



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Folio:

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado
(ISSSTE)**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EFFECTOS DEL USO DE TAXANOS EN DIFERENTES FORMAS DE
ONICOPATÍA.**

TESIS

Para obtener el grado de **ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. MARISOL RUIZ PÉREZ
Médico residente de Dermatología

TUTOR DE TESIS: DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO

Ciudad de México 2022





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.

DEDICATORIA

A mi familia por acompañarme y apoyarme a través de los años.

A mis maestras por todo lo aprendido.

**EFFECTOS DEL USO DE TAXANOS EN DIFERENTES FORMAS DE
ONICOPATÍA.**

Folio RPI:

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dra. Sagrario Hierro Orozco
Jefa del Servicio de Dermatología

Dra. Sagrario Hierro Orozco
Profesor Titular el Curso de Dermatología

Dra. Sagrario Hierro Orozco
Primer Asesor de Tesis

Dra. Valeria Lyzzete Diaz Molina
Segundo Asesor de Tesis

Contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEORICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	10
HIPOTESIS	10
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
METODOLOGÍA.....	11
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO.....	13
ASPECTOS ETICOS	13
CONSENTIMIENTO INFORMADO	14
RECURSOS	15
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	15
DISCUSION	20
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS.....	21

EFFECTOS DEL USO DE TAXANOS EN DIFERENTES FORMAS DE ONICOPATÍA.

RESUMEN

Entre los agentes quimioterapéuticos los taxanos son un grupo conformado por paclitaxel y docetaxel, se han prescrito como agentes únicos o como terapia combinada para el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos y su mecanismo de acción consiste en promover la polimerización de la tubulina en microtúbulos intracelulares altamente estables, lo que altera la mitosis y la división celular normal y finalmente conduce a la muerte celular.

Como otros agentes quimioterapéuticos tiene efectos a nivel de piel y faneras, a nivel ungueal se ha reportado leuconiquia, secreción purulenta, paroniquia, surcos ungueales, líneas de Beau e hiperpigmentación subungueal.

Por medio de revisión a expedientes de los pacientes referidos por el servicio de oncología a nuestro servicio, se determinará si existe alguna relación entre el tipo de onicopatía y el uso específico de algún taxano sea paclitaxel o docetaxel.

ABREVIATURAS

PTX- Paclitaxel

DTX- Doxetaxel

TSP-1- Trombospondina-1

HIF-1- Factor inducible por hipoxia

INTRODUCCIÓN

Los taxanos son productos químicos que han sido utilizados como fármacos quimioterapéuticos por su capacidad de inhibir la formación de microtúbulos, lo que provoca la detención del ciclo celular desencadenando la apoptosis al parar el proceso llamado mitosis.

Las anomalías en las uñas son un efecto secundario visto en la quimioterapia sistémica, esto es debido a los mecanismos de toxicidad directa y el cese de la actividad mitótica de la matriz ungueal, la gravedad de la afección depende de la dosis acumulada y del componente de la unidad ungueal afectado.

El presente trabajo busca determinar la prevalencia de alteraciones ungueales en los pacientes oncológicos en tratamiento con algún taxano que acudan a la

consulta del servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, así como investigar si el paclitaxel o docetaxel se relacionan a cambios ungueales específicos.

MARCO TEORICO

Los taxanos son compuestos químicos formados por 20 carbonos, son obtenidos de arboles del genero Taxus y son un grupo conformado por diversas sustancias, las más relevantes y utilizadas como agentes quimioterapéuticos son el paclitaxel (PTX) y docetaxel (DTX).¹⁻³

En 1856 se aisló el primer taxano conocido como taxina por Lucas, posteriormente en 1966 se aisló por Wani el taxol,, pero fue hasta 1979 que Schiff y Horwitz describieron como mecanismo de acción su ensamblaje irreversible de a la tubulina de los microtúbulos deteriorando la mitosis y fue así que se convirtieron en un compuesto de interés para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.⁴

