



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME  
PALMOPLANTAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA O DE TUBO DIGESTIVO EN EL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
TESIS O TRABAJO PRÁCTICO**

**PRESENTADA POR  
ANA CECILIA VALDIVIA MARTÍNEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**ASESOR (ES)**

**DRA. ELSA ALBERTA ARENAS VELÁZQUEZ  
DR. FROYLÁN LÓPEZ LÓPEZ**

**Aguascalientes, Ags., febrero de 2016**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

**ANA CECILIA VALDIVIA MARTÍNEZ**  
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**  
**P R E S E N T E**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME PALMOPLANTAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA O DE TUBO DIGESTIVO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Interna**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**

**Aguascalientes, Ags., 28 de Enero de 2016.**

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CARTA DE ASESORES

Dr. Elsa Alberta Arenas Velázquez  
DERMATOLOGA

**DRA. ELSA ALBERTA ARENAS VELÁZQUEZ**

Asesor de Tesis

**DR. FROYLÁN LÓPEZ LÓPEZ**

Asesor de Tesis

**DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES**

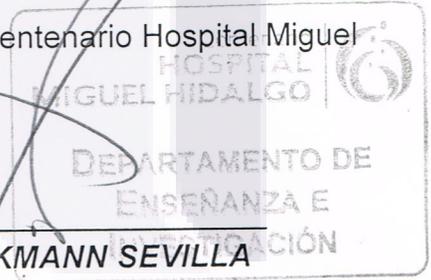
Jefe del Servicio de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR**

Profesor Titular del curso de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMANN SEVILLA**

Jefe de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



Aguascalientes, Ags, Méx. Enero 2016



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CARTA DE ACEPTACIÓN Y REVISIÓN DE TESIS

Dra. Elsa Alberta Arenas Velázquez  
DERMATÓLOGA  
UAA 615/10

**DRA. ELSA ALBERTA ARENAS VELÁZQUEZ**

Asesor de Tesis

**DR. FROYLÁN LÓPEZ LÓPEZ**

Asesor de Tesis

**DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES**

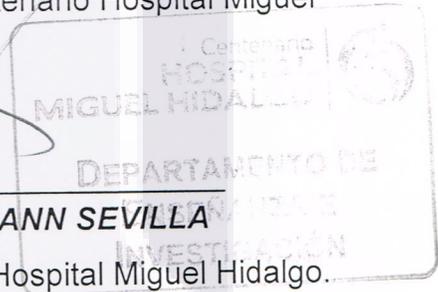
Jefe del Servicio de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. MIGUEL ÁNGEL REYES AMADOR**

Profesor Titular del curso de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMANN SEVILLA**

Jefe de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



Aguascalientes, Ags, Méx. Enero 2016

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

**DRA. ELSA ALBERTA ARENAS VELÁZQUEZ**

Asesor de Tesis

**DR. FROYLÁN LÓPEZ LÓPEZ**

Asesor de Tesis

**DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES**

Jefe del Servicio de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. MIGUEL ÁNGEL REYES AMADOR**

Profesor Titular del curso de Medicina Interna Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMANN SEVILLA**

Jefe de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Aguascalientes, Ags, Méx. Enero 2016



**PROGRESO  
para  
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS  
POSADA**  
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/005/2016

Aguascalientes, Ags., a 26 de Enero de 2016

DRA. ANA CECILIA VALDIVIA MARTÍNEZ  
MEDICO RESIDENTE IV DE MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Valdivia Martínez:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, revisó y aprobó su solicitud de cambio en el título de tesis, quedando de la siguiente manera:

“FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME PALMOPLANTAR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA O DE TUBO DIGESTIVO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

ATENTAMENTE

  
DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.  
DR. MIGUEL ÁNGEL REYES AMADOR.- Prof. Titular del Curso Posgrado de Medicina Interna.  
DRA. GABRIELA MORALES RAMÍREZ- Jefa del Dpto. Medicina Interna  
DRA. ELSA A. ARENAS VELÁZQUEZ.- Asesora de Tesis.

CADR/cjg\*



[www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/](http://www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/)

C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230  
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario  
**HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO**



## RECONOCIMIENTOS

*Este protocolo de tesis se desarrolló gracias a la participación de los doctores Elsa A. Arenas Velázquez, Froylán López López y Efrén Flores Álvarez quienes asesoraron el proyecto desde la concepción de la idea, la ejecución, el análisis teórico y hasta la redacción definitiva del presente documento.*



## AGRADECIMIENTOS

A Carlos, mi amado esposo, por ser mi compañero y mi cómplice, por apoyarme en cada paso desde que iniciamos esta etapa de nuestra vida. A Ximena, mi amada hija, por ser mi motivación de cada día y por renovar mis energías con su dulzura.

Mis papás, Arturo y Cecilia, para ellos mi agradecimiento es inefable. Son mi ejemplo a seguir. A mi hermana Dulce, mi mejor amiga y mi confidente, gracias por ser tú y ayudarme siempre a ver las cosas desde una perspectiva mejor. A mi hermano Arturo, gracias por todos los consejos y las aventuras que nunca olvidaré.

Quiero agradecer a todos y cada uno de mis maestros, por las atenciones y enseñanzas, de todos aprendí algo. Quiero agradecer especialmente al Dr. Alejandro Rodríguez Zubieta, Dr. Samuel Dueñas Campos, Dr. Bernardo Nava Becerra, Dr. Gerónimo Aguayo Leytte, Dr. Carlos Domínguez Reyes y a la Dra. Carolina Bernal, gracias por su especial contribución a mi formación como médico al mostrarme su calidez humana y calidad profesional.

Gracias a mis compañeros de residencia, Mariana Zavaleta y Francisco Javier Gaytán, por compartir conmigo estos grandiosos cuatro años y por convertirse en mis hermanos; gracias también a Huitzilihuitl Saucedo y Nallely Barrientos, por compartir dos años conmigo, los dos años que fueron más difíciles laboralmente para los cinco miembros de nuestra generación, pero que con la compañía y apoyo de todos fue llevadero.

Gracias a todo el personal del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en especial al personal de enfermería por su apoyo y enseñanzas.

Agradezco a todos mis pacientes que me enseñaron que no importa que tan difícil sean las cosas, soy capaz de dar más.

## DEDICATORIAS

Para Carlos, mi esposo, y Ximena, mi hija, quienes son mi sol y mis estrellas, por acompañame en esta aventura y por ser mi punto de inicio y fin de cada día.

Para mis padres, Arturo y Cecilia, y mis hermanos, Arturo y Dulce, por ser tierra firme donde pude apoyarme siempre.

