): 1-12.
44. Organización Mundial de la Salud (2021). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
45. Fariña Sabarís M. Cutaneous lesions related with systemic chemotherapy. A clinico-pathologic study. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 1:121-144.
46. Chicharro-Manzo Pablo, et al. Efectos adversos cutáneos en pacientes tratados con sorafenib. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44 (2): 123-126.
47. olodrón M, Rostro F, Castelo-Branco C, Duran M. Piel y terapia hormonal sustitutiva. *Ginecol Obstetr Clin* 2005; 6: 191-200
48. Sanmartín O, et al. Manejo clínico de los eventos adversos cutáneos en pacientes tratados con quimioterapia: consenso nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110(6):448-449.
49. Annunziata M, et al. Current Recommendations and Novel Strategies for the Management of Skin Toxicities. *Clin Drug Investigat* 2019. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00811-7>
50. Lacouture M, Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin. *Amer Journ of Clinic Dermatol* 2018:31–S39
51. Sierra Sesumaga L. Complicaciones de la varicela en le paciente oncológico. *An Pediatr* 2003;59:32-40.