Actualmente se sabe que el mecanismo de acción con el que actúan es mucho más complejo:

Los microtúbulos son parte del citoesqueleto y son estructuras que participan en la división celular y otros procesos como movimiento celular, transporte intracelular y diferenciación, esto los hace un blanco excelente para loa agentes quimioterapéuticos, sim embargo de forma contradictoria en los tumores sólidos en humanos la tasa de división celular en de aproximadamente 150 a 300 al día y un índice mitótico de menos del 1%, siendo así la mitosis un evento raro en los tumores solidos lo que ha llevado a descubrir que la inhibición de la mitosis no es el único mecanismo anticancerígeno de los taxanos y otros agentes estabilizadores de microtúbulos.⁴



Fig. 5. The main mechanisms of action of taxanes. Taxanes bind to tubulin, stabilizing them, disrupting the mitotic spindle and inducing mitotic slippage. Taxanes also act on microtubule-binding proteins, CDK1, bcl-2, Ang-1, TLR-4, and VEGF as well as induce ROS production.

Además ejercen su mecanismo de acción mediante una función anti angiogénica pues induce la formación de trombospondina-1 (TSP-1) un inhibidor endotelial específico para la angiogénesis. ⁴

Agregado a ello, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el peróxido de hidrógeno y el superóxido pueden ser provocada por taxanos, estas sustancias inducen estrés celular que induce posteriormente a la activación de factores de transcripción como NF-KB y Factor inducible por hipoxia (HIF-1), resultando finalmente en la muerte de las células cancerosas. ⁴

La unidad ungueal y los taxanos.

Para entender los cambios que pueden existir en las uñas debidos a diversas patologías es necesario comprender la anatomía de la unidad ungueal que está formada por la lámina ungueal, la matriz ungueal, el lecho ungueal, el hiponiquio y los pliegues ungueales proximales y laterales. ^{5.6}

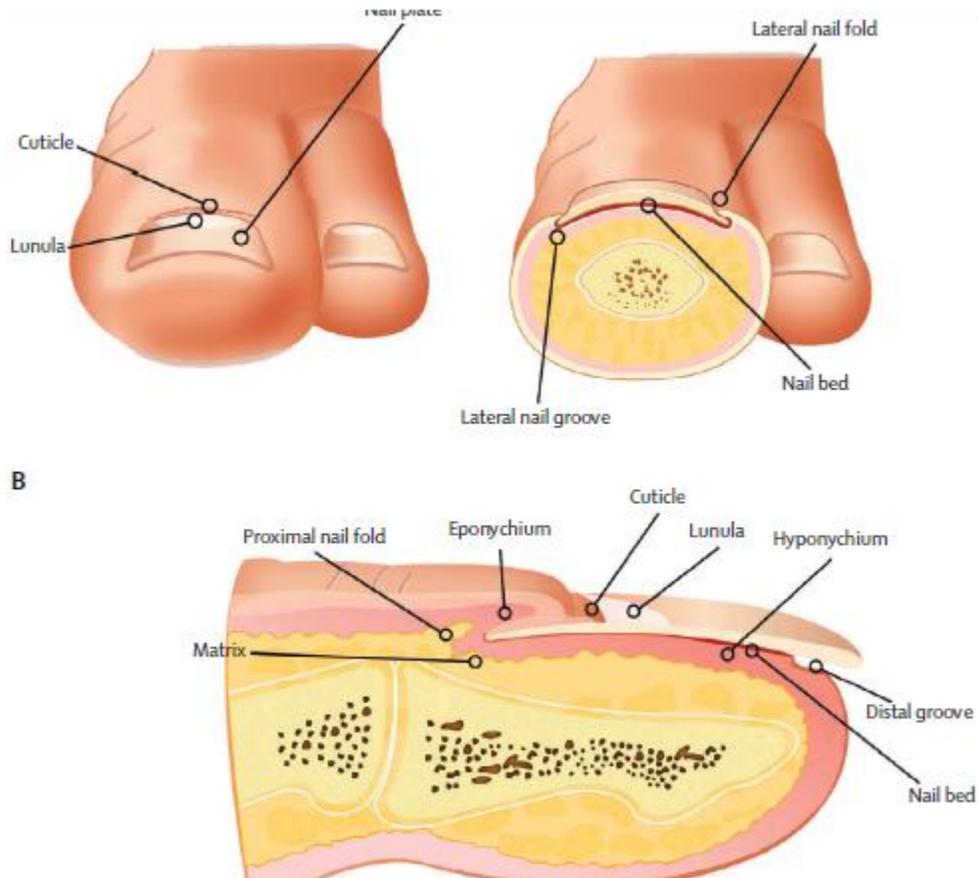
La matriz ungueal se encuentra en la porción media de la falange distal y tiene forma de media luna, su parte proximal produce el tercio superior de la lámina ungueal, y la parte distal produce los dos tercios inferiores. ^{5.6}