*" Todo lo que se desarrolla comienza por ser pequeño.  
Es al alimentarse gradualmente como,  
con constantes progresos, llega a hacerse grande."*

*- Ruy Pérez Tamayo*

## ÍNDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS .....	3
INDICE DE FIGURAS .....	4
ACRÓNIMOS .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
2. MARCO TEÓRICO.....	11
2.1. <i>Factores predisponentes</i> .....	11
2.2. <i>Farmácos asociados al síndrome palmoplantar</i> .....	11
2.3. <i>Cuadro clínico y clasificación</i> .....	12
2.4. <i>Escala de calidad de vida</i> .....	13
2.5. <i>Patogénesis propuesta para el síndrome palmoplantar</i> .....	14
2.6. <i>Cambios histológicos en el síndrome palmoplantar</i> .....	15
2.7. <i>Alternativas terapéuticas</i> .....	15
3. JUSTIFICACIÓN .....	19
3.1. <i>Pregunta de investigación</i> .....	19
4. OBJETIVO .....	20
4.1. <i>Objetivo general</i> .....	20
5. MATERIALES Y MÉTODOS .....	21
5.1. <i>Diseño metodológico</i> .....	21
5.2. <i>Población bajo estudio</i> .....	21
5.2.1. <i>Características generales</i> .....	21
5.2.2. <i>Ubicación espacio temporal</i> .....	21
5.2.3. <i>Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</i> .....	21
5.3 <i>Métodos de muestreo</i> .....	21
5.4. <i>Diseño estadístico</i> .....	22
5.4.1. <i>Variables y escalas de medición</i> .....	22

5.4.2. <i>Proceso de captación de la información</i> .....	23
5.4.3. <i>Análisis e interpretación de la información</i> .....	23
5.4.4. <i>Pruebas estadísticas</i> .....	23
5.5. <i>Logística y recursos del proyecto</i> .....	24
5.5.1. <i>Programación de actividades</i> .....	24
5.5.2. <i>Fuentes de recursos para el desarrollo del proyecto</i> .....	24
6. RESULTADOS.....	25
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	32
8. CONCLUSIONES.....	34
GLOSARIO .....	35
BIBLIOGRAFÍA .....	37
ANEXOS.....	40

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Lista de fármacos relacionados al síndrome palmoplantar ..... 12

Tabla 2. Clasificación de la gravedad del síndrome palmoplantar ..... 13

Tabla 3. Relación de estudios realizados con los diferentes tratamientos disponibles hasta la actualidad para el síndrome palmoplantar. .... 16

Tabla 4. Cronograma de las actividades realizadas en este trabajo de investigación. .... 24

Tabla 5. Frecuencia de la presencia de comorbilidad..... 27

Tabla 6. Distribución de los pacientes según la etapa TNM. .... 27

Tabla 7. Distribución de frecuencias de los tipos de tratamiento recibido por los pacientes..... 28

Tabla 8. Distribución de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo a la clasificación molecular. .... 28

Tabla 9. Distribución de los pacientes de acuerdo a su clasificación de ECOG..... 29

Tabla 10. Relación de los efectos secundarios presentados posterior a la quimioterapia. .... 29

Tabla 11. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome palmoplantar..... 30

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los pacientes según su lugar de residencia habitual. ....25  
Figura 2. Diagrama de caja y brazos que representa la edad de los pacientes. ....26  
Figura 3. Distribución de los pacientes de acuerdo a su IMC. ....26



## ACRÓNIMOS

<b>ADN</b>	Acido desoxirribonucleico	<b>MP</b>	Metaloproteasas
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ASC</b>	Área de superficie corporal	<b>OR</b>	Odds ratio
<b>CHMH</b>	Centenario Hospital Miguel Hidalgo	<b>SPP</b>	Síndrome palmo-plantar
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group	<b>TNF-a</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>EEUU</b>	Estados Unidos de América	<b>TNM</b>	Escala TNM, acrónimo para Tumor-Nódulos-Metástasis
<b>HFS-14</b>	Escala de calidad de vida Hand-Foot Syndrome-14		
<b>HR</b>	Hazard ratio		
<b>IL-1b</b>	Interleucina 1 beta		
<b>IL-6</b>	Interleucina 6		
<b>IL-8</b>	Interleucina 8		
<b>IL-10</b>	Interleucina 10		
<b>INC</b>	Instituto Nacional del Cáncer		
<b>kg</b>	Kilogramo		
<b>mg</b>	Miligramo		

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Mediante el estudio de las manifestaciones dermatológicas asociadas al cáncer se puede obtener información acerca de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en otros aparatos y sistemas. El síndrome palmoplantar (SPP) es uno de los efectos secundarios a la administración de fármacos antineoplásicos cuya intensidad y repercusión en la calidad de vida de los pacientes puede requerir la disminución de la dosis o suspensión de los antineoplásicos. **OBJETIVO:** El objetivo de este estudio es describir la frecuencia del SPP y analizar los factores de riesgo asociados en los pacientes que reciben tratamiento en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. **MATERIALES Y METODOS:** Se revisó el expediente clínico de 192 pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento para cáncer de mama y gastrointestinal hasta el primero de julio de 2015 para obtención de datos demográficos y se registró clínicamente la presencia de SPP. **RESULTADOS:** Se observó una prevalencia del 4.7%; los factores de riesgo asociados fueron la presencia de insuficiencia venosa crónica ( $P=0.000$ , OR 20.1), la presencia de cualquier otro efecto secundario a los antineoplásicos ( $P=0.000$ , RR 1.9) y el tratamiento con capecitabina sola o en combinación con otros fármacos ( $P=0.000$ ). La edad avanzada, el género femenino y el haber recibido mayor cantidad de ciclos de quimioterapia no se asociaron al desarrollo del SPP en este estudio. **CONCLUSIONES:** Debido a las diferencias observadas en este trabajo y la información no concluyente a nivel mundial acerca de las reacciones dermatológicas asociadas al cáncer y a la quimioterapia, es necesario continuar con el desarrollo en esta área del conocimiento en nuestra localidad.

**Palabras clave:** síndrome palmoplantar, cáncer de mama, cáncer gastrointestinal, tratamiento, capecitabina, xeloda.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Cancer associated dermatologic manifestations provide clue information about underlying processes in other organs. Hand-foot syndrome (HFS) is one of many side effects of antineoplastic agents and often compromises quality of life making it necessary to decrease or suspend treatment. **OBJECTIVE:** The objective of this study is to identify risk factors associated with HFS in patients with breast and gastrointestinal cancer in the Centenario Hospital Miguel Hidalgo. **MATERIAL AND METHODS:** Consulting clinical records active until July first 2015 retrieved information regarding 192 patients for demographics and the presence of HFS was evaluated. **RESULTS:** Only 9 patients presented HFS (4.7%). We observed significant statistic association with chronic vein insufficiency ( $p=0.000$ , OR 20.1), presence of any other side effect ( $p=0.000$ ) and treatment with capecitabine alone or in combination with any other chemotherapeutic agent ( $p=0.000$ ). Elderly and gender didn't show significant statistic association with HFS in this study. **CONCLUSIONS:** Because of differences observed in our study and inconclusive data among previous studies worldwide, investigation concerning dermatologic reactions related to cancer and its treatment should begin its development in our region.

**Keywords:** hand-foot syndrome, breast cancer, gastrointestinal cancer, treatment, capecitabine, xeloda.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud publicó un análisis acerca de las diez principales causas de muerte a nivel mundial en el año 2014 en el que se reporta que el 68% de las personas que murieron fue a causa de enfermedades no transmisibles, ocupando el primer lugar las de causa cardiovascular como el infarto agudo de miocardio y el accidente vascular cerebral, seguido por el cáncer quien es responsable de 14 millones de casos nuevos al año y 8.6 millones de defunciones asociadas (Organización Mundial de la Salud 2014). En este subgrupo, el que tiene una mayor incidencia y además es responsable del mayor número de defunciones es el cáncer de pulmón, tráquea y bronquios, seguido en incidencia por el cáncer de mama en mujeres, cáncer de colon y cáncer de próstata, comprendiendo entre estos cuatro el 40% del total de casos de cáncer (Cancer Research UK 2015).

Respecto a la mortalidad asociada a los diferentes tipos histológicos de cáncer, el estudio GLOBOCAN 2008 realizado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer reporta que los seis tipos de cáncer a los cuales se asocia un mayor número de defunciones son, en orden decreciente, el cáncer de pulmón (1.59 millones de casos), hígado (745 000), gástrico (723 000), colon (694 000), mama (551 000) y esofágico (400 000). En nuestro país en febrero de 2015 en el Boletín Epidemiológico se reporta que para el año 2012 se registraron 78 719 defunciones asociadas a cáncer, con una tasa de mortalidad general de 67.8 por cada 100 000 habitantes, siendo discretamente mayor para las mujeres con una tasa de mortalidad de 68 en comparación con los hombres 67.5 (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica 2015). Los principales tipos de cáncer implicados son similares a lo reportado en la estadística mundial, siendo los más frecuentes en orden decreciente el cáncer de pulmón, próstata, gástrico, hígado y de mama.