El lecho ungueal se extiende desde la lúnula hasta el hiponiquio esta formado por crestas y surcos lo que provee una fuerte adhesión a la lámina ungueal. ^{5.6}

El hiponiquio empieza en la parte más distal del lecho ungueal, donde la lamina ungueal se separa para formar un borde libre. ^{5.6}

El pliegue ungueal proximal cubre la matriz y la lamina recién formada, su parte distal forma la cutícula que se adhiere a la lamina sellando el bolsillo ungueal y protegiendo de la entrada de patógenos. ^{5.6}

Los pliegues laterales cubren las partes laterales de la lámina. ^{5.6}



Hay diversas Onicopatía que son un efecto secundario visto en la quimioterapia sistémica, esto es dado por los mecanismos de toxicidad directa y el cese de la actividad mitótica de la matriz ungueal, la gravedad y forma de la afección depende de la dosis acumulada y del componente de la unidad ungueal que ha sido afectado.²

Entre los cambios observados podemos destacar:

Matriz ungueal: es muy sensible a daño por agentes quimioterapéuticos pues sus células están en proliferación, esto puede desencadenar la producción defectuosa de la lamina ungueal apareciendo cambios típicos que incluyen melanoniquia, leuconiquia, líneas de Beau y onicomadesis.

Lecho ungueal: su epitelio como ya se describió anteriormente es responsable de la adhesión a la lamina ungueal, en esta porción es posible ver onicolisis que se refiere a la separación de la lamina ungueal del lecho ungueal, esto debido a que el daño debido a toxinas conduce al desprendimiento del lecho.

Pliegue ungueal proximal: algunos medicamentos pueden modificar la estructura del pliegue ungueal proximal lo que expone la matriz y conduce a trastornos en el crecimiento de las uñas, que pueden manifestarse como paroniquia o lesiones como un granuloma piógeno.

Vasos: El daño a la red vascular del lecho ungueal puede provocar hemorragias en astilla e incluso hematoma subungueal. ⁷



Figure 1: (a) Alternating dark and normal bands in patient on docetaxel; (b) Alternating dark and white bands on toenail in patient on daunorubicin

Grados de toxicidad ungueal.

La toxicidad ungueal se clasifica utilizando los Criterios de terminología común para eventos adversos versión 4.03 (CTCAE v4.03) que incluye cinco cambios en las uñas: paroniquia, pérdida de la uña, formación de surcos, cambios de coloración e infección. ⁷

Medidas preventivas.

- Evitar trauma repetido o fricción y presión sobre la unidad ungueal.
- Evitar manicuras, onicofagia y eliminación de la cutícula
- Usar guantes de algodón y al realizar labores domesticas que involucren contacto con agua usar guantes de vinilo.
- Evitar el uso de productos químicos como detergentes, quitaesmaltes y endurecedores.
- Recortar las uñas de forma que no estén demasiado pequeñas y que tengan una forma recta.
- Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales.
- Utilizar calcetines de algodón y calzado cómodo. ⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura internacional esta reportada la onicopatía asociada al uso de taxanos en pacientes oncológicos, los pacientes que la sufren pueden tener disminución en la calidad de vida por lo cual es importante no ignorar esta manifestación, mediante detección oportuna y brindar tratamiento adecuado, para saber la magnitud del problema en nuestro centro es necesario medirlo.

JUSTIFICACIÓN

Medir la cantidad de efectos adversos a nivel ungueal debidos al uso de quimioterapia a base de taxanos nos ayudara a dar manejo temprano para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

HIPOTESIS

¿La prevalencia de onicopatía asociada a taxanos en nuestro centro es similar a la reportada en la literatura?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de onicopatía asociada al uso de taxanos, cabazitaxel, paclitaxel y docetaxel, presentadas en los pacientes de en la consulta de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la prevalencia de efectos adversos ungueales del uso de taxanos.
2. Conocer los tipos de efectos adversos ungueales presentados.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultos hombres y mujeres con algún tipo de cáncer en tratamiento con cualquier taxano del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

UNIVERSO DE TRABAJO

Población atendida en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero a junio de 2022

TIEMPO DE EJECUCIÓN

6 meses

ESQUEMA DE SELECCIÓN

DEFINICIOND EGRUPO CONTROL

No aplica

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR

Población atendida en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 1 de enero al 30 de junio 2022 en manejo con quimioterapia a base de taxanos para cualquier tipo de cáncer.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes oncológicos tratados con cabazitaxel, doxetacel o paclitaxel en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- . 1. Pacientes oncológicos tratados con quimioterapia diferente a taxanos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Paciente finados en el periodo de estudio

2. Expedientes que por algún motivo son bloqueados en sistema de computo.

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico

Se estudiaran los pacientes que de acuerdo a valoración por el servicio de oncología requieran tratamiento a base de algún taxano en el periodo comprendido de 1 de enero a 30 de junio de 2022.

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Población 202, nivel de confianza 95%, margen de error 5.

Tamaño de la muestra 134.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Independiente cualitativa	Hombre o mujer	Hombre o Mujer
Edad	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos	Años cumplidos
Tipo de Cáncer	Dependiente Cualitativa	Tipo de Cáncer que presenta el paciente	Pulmón, Gástrico, Colón, Mama, Melanoma, metastásico
Síntomas	Dependiente Cualitativa	Síntomas presentes durante la enfermedad	Dolor, parestesias.

Fecha de inicio de terapia	Independiente cuantitativa	Momento en el cual se le inicia la quimioterapia	Fecha
Fecha de presentación de efecto adverso	Dependiente cualitativa	Momento en el cual se presenta el efecto adverso.	Fecha
Efecto adverso	Dependiente cualitativa	Características clínicas del efecto adverso	Melanoniquia, onicolisis, leuconiquia, líneas de Beau, hemorragia subungueal
Taxano	Independiente cualitativa dicotómica	Paclitaxel Doxetacel	Placlitaxel o Doxetacel

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Se revisaran las notas de pacientes del servicio de Oncología medica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, recibiendo tratamiento oncológico a base de taxanos, en el periodo comprendido del 01/01/2022 al 30/06/2022 y se procederá a recabar la información en una base de datos en Excel, una vez concretado esto se realizará el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS.

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS versión 20. Se realizará una tabla de frecuencias para su reporte y se determinará la prevalencia de efectos secundarios a nivel ungueal en los pacientes que recibieron taxanos para tratamiento oncológico en el servicio de Oncología médica del CMN 20 de Noviembre.

ASPECTOS ETICOS

Autonomía: Es la capacidad de las personas de deliberar sobre sus finalidades personales y de actuar bajo la dirección de las decisiones que pueda tomar. Todos

los individuos deben ser tratados como seres autónomos y las personas que tienen la autonomía mermada tienen derecho a la protección.

Los pacientes son libres de no acudir a consulta de valoración de dermatología.