El conocimiento en la regulación del crecimiento de las células se ha ampliado, lo cual permitió el desarrollo de fármacos que atacan las células tumorales en sitios moleculares cada vez más específicos. Estos medicamentos tienen su acción en el tejido tumoral y se ha descubierto que todo el organismo también es susceptible de su acción y se puede manifestar de muchas maneras. La piel es el órgano más grande del cuerpo y también sufre las consecuencias del

tratamiento antineoplásico; una de sus presentaciones es el síndrome palmoplantar (SPP). Causa dolor intenso en manos y pies, lo que puede hacer que la persona tenga dificultad para la marcha, para sostener objetos con las manos y diversas limitaciones en el desempeño de las actividades de la vida diaria. En los casos graves, este síndrome hace necesaria la disminución de la dosis de los fármacos administrados o inclusive su suspensión temporal o definitiva.

Con el propósito de evitar la interrupción del tratamiento antineoplásico se han desarrollado estrategias terapéuticas, tanto por vía oral como vía tópica, en las que se evalúa la respuesta en la disminución de la incidencia y de la severidad del SPP; algunos de los compuestos más usuales comprenden la piridoxina, antioxidantes tópicos, celecoxib, sildenafil y recientemente corticoesteroides tópicos. Ninguno de los fármacos anteriores ha logrado resultados contundentes hasta ahora.

En el presente trabajo de investigación se pretende analizar si existe algún factor de riesgo asociado con la aparición del síndrome en la población de pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH) mediante lo cual se pretende establecer una base para continuar con la investigación en el área de las reacciones dermatológicas asociadas al cáncer y a la quimioterapia, que actualmente es escasa en nuestro país y constituye un terreno fértil para generar información acerca de los procesos que ocurren en la piel ante la presencia del cáncer y como reflejo de lo que sucede en otros sitios anatómicos dada su complejidad molecular, la cual es similar a todos los aparatos y sistemas del cuerpo.

El estudio desarrollado tuvo como limitante el relativamente pequeño número de pacientes que presentaron el SPP. A pesar de lo anterior, la descripción de los casos muestra una regularidad en la semiología.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación que existe entre la piel y el estado de salud de una persona es compleja y dinámica. Los efectos locales y sistémicos de la variación en el suplemento nutricional, los procesos inflamatorios, el drenaje linfático, la producción de toxinas y el daño mecánico, son capaces de producir un gran número de alteraciones en la piel y sus anexos; cada componente de la piel puede ser afectado por una enfermedad sistémica o por un proceso neoplásico. Las manifestaciones de la relación entre la piel y el cáncer son abundantes.

El síndrome palmoplantar (SPP) se reportó inicialmente en 1974 por Zuehlke (Zuehlke 1974) y se creía que era un efecto secundario asociado con fármacos citostáticos debido a que ocurría al iniciar su administración y se observaba una mejoría rápida al suspender el tratamiento (Degen, et al. 2010). Se han reportado casos de SPP asociado a pacientes con cáncer oculto o enfermedad injerto contra huésped (Troussard, Domp martin and Dechaufour 1993).

Desde la descripción del síndrome se han realizado numerosos estudios intentando describir su fisiopatología, involucrando a la ciclooxygenasa 2, las interleucinas entre ellas la IL1-b, IL-6, IL-8, las metaloproteasas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a). Con base en lo anterior, se han publicado 1 598 ensayos clínicos, reportes de caso y artículos de revisión (<http://apps.webofknowledge.com>, diciembre 2015). Los resultados no han sido contundentes hasta ahora.

## 2. MARCO TEÓRICO

La eritrodisestesia palmoplantar o síndrome palmoplantar (SPP) fue descrita desde 1974 por Zuehlke (Zuehlke 1974); consiste en disestesias y eritema en palmas de las manos y plantas de los pies. En algunos casos puede estar acompañado de vesículas, xerosis, descamación y en casos graves se presentan úlceras en las palmas, plantas y otros puntos de presión, aunque también se han reportado casos de aparición de las lesiones en cara, cuello, axila e ingle (Reyes Herrera, et al. 2012). Algunas de las características sobresalientes del síndrome serán descritas a continuación en este capítulo.

### 2.1. Factores predisponentes

Se ha reportado una relación directamente proporcional entre la aparición del SPP, edad y dosis de fármaco recibido, además de la asociación entre grupos de fármacos. El género femenino y la existencia de insuficiencia vascular también han sido asociados a la SPP. En un estudio realizado en la Universidad de Texas en 2009, donde se incluyó a 330 pacientes en tratamiento con doxorubicina pegilada, el 30.9% desarrolló SPP y se observó una relación significativa entre la aparición de SPP y la disminución de la temperatura en las zonas afectadas, mayor número de ciclos de quimioterapia y la aparición de mucositis, neutropenia o neuropatía periférica, pudiendo ser considerados como posibles factores predictores (Tanyi, Smith and Ramos 2009).

### 2.2. Fármacos asociados al síndrome palmoplantar

El SPP es una reacción tóxica debida al uso de diversos agentes antineoplásicos inicialmente asociada a 5-fluorouracilo y doxorubicina liposomal, aunque el espectro de fármacos con los que se ha reportado su aparición incluye las fluoropirimidinas como la capecitabina, antraciclinas, doxorubicina liposomal pegilada (PEGL-DOX), docetaxel, sorafenib y sunitinib, entre otros (tabla 1). La frecuencia con la cual se presenta el SPP según el tipo de fármaco utilizado es 78% para la doxorubicina liposomal pegilada, 17-71% para capecitabina y 55% para sorafenib (Miller, Gorcey and McLellan 2014).

Tabla 1. Lista de fármacos relacionados al síndrome palmoplantar

<b>Fármacos relacionados con el Síndrome Palmo-Plantar</b>	
1. Axitinib	14. Irinotecan
2. Cabozantinib	15. Daunorrubicina
3. Capecitabina	16. Doxorrubicina liposomal
4. Ciclofosfamida	17. Doxorrubicina
5. Cisplatino	18. Metotrexate
6. Citarabina	19. Mercaptopurina 6
7. Docetaxel	20. Sunitinib
8. Etopósido	21. Sorafenib
9. Epirubicina	22. Pazopanib
10. Floxuridina	23. Paclitaxel
11. Fluorouracilo	24. Vemurafenib
12. Hidroxiurea	25. Vinorelbina
13. Idarrubicina	26. Regorafenib

Fuente: Elaboración propia a partir de (Miller, Gorcey and McLellan 2014)

Una vez administrada la quimioterapia, la aparición del SPP se reporta entre el día dos y 12 e inclusive se ha reportado hasta un año después de iniciado el tratamiento, sin embargo, estudios recientes han demostrado que después de  $1.4 \pm 0.9$  horas de haber iniciado la infusión con doxorrubicina marcada con fluorescencia es posible detectarla en la piel y permanece detectable hasta 5 horas después, aunque disminuye paulatinamente hacia el final de la administración del fármaco (Noriyuki, et al. 2013).

### 2.3. Cuadro clínico y clasificación

Los síntomas iniciales son disestesias de palmas y plantas, agregándose en pocos días eritema, edema y descamación, lo cual puede progresar apareciendo dolor, ampollas, fisuras, úlceras y diversos grados de afectación funcional. La gravedad parece estar directamente relacionada con la dosis utilizada y se relaciona con otros factores como el género, edad y comorbilidad, siendo mayor en mujeres, adultos mayores y con alteraciones vasculares periféricas. Para valorar la gravedad se utilizan la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Instituto Nacional del Cáncer (INC).