Beneficencia: “Hacer el bien”, la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Curar el daño y promover el bien o el bienestar. Es un principio de ámbito privado y su no-cumplimiento no está penado legalmente.

El equipo de dermatología actuara en beneficio de los pacientes dando una mayor claridad de la patología observada al paciente.

No-maleficencia: Es el *primum non nocere*. No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades. No hacer daño. Es un principio de ámbito público y su incumplimiento está penado por la ley.

El equipo de dermatología busca siempre dar un buen servicio sin dañar a los pacientes.

Justicia: Equidad en la distribución de cargas y beneficios. El criterio para saber si una actuación es o no ética, desde el punto de vista de la justicia, es valorar si la actuación es equitativa. Debe ser posible para todos aquellos que la necesiten. Incluye el rechazo a la discriminación por cualquier motivo. Es también un principio de carácter público y legislado.

El equipo de dermatología tiene una política de no rechazo ante cualquier paciente referido al servicio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No requiere consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo.

De acuerdo con los Artículos 16 y 17 del TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPÍTULO I, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es un tipo de estudio observacional, sin riesgo, por lo cual no amerita del Consentimiento Informado.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas dentro del CMN 20 de Noviembre y las guías de práctica clínica correspondientes.

RECURSOS

Se especifica recursos humanos, encargados del procedimiento y análisis del estudio, recursos materiales y financieros para el desarrollo completo del estudio.

RECURSOS HUMANOS

Dra. Sagrario Hierro Orozco: Involucrada en todos los procesos del estudio.

Dra. Valeria Lyzzette Diaz Molina: Involucrada en todos los procesos del estudio.

Dra. Marisol Ruiz Pérez: Involucrado en todos los procesos del estudio.

RECURSOS MATERIALES

Expediente clínico para la obtención de las variables descritas.

Computadoras propias para recolección de información.

RECURSOS FINANCIEROS

No aplica

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
REGISTRO Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO	Marisol Ruiz Pérez.	Conforme al calendario y tiempos de entrega de los comités revisores. Fecha limite 31 de mayo 2022.
RECABAR DATOS	Marisol Ruiz Pérez.	Se realizará durante un mes a partir de la fecha

		de aprobación de los comités.
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	Marisol Ruiz Pérez.	Se realizará durante dos meses a partir de la fecha de aprobación de los comités.
REPORTE FINAL	Marisol Ruiz Pérez.	Se realizará durante 6 meses a partir de la fecha de aprobación de los comités.

RESULTADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

Resultados esperados y productos entregables	Responsable	Periodo de tiempo
Publicación de artículo original en alguna revista nacional	Marisol Ruiz Pérez	2023

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Difundir al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre como un centro de referencia, de investigación y de primer nivel en el diagnóstico de enfermedades cutáneas.

Posicionamiento a nivel nacional del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre mediante difusión en revistas médicas y congresos.

PERSPECTIVAS

Dar a conocer al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre como un sitio en el cual se puede hacer investigación clínica en el área de Dermatosis asociadas a quimioterapia.

DIFUSION

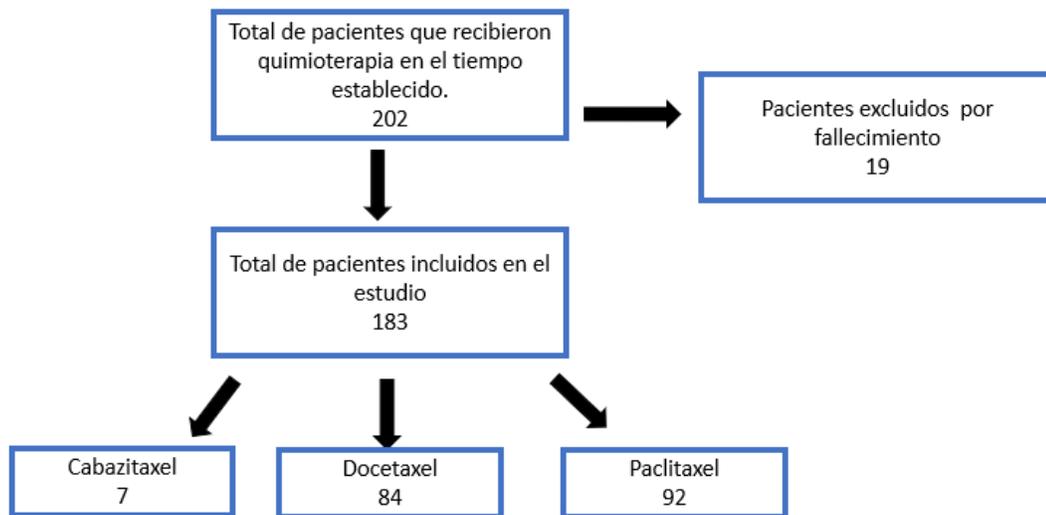
Los resultados del estudio se presentarán en algún congreso de dermatología así como alguna revista nacional.

PATROCINADORES

No aplica

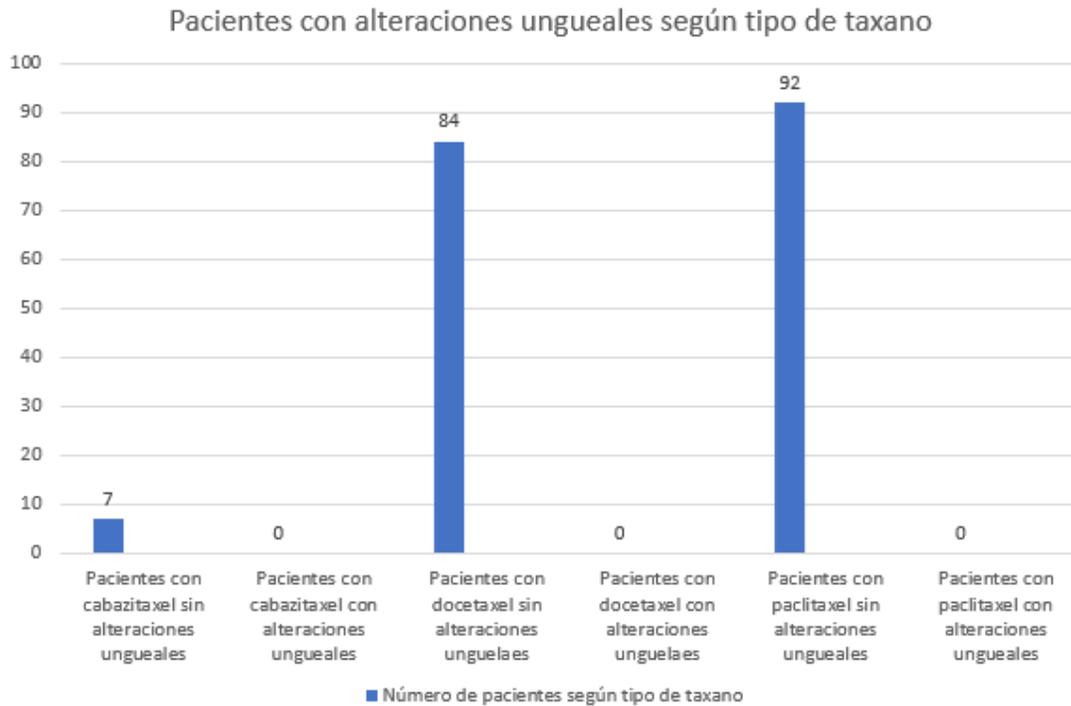
ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en expedientes de oncopatía en pacientes que recibieron quimioterapia a base de taxanos de enero 2022 a junio 2022.



De los 202 pacientes elegibles se excluyeron por fallecimiento durante el periodo establecido a 19 pacientes por lo cual 183 fueron incluidos en el estudio de los cuales 7 recibieron cabazitaxel, 84 docetaxel y 92 paclitaxel.