Tabla 2. Clasificación de la gravedad del síndrome palmoplantar

GRADO	CLASIFICACIÓN	
	OMS	INC
1	Eritema, edema, descamación y disestesias que no interfieren con las actividades diarias.	Cambios mínimos sin dolor, puede haber eritema y edema leve. Disestesias. No interfiere con actividades diarias.
2	Se agrega dolor y leve interferencia con las actividades diarias.	Cambios en la piel como descamación, ampollas, sangrado, edema, engrosamiento de la piel, con dolor pero que no interfiere con las actividades diarias.
3	Presencia de úlceras, ampollas, sangrado.	Dermatitis ulcerativa o cambios en la piel como descamación y ampollas que causan dolor intenso. Interfiere con la realización de actividades diarias.
4	Descamación o dolor severos con importante interferencia en las actividades.	

Fuente: Degen et al. 2010. OMS: Organización Mundial de la Salud, INC: Instituto Nacional del Cáncer.

*2.4. Escala de calidad de vida*

A pesar de que el SPP no constituye una condición que pone en riesgo la vida del paciente por sí mismo, su influencia en la calidad de vida repercute en una falta de apego al tratamiento o necesidad de modificación en las dosis que recibe. Existen instrumentos que nos permiten evaluar la calidad de vida del paciente con enfermedades dermatológicas, como son el Skindex-16 o el índice de calidad de vida dermatológico, aunque no son específicos para este padecimiento.

En el año 2011 en Francia, Sibaud y colaboradores desarrollaron una herramienta denominada Hand-Foot Syndrome-14 (HSF-14) que mediante preguntas específicas asociadas al SPP con escala tipo Likert permite objetivar la repercusión en las actividades y calidad de vida del paciente, puntuando el grado de afección en forma de porcentaje (Sibaud, et al. 2011). En el anexo A se muestra el cuestionario HSF-14.

### 2.5. *Patogénesis propuesta para el síndrome palmoplantar*

No se conocen con exactitud los mecanismos que generan la aparición del SPP, sin embargo existen varias teorías que intentan explicarlo, tales como lo son el aumento de los niveles de la enzima timidín fosforilasa en los queratinocitos de los sitios afectados, la eliminación de la droga por las glándulas ecrinas y la intervención de factores locales como la vascularización, temperatura y presión de la zona. Recientemente se ha demostrado que algunos fármacos de quimioterapia son eliminados a través del sudor produciendo daño por radicales libres a su paso por la piel (Noriyuki, et al. 2013).

Las dosis repetidas de los fármacos antineoplásicos o las dosis altas conllevan a su acumulación en los queratinocitos, los cuales son particularmente susceptibles debido a la tasa de crecimiento. El sitio anatómico del daño pudiera ser explicado por la mayor densidad de glándulas sudoríparas, ausencia de unidades pilosebáceas, estrato córneo más grueso y la dermis papilar es más amplia en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, tomando también en cuenta que son áreas de mayor trauma y fricción, asociado a una red de capilares que aumentan el flujo sanguíneo. El microtrauma ocasionado a los capilares que se encuentran bajo estrés mecánico, como lo es la fricción, ocasionan fuga del agente quimioterápico al tejido circundante (Noriyuki, et al. 2013).

En el caso de las fluoropirimidinas, en particular la capecitabina, se ha propuesto que el aumento en el daño a la piel durante el tratamiento se debe a que los queratinocitos poseen niveles elevados de timidín fosforilasa, que ocasiona la acumulación de los metabolitos de la capecitabina (González, Mathé and Santos-Muñoz 2008).

Los radicales libres afectan directamente el tejido circundante y de manera simultánea inducen apoptosis de los queratinocitos, los cuales expresan el termorreceptor TRPM2, el cual se cree que es capaz de detectar los radicales libres y estimular la liberación de citocinas como IL-1b, 6, 8 y 10. Los fibroblastos también son capaces de producir IL-1b en respuesta a la estimulación por radicales libres. Las citocinas liberadas causan vasodilatación, eritema, aumento de la permeabilidad vascular y edema.

### *2.6. Cambios histológicos en el síndrome palmoplantar*

Mediante el estudio histológico se puede observar vasodilatación, infiltrado inflamatorio linfocitario de predominio perivascular, espongirosis y exocitosis linfocitaria. En casos avanzados se puede observar degeneración vacuolar basal, presencia de queratinocitos necróticos y grados crecientes de hiperqueratosis compacta. En el grado 1 de la OMS existe dilatación de los capilares y deformidad de los queratinocitos basales. En el grado 2 además existe edema de la dermis papilar, dermatitis de interface y ocasionalmente necrosis de los queratinocitos. El grado 3 se caracteriza por queratinocitos necróticos que confluyen, particularmente en la capa basal, separación de la epidermis, edema y dermatitis de interface. En el grado 4 la necrosis afecta la epidermis por completo. Puede existir hiper o paraqueratosis e infiltrado perivascular linfocítico en la dermis y siringometaplasia escamosa de las glándulas ecrinas.

Los modelos realizados en ratas a las cuales se les administró doxorubicina pegilada, han demostrado histológicamente el adelgazamiento e inclusive ausencia de la capa granulosa, disminución del número de células entre la capa basal y el estrato espinoso, desarreglo de las células y adelgazamiento de la capa epitelial, mientras que los fibroblastos de la dermis aparentemente se encuentran intactos. Con las tinciones específicas se encontró la presencia fibras de colágeno desordenadas y rotas y apoptosis de las células de la epidermis basal.

### *2.7. Alternativas terapéuticas*

Ninguno de los fármacos que se han utilizado para el tratamiento del SPP ha logrado resultados contundentes hasta ahora. Se ha propuesto que el tratamiento sea indicado de acuerdo al grado de gravedad del INC. Para el grado 1 se refiere que se debe de controlar las áreas con hiperqueratosis y mantener la humectación de la piel, para lo cual se han utilizado queratolíticos como la urea al 40% o ácido salicílico, seguido de protección de las áreas involucradas con cojinetes o uso de calzado cómodo. Para el grado 2 también se deberán aplicar las medidas previas y considerar la disminución de la dosis del agente quimioterapéutico. En el grado 3 se recomienda utilizar, además de las medidas generales que aplican para los grados anteriores, esteroides y/o antibióticos tópicos; se ha intentado el uso de piridoxina

50-150 mg/día. También se sugiere suspender el fármaco por siete días y reiniciarlo a una dosis menor cuando las lesiones mejoren a grado 1.

Otra opción terapéutica es el uso de antioxidantes tópicos. En una serie realizada en Berlín, se incluyó a 68 pacientes con datos clínicos compatibles con SPP, la mayoría (67%) con lesiones en un grado 3 de gravedad, se les aplicó un ungüento con antioxidante disponible en el mercado, obteniendo mejora significativa de los síntomas clínicos y del estado de la piel en todos los pacientes, permitiéndoles continuar con su esquema de quimioterapia. La vitamina E en dosis de 300 mg al día y la piridoxina 50-300 mg al día han sido utilizada en personas con SPP que se encuentran recibiendo tratamiento con capecitabina o docetaxel, tanto como esquema de prevención como terapéutico en el caso de la piridoxina.

Debido a que se ha propuesto la como mecanismo subyacente la inflamación por sobreexpresión de COX2 en manos y pies, se han realizado estudios retrospectivos analizando la asociación entre el uso de celecoxib durante la administración de quimioterapia y la frecuencia de la SPP, observando una reducción estadísticamente significativa, sin embargo no se han realizado estudios prospectivos para probar su validez.

Tabla 3. Relación de estudios realizados con los diferentes tratamientos disponibles a la actualidad para el síndrome palmoplantar.

<b>Año, País y Autor</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de cáncer</b>	<b>No.</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>
<b>2010 EEUU Sherry, LW et al.</b>	Urea 12%/ácido láctico 6% tópico versus placebo	Mama Colon Pulmón	137	Prospectivo Análisis de incidencia Randomizado	Incidencia 13.6%; placebo: 10.2% OR 1.37 (0.57- 5.76) P=0.82

<b>Año, País y Autor</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de cáncer</b>	<b>No.</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>
<b>2010 Japón Yoon-Koo K, et al.</b>	Piridoxina 200 mg vía oral versus placebo	GI	389	Doble ciego Randomizado Análisis de factores de riesgo	Incidencia 81.7% en grupo con placebo y del 77.8% con piridoxina; HR 1.27, p=0.205 Segunda randomización y tratamiento con piridoxina del grupo placebo, p=0.94 Factor de riesgo identificado: edad ≥ 56 años, p=0.05
<b>2015 Alemania Hofheinz RD, et al.</b>	Mapisal versus urea tópica	GI Mama	152	Incidencia Randomizado Ensayo clínico etapa III	Mapisal 39.5% incidencia versus urea 22.4% P=0.03 Tiempo de aparición es mayor en urea que mapisal, p=0.03
<b>2012 Reino Unido Carrie PG, et al.</b>	Piridoxina 150 mg versus placebo	CR Mama	106	Randomizado Ensayo clínico	SPP grado 3-4 en 9 casos con piridoxina contra 17 casos con placebo, OR 0.51, p=0.26
<b>2010 Reino Unido Chalernchai, et al.</b>	Piridoxina 200 versus 400 mg	CR Mama	56	Prospectivo Experimental Comparativo	Presentaron SPP grado 3 39% en el grupo de 400 mg y 71% en el grupo de 200 mg, RR=0.26, p=0.031
<b>2015 EEUU Meadows KL, et al.</b>	Sildenafil 1% tópico	NE	10	Piloto	5/9 presentaron dolor en los pies 3/8 presentaron dolor en manos

<b>Año, País y Autor</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de cáncer</b>	<b>No.</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>
<b>2002 Lin E, et al.</b>	Celecoxib	CR	67	Retrospectivo Analítico	Enfermedad estable 62.5 versus 22.8%, p=0.001 Progresión 6 versus 3 meses, p=0.002
<b>2012 Zhang, et al.</b>	Celecoxib	CR	NE	Ensayo clínico Randomizado	Grado 1 p=9.034, HR 0.556, p=0.001 Grado 2 p=0.035, HR 0.414, p=0.005

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios citados. CR: Colorrectal, GI: Gastrointestinal, No.: número de pacientes, NE: No especificado. (Zhang, et al. 2012), (Carrie, et al. 2012) (Yon-Koo, et al. 2010) (Wolf, et al. 2010) (Lin, Morris and Ayers 2002) (Hofheinz, et al. 2015)

### 3. JUSTIFICACIÓN

La investigación respecto a las reacciones dermatológicas asociadas al cáncer y a la quimioterapia es escasa en nuestro país en la actualidad y constituye un terreno fértil para generar información acerca de los procesos que ocurren en otros sitios anatómicos dada su complejidad molecular y similitud con otros aparatos y sistemas del cuerpo. Poder aportar evidencia acerca de los factores de riesgo asociados con la aparición del síndrome en la población de pacientes atendidos en el CHMH que se encuentran recibiendo quimioterapia contribuirá al desarrollo de estrategias para mejorar la calidad de vida de las personas que se encuentran recibiendo quimioterapia y evitar la necesidad de suspender su administración por este efecto secundario. Es necesario establecer un punto de partida local para realizar investigación relacionada con las manifestaciones cutáneas del cáncer dado que es un tema relevante y de escasa aportación a nivel nacional.

#### *3.1. Pregunta de investigación*

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición del síndrome palmoplantar en los pacientes con cáncer de mama y de tubo digestivo?

## 4. OBJETIVO

### 4.1. *Objetivo general*

Identificar los factores de riesgo asociados con el SPP en los pacientes con cáncer de mama y de tubo digestivo.



## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1. *Diseño metodológico*

El presente estudio es del tipo de casos y controles. Se realizó con un diseño retrospectivo, observacional, descriptivo, comparativo y analítico.

### 5.2. *Población bajo estudio*

#### 5.2.1. *Características generales*

Todas las personas mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama y de tubo digestivo que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo hasta el 1 de julio de 2015.

#### 5.2.2. *Ubicación espacio temporal*

El servicio de Oncología otorgó atención a 192 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según el registro hasta el mes de julio de 2015. Se recibieron pacientes procedentes de los once municipios del estado de Aguascalientes y también de algunas poblaciones cercanas a nuestro estado pertenecientes a Jalisco y Zacatecas, como Loreto, Nochistlán, Encarnación de Díaz, entre otros.

#### 5.2.3. *Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.*

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes mayores de 18 años de edad con cáncer de mama y de tubo digestivo que recibieron atención en el servicio de Oncología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con registro activo hasta el 1 de julio de 2015.

Criterios de eliminación:

- Aquellos que fallecieron antes del 1 de julio de 2015
- Aquellos con datos incompletos en el expediente clínico o que se tratase de un error de registro, por ejemplo con diagnóstico incorrecto.

### 5.3 *Métodos de muestreo*

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

#### 5.4. Diseño estadístico

##### 5.4.1. Variables y escalas de medición

###### A. Variables independientes:

1. Edad. Cuantitativa discreta. Definida como el tiempo transcurrido de vida de una persona expresado en años.
2. Género. Cualitativa dicotómica: hombre o mujer.
3. Procedencia. Cualitativa nominal. Se refiere al sitio de residencia habitual de la persona.
4. Tipo de neoplasia. Cualitativa nominal. Se refiere al tipo histológico de cáncer que tenga diagnosticada la persona. En el caso del cáncer de mama se hace además la definición de la biología molecular y para todos la etapificación TNM.
5. Comorbilidad. Cualitativa nominal. Se refiere a cualquier otra enfermedad que esté presente en la persona durante el tiempo del estudio.
6. Tabaquismo. Cualitativa dicotómica. Se refiere a la presencia o ausencia de consumo de tabaco.
7. Insuficiencia venosa crónica. Cualitativa dicotómica. Se refiere a la presencia o no de insuficiencia venosa crónica.
8. Tipo de tratamiento actual. Cualitativa nominal. Se refiere al tipo de tratamiento antineoplásico que se está administrando, clasificándolo en neoadyuvante, adyuvante, paliativo o vigilancia.
9. Esquemas previos de quimioterapia. Cuantitativa discreta. Se refiere al número de esquemas previos sin contar el esquema actual de tratamiento antineoplásico.
10. Radioterapia. Cualitativa dicotómica. Se refiere a si recibió o no radioterapia como parte del tratamiento oncológico.
11. Fármaco de quimioterapia. Cualitativa nominal. Se refiere al nombre del fármaco que haya sido utilizado (p.e. docetaxel, capecitabina, etc.), no al grupo al que pertenezca.

12. Cualquier efecto adverso de quimioterapia. Variable independiente, cualitativa dicotómica. Se refiere a la presencia o no de efectos secundarios asociados a la quimioterapia.

B. Variable dependiente:

13. Síndrome palmoplantar. Cualitativa dicotómica. Se refiere a la presencia o ausencia del SPP independientemente de su gravedad.

#### *5.4.2. Proceso de captación de la información*

A través del servicio de archivo clínico se obtuvo la relación de pacientes con diagnósticos de tubo digestivo incluyendo cáncer gástrico, de esófago, páncreas, vías biliares y colorrectal. A través del servicio de trabajo social de Oncología se tuvo acceso a la relación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con tratamiento activo hasta el 1 de julio de 2015. Se obtuvo la información acerca de las variables estudiadas mediante la consulta de expedientes. Se trabajó en conjunto con el personal médico del servicio de Oncología para identificar a los pacientes con síndrome palmoplantar.