Fármaco	Total	Excluidos	Incluidos para el estudio
Pacientes con Cabazitaxel	8	1	7
Pacientes con Docetaxel	92	8	84
Pacientes con Paclitaxel	102	10	92



En cada grupo se encontraron 0 pacientes con alteraciones ungueales referidas en el expediente.

En el análisis por sexo, no se encontraron alteraciones, pero las pacientes mujeres con tratamiento oncológico predominan en nuestra población.

Fármaco	Hombres	Mujeres
Cabazitaxel	7	0
Docetaxel	30	54
Paclitaxel	9	83

No se encontraron diferencias respecto a número de ciclos de quimioterapia, enfermedades concomitantes y tipo de Cáncer.

Numero de ciclos de quimioterapia por tipo de taxano

Fármaco	Ciclos	Pacientes totales con quimioterapia	Pacientes con onicopatía
Cabazitaxel	8	1	0
	6	1	0
	3	2	0
	2	1	0
	1	3	0

Fármaco	Ciclos	Pacientes totales con quimioterapia	Pacientes con onicopatía
Docetaxel	13	1	0
	10	4	0
	9	1	0
	8	4	0
	7	6	0
	6	9	0
	5	3	0
	4	26	0
	3	7	0
	2	14	0
	1	11	0

Fármaco	Ciclos	Pacientes totales con quimioterapia	Pacientes con onicopatía
Paclitaxel	12	5	0
	10	3	0
	9	2	0
	7	1	0
	6	33	0
	5	6	0
	4	20	0
	3	9	0
	2	6	0
	1	7	0

Se encontraron en la búsqueda de onicopatía en expedientes otros efectos adversos a nivel cutáneo reportados entre los que se encuentran reacción papulo-pústular, melanosis plantar, xerosis y alopecia.

Fármaco	Otros efectos adversos reportados.
Cabazitaxel	Ninguna
Docetaxel	Alopecia. Reacción papulo-pustular Melanosis en planta de pies
Paclitaxel	Xerosis

DISCUSION

Del 44 al 88 % de los pacientes que se encuentran con tratamiento con algún taxano presentan alteraciones ungueales, de predominio en manos, en nuestra institución hay 0% de pacientes afectados, debido a esto no es posible realizar una correlación taxano-especifica, pero se puede inferir que los efectos adversos a nivel ungueal no son reportados por parte del servicio de oncología, dado que son efectos que afectan la calidad de vida de los pacientes es importante reportarlos.⁶⁻⁷

CONCLUSIONES

1. Las alteraciones ungueales producen importante morbilidad en los pacientes que reciben quimioterapia, por lo cual no hay que ignorarlos.
2. No debemos normalizar condiciones que afecten la calidad de vida del paciente oncológico.
3. Se debe mejorar la cultura de reporte de efectos adversos a nivel cutáneo.

REFERENCIAS

1. (2011) Taxane. In: Schwab M. (eds) Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg.
2. Rimoldi MA, Di Corpo M, Gubiani ML, Boldrini MP, Pinardi B. Onicopatía secundaria a capecitabina y taxanos. *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (3): 440-443.
3. Mittal S, Khunger N, Kataria SP. Nail changes with chemotherapeutic agents and targeted therapies. *Indian Dermatol Online J* 2022;13:13-22
4. Mosca L. et. Al. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resist Updat*, 2021 Jan;54:100742.
5. Richer B. y Rich P. Capitulo 149 Cirugía ungueal, *Dermatología* , 4ta, Elsevier, España 2019, 2531-2541.
6. Robert, C., et al, . Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):e181-9.
7. Mittal S, Khunger N, Kataria SP. Nail changes with chemotherapeutic agents and targeted therapies. *Indian Dermatol Online J* 2022;13:13-22.

AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
Dr. José Luis Aceves Chimal	

Del Jefe de Servicio	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Sagrario Hierro Orozco	

Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Sagrario Hierro Orozco	

Segundo asesor del protocolo	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Valeria Lyzzete Diaz Molina	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Martha Alvarado Ibarra	