#### *5.4.3. Análisis e interpretación de la información*

Los datos de todas las variables que se obtuvieron fueron capturadas en una hoja electrónica de Microsoft Excel 2011<sup>®</sup> para facilitar su análisis y posteriormente se analizó con el software *Statgraphics versión 23*, efectuándose un análisis descriptivo de cada una de las variables.

#### *5.4.4. Pruebas estadísticas*

Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

La fuerza de asociación de las variables con la presencia del SPP se estableció mediante la prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ), considerando un nivel de probabilidad  $P < 0.05$ . Para analizar los factores de riesgo se utilizó análisis de razón de riesgos (riesgo relativo, RR y razón de momios, OR).

5.5. Logística y recursos del proyecto

5.5.1. Programación de actividades

Las de actividades que se realizaron durante el presente trabajo de investigación se ilustran en la tabla que se muestra a continuación.

Tabla 4. Cronograma de las actividades realizadas en este trabajo de investigación.

MES	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene '16
AÑO	2014				2015												
Elaboración de protocolo																	
Autorización por parte del comité																	
Recolección de la información																	
Procesamiento de información																	
Análisis e interpretación de resultados																	

Fuente: elaboración propia.

5.5.2. Fuentes de recursos para el desarrollo del proyecto

Los recursos para la captación de la información y su análisis fueron proporcionados por la investigadora principal.

## 6. RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de las variables propuestas para 197 pacientes con diagnósticos de cáncer de mama y 74 pacientes con cáncer de tubo digestivo, excluyendo a 9 pacientes del grupo de cáncer de mama por defunción (n=7) o no contar con datos clínicos suficientes en su expediente clínico (n=2) y se excluyeron a 70 pacientes del grupo de cáncer de tubo digestivo por defunción o por tener datos incompletos en su expediente clínico por tratarse de atención de carácter privado. Se obtuvo una muestra final de 192 pacientes, el 97.9% correspondió a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (n=188) y el 2.1% a pacientes con cáncer de tubo digestivo (n=4). Nueve pacientes desarrollaron SPP (4.7%).

De los pacientes incluidos, solamente uno fue hombre (0.5%). El 73% provienen de la ciudad de Aguascalientes, Ags., 19% pertenecen a otros municipios del estado de Aguascalientes y 8% acuden desde estados colindantes: 5% de Jalisco y 3% de Zacatecas (figura 1).

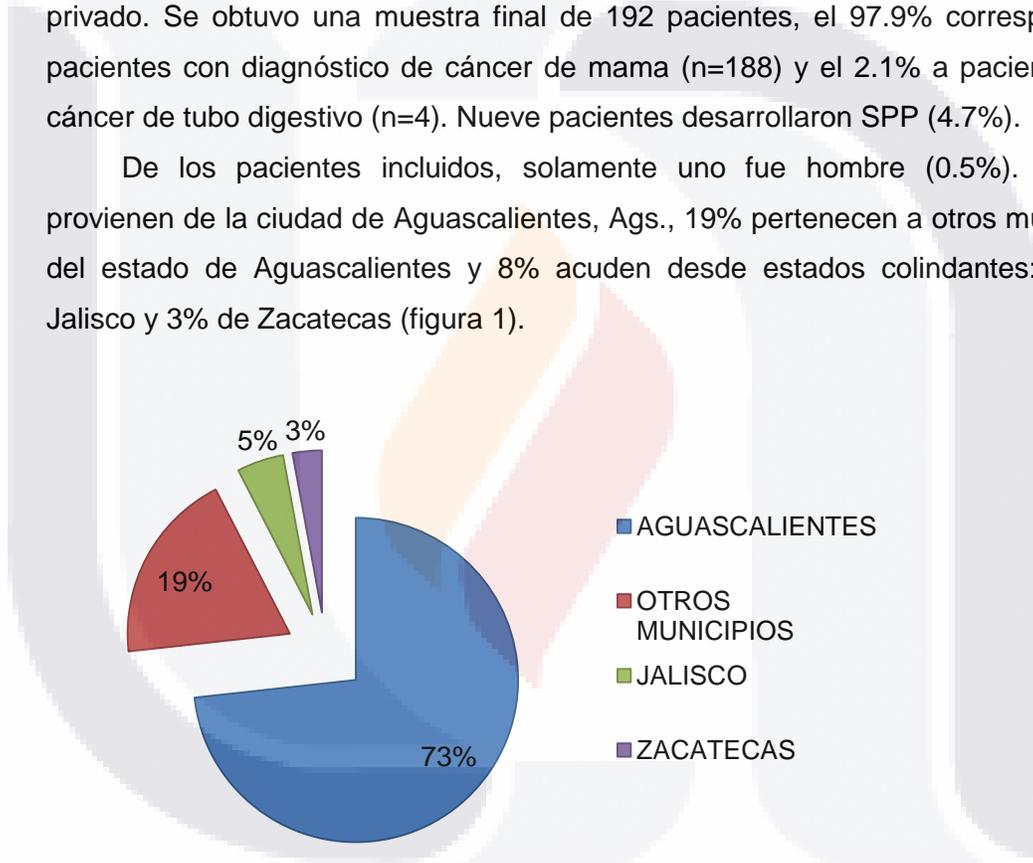


Figura 1. Distribución de los pacientes según su lugar de residencia habitual. Fuente: elaboración propia.

La edad promedio fue de 54.06 años con rango entre los 28 y 91 años, por lo que al análisis por media recortada 5% el promedio fue de 53.5 años esto debido a que dos pacientes tenían 90 y 91 años lo cual desviaba el promedio reportado. La moda para la edad fue de 45 años (figura 2).

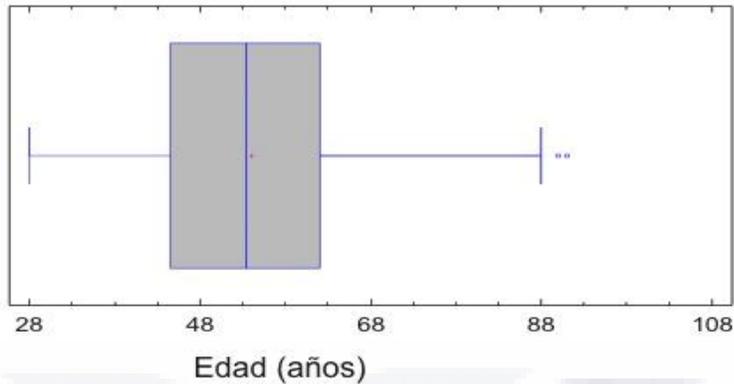


Figura 2. Diagrama de caja y brazos que representa la edad de los pacientes. Nótese como existen dos valores que se alejan del resto, correspondiendo a dos pacientes que tenían 90 y 91 años de edad. Fuente: elaboración propia.

En lo que concierne al índice de masa corporal se encontró que solamente un paciente presentó peso bajo (0.52%), 55 tuvieron un peso normal (28.65%), 73 con sobrepeso (38.02%), 42 con obesidad grado 1 (21.88%), 16 con obesidad grado 2 (8.33%) y 5 con obesidad grado 3 (2.6%) (figura 3).

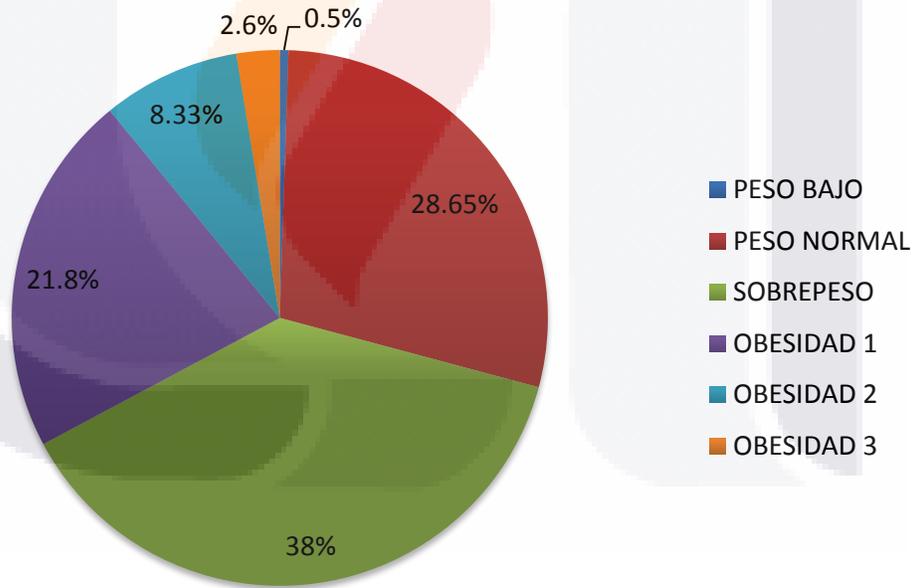


Figura 3. Distribución de los pacientes de acuerdo su IMC. Fuente: elaboración propia.

Respecto a la comorbilidad se encontró que casi la mitad de los pacientes (47.92%) tienen por lo menos una enfermedad más además de su padecimiento oncológico y la más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica que estuvo presente en el 28.13% de los pacientes, seguida del tabaquismo con un 24.48% y después por la Diabetes mellitus tipo 2 con un 15.1% como se describe en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia de la presencia de comorbilidad.

<b>Comorbilidad</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
Tabaquismo	47	24.48
Cualquier comorbilidad	92	47.92
Diabetes mellitus tipo 2	29	15.10
Hipertensión arterial sistémica	54	28.13
Dislipidemia	18	9.38
Insuficiencia venosa crónica	11	5.73
Otra	24	12.50

Fuente: elaboración propia.

Respecto a la etapa TNM se observó que el más frecuente es la etapa IIA y IIB con 17.19% cada una, correspondiendo entre ambas al 34.38%; la siguiente más frecuente fue la etapa IIIA y IIIB con 16.15% cada una, correspondiendo al 32.3% del total de los pacientes. Se describe en la siguiente tabla las frecuencias observadas para cada etapa TNM.

Tabla 6. Distribución de los pacientes según la etapa TNM.

<b>Etapa</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
I	10	5.21
IA	6	3.13
IB	2	1.04
IIA	33	17.19
IIB	33	17.19
III	1	0.52
IIIA	31	16.15
IIIB	31	16.15
IIIC	7	3.65
IV	30	15.63
No clasificable	8	4.16
<b>Total</b>	<b>192</b>	<b>100</b>

Fuente: elaboración propia.

Respecto al tipo de tratamiento se encontró que el 31.77% de las pacientes se encontraban en vigilancia y 38.02% con tratamiento adyuvante (tabla 7).

Tabla 7. Distribución de frecuencias de los tipos de tratamiento recibido por los pacientes.

Tipo de tratamiento	Frecuencia absoluta	Porcentaje
No se especifica	15	7.81
Neoadyuvante	4	2.08
Adyuvante	73	38.02
Paliativo	39	20.31
Vigilancia	61	31.77
<b>Total</b>	<b>192</b>	<b>100</b>

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la clasificación molecular del cáncer de mama se observó que el más frecuente fue el luminal A el cual estuvo presente en más de la mitad de las pacientes (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de las pacientes con cáncer de mama de acuerdo a la clasificación molecular.

Clasificación molecular	Frecuencia absoluta	Porcentaje
No se especifica	11	5.8
Luminal A	97	51.5
Luminal B	36	19.5
Basal	22	11.6
Her 2 puro	22	11.6
<b>Total</b>	<b>188</b>	<b>100</b>

N: frecuencia absoluta, %: porcentaje. Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la clasificación de desempeño en actividades según la ECOG, se observó que el 75% puntuaba en 0 mientras que el 25% restante se distribuyó en las 4 categorías restantes según se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Distribución de los pacientes de acuerdo a su clasificación de ECOG.

<b>ECOG</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
0	144	75
1	40	20.8
2	5	2.6
3	2	1.04
4	1	0.52
<b>Total</b>	<b>192</b>	<b>100</b>

Fuente: elaboración propia.

Se reportaron efectos secundarios de cualquier tipo en 15 pacientes lo que corresponde a un 7.86%, siendo más frecuente la de tipo dermatológico (n=9, 4.7%), seguida por la fatiga (n=5, 2.6%) y se observó que se presenta más de un efecto secundario por paciente. La relación de los efectos secundarios observados se detalla en la tabla 10.

Tabla 10. Relación de los efectos secundarios presentados posterior a la quimioterapia.

<b>Efecto secundario</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Porcentaje</b>
Cualquiera	15	7.86
Hematológico	1	0.52
Dermatológico	9	4.70
Neuropatía	4	2.08
Náuseas y vómito o gastrointestinal	4	2.08
Fatiga	5	2.60

Fuente: elaboración propia.

Se realizó un análisis de correlación mediante la prueba de chi cuadrada con corrección de Yates en los casos meritorios y un análisis de riesgo con las diferentes variables medidas durante el estudio. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la aparición del síndrome palmoplantar y la insuficiencia venosa crónica (p=0.000, OR 20.1), la presencia de cualquier otro efecto secundario (p=0.000, RR 1.4661), la presencia de receptores hormonales positivos (p=0.012, RR 0.125) y el tratamiento con capecitabina (p=0.000) independientemente de si se asociaba o no a otro fármaco de quimioterapia (tabla 11).

Tabla 11. Factores de riesgo para el desarrollo del síndrome palmoplantar.

Condición	SPP		X <sup>2</sup>	P	OR	IC 95%
	Ausente n (%)	Presente n (%)				
Edad (años)						
< 65	7 (63.6)	4 (36.4)				
> 65	176(97.2)	5(2.8)	0.027	0.870	1.891	(0.229 - 15.624)
IMC (Sobrepeso u obesidad)						
Sí	129(94.6)	7(5.1)				
No	54(96.4)	2(3.6)	0.220	0.639	0.683	(0.137 - 3.391)
Tabaquismo						
Sí	46(97.9)	1(2.1)				
No	137(94.5)	8(5.5)	0.312	0.577	2.686	(0.327 - 22.057)
Cualquier comorbilidad						
Sí	87(96.6)	5(5.4)				
No	96(96)	4(96)	0.084	0.772	0.650	(0.169 - 2.497)
Diabetes tipo 2						
Sí	28 (96.6)	1(3.4)				
No	155 (95.1)	8(4.9)	0.000	1.000	1.445	(0.174 - 12.009)
Hipertensión arterial sistémica						
Sí	52(27)	2(1)				
No	131(68.2)	7(3.6)	0.001	0.981	1.389	(0.279 - 6.909)
Dislipidemia						
Sí	16(96.3)	2(3.7)				
No	167(96)	7(4)	0.591	0.442	0.335	(0.064 - 1.750)
Insuficiencia venosa crónica						
Sí	7 (63.6)	4 (36.4)				
No	176(97.2)	5(2.8)	19.240	0.000	20.114	(4.442 - 91.631)
ECOG						
0-1	171 (95.5)	8(4.5)				
2 o más	12(92.3)	1(7.7)	0.000	1.000	1.781	(0.966 - 1.823)
Etapa TNM						
IA	16 (100)	0 (0)				
IB	2 (100)	0 (0)				
IIA	33 (100)	0 (0)				
IIB	31(63.6)	2(36.4)				
IIIA	32(100)	0(0)				
IIIB	30(63.6)	1(36.4)				
IIIC	7 (63.6)	0(36.4)				
IV	24 (97.2)	6 (2.8)				
NC	10(100)	0(0)	20.394	0.026		

<b>Condición</b>	<b>SPP</b>		<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>Ausente n (%)</b>	<b>Presente n (%)</b>				
Clasificación molecular del cáncer de mama						
Luminal A	97 (100)	0 (0)				
Luminal B	34 (94.5)	2 (5.5)				
Basal-like	19 (86.4)	3 (13.6)				
Her2	19 (86.4)	3 (13.6)				
NC	11 (100)	0 (0)	14.430	0.006		
Receptores hormonales positivos						
Sí	131 (98.5)	2 (1.5)				
No	52 (88.1)	7 (11.9)	6.297	0.012	0.125	(1.566 - 41.083)
Receptores Her2/neu						
Sí	55 (91.7)	5 (8.3)				
No	128 (96.9)	4 (3.1)	3.696	0.055	3.845	(0.888 - 16.667)
Tipo de tratamiento						
NA	4 (100)	0 (0)				
AD	73 (100)	0 (0)				
Paliativo	30 (76.9)	9 (23.1)				
Vigilancia	61 (100)	0 (0)				
NE	15 (100)	0 (0)	31.762	0.000		
Radioterapia						
Sí	135(96.4)	5(3.6)				
No	48(91.7)	4(8.3)	0.666	0.414	0.444	(0.1146 - 1.723)
Cantidad de fármacos de quimioterapia						
1	26(86.7)	4(13.3)				
2 o más	116(95.7)	5(4.3)	2.175	0.140	1.106	(0.957 - 1.279)
Capecitabina						
Sí	17 (65.4)	9 (34.6)				
No	166 (100)	0 (0)	40.35	0.000		

NC: no clasificable; NA: neoadyuvante; AD: adyuvante; Fuente: elaboración propia.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se observó que la mayoría de las pacientes estaban recibiendo tratamiento adyuvante (38%), paliativo (20.3%) o se encontraban en vigilancia (31.77%) y solamente 4 se encontraban en neoadyuvancia lo cual nos pudiese explicar la frecuencia reportada relativamente baja de la presencia de efectos secundarios (7.86%).

En contraste con los factores de riesgo reportados en la literatura en donde se mencionan la edad mayor a 65 años, ser mujer, la asociación de fármacos y la insuficiencia venosa crónica en esta investigación encontramos que la edad no influye de manera estadísticamente significativa en el desarrollo del SPP ( $p=0.87$ ), mientras que la insuficiencia venosa crónica repercute de manera estadísticamente significativa en la presentación del síndrome ( $p=0.000$ ). Se ha postulado que esta relación se deba a que al disminuir el drenaje venoso de las extremidades el fármaco permanece más tiempo en el tejido y alcanza una concentración mayor en dicha zona (Noriyuki, et al. 2013). Sin embargo eso no explicaría por completo el hecho de la aparición del síndrome en otras áreas como lo son manos y axilas; no existen estudios acerca de la relación directa entre estas dos patologías, la información disponible es obtenida de series de casos y ensayos clínicos terapéuticos. Se analizaron también la relación entre los factores de riesgo cardiovascular mayores: tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, ya que participan en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica y en la patogénesis de la insuficiencia arterial, que es una enfermedad multisistémica. No hubo relación estadísticamente significativa entre la aparición del síndrome y cualquiera de estos padecimientos aunque hay que tomar en cuenta que el método con mayor sensibilidad y especificidad al cual más fácilmente se tiene acceso es la medición del índice tobillo-brazo.

Es de interés la relación estadísticamente significativa que se observó entre la presencia de los receptores estrogénicos y de progesterona con aparición del síndrome ( $p=0.012$ ) los cuales parecen actuar como un factor protector. Posiblemente esta asociación se deba a que los fenotipos con receptores hormonales positivos, luminal A y luminal B, presentan una mejor respuesta al tratamiento oncológico, mientras que aquellos con receptores negativos, basal y

HER2/neu puro, presentan un comportamiento más agresivo manifestado por menor supervivencia a cinco años y menor período libre enfermedad (Dawood, et al. 2011), lo cual repercute en la cantidad de esquemas de quimioterapia y por lo tanto mayor probabilidad de presentar SPP. También se observó una diferencia entre las etapas clínicas por clasificación TNM, siendo más frecuente a partir del estadio IIB, es decir enfermedad localmente avanzada, aunque al comparar los pacientes con etapas I a IIA y IIB a IV no hay diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.128$ ).

En cuanto al tratamiento con quimioterapia se observó que la capecitabina representa un factor de riesgo importante respecto al resto de los fármacos de quimioterapia, independientemente de si se administraba como monoterapia o en combinación con otros fármacos. La capecitabina es uno de los fármacos que más se han investigado entorno a la aparición del SPP cuya prevalencia puede ser de hasta el 71%. Se ha propuesto que esto sea debido a mayor cantidad de la enzima timidín fosforilasa en las palmas y plantas de las manos de los pacientes afectados, esta enzima es responsable de la conversión de la capecitabina a 5-fluorouracilo (Miller, Gorcey and McLellan 2014). La presencia de cualquier efecto secundario se relacionó de manera estadísticamente significativa con la presencia de SPP ( $P=0.000$ , RR 1.4661) tal como se ha reportado previamente en la literatura. Adicionalmente a las pacientes que presentaron el síndrome se les otorgó tratamiento con betametasona y urea tópicas durante un mes y se observó que hubo atenuación del cuadro clínico y mejoró la calidad de vida en los pacientes con SPP tratados con capecitabina.

## 8. CONCLUSIONES

La investigación acerca de las manifestaciones cutáneas asociadas al cáncer es un área en desarrollo. El síndrome palmoplantar es uno de los muchos efectos secundarios que merman la calidad de vida del paciente en tratamiento contra el cáncer de mama y de tubo digestivo. Mediante el reconocimiento de los factores de riesgo se contribuye a la permanencia y éxito del tratamiento oncológico. En este estudio de investigación se observó que los receptores hormonales son elementos que disminuyen la frecuencia de presentación del SPP, mientras que la presencia de insuficiencia venosa crónica, el tratamiento con capecitabina y la presencia de cualquier otro efecto secundario a la quimioterapia aumenta la probabilidad de padecer SPP. Es necesario realizar más investigación entorno al SPP, idealmente en poblaciones más grandes, prospectivo y durante un tiempo mayor de seguimiento bajo tratamiento para establecer estrategias de prevención y terapéuticas.

## GLOSARIO

**Antineoplásico.** Sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semisintético.

**Antioxidante.** Es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas.

**Cáncer.** Es el nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo.

**Ciclooxigenasa.** La ciclooxigenasa o prostaglandina-endoperóxido sintasa, es una enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

**Citostático.** Serie de sustancias de distinta naturaleza química, utilizados preferentemente, pero no exclusivamente, en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas. Tienen la particularidad de detener el ciclo celular.

**Comorbilidad.** La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.

**Disestesias.** Es una sensación anormal desagradable, independientemente de que sea espontánea o provocada.

**Edema.** Es la acumulación de líquido en el espacio tejido intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.

**Eritema.** Cambio en la coloración de la piel que adquiere un tono rojizo.

**Espongiosis.** Edema intercelular de la capa de Malpighi de la piel.

**Fibroblasto.** Es un tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente tal, ya que nace y muere ahí. Su función es sintetizar fibras y mantener la matriz extracelular del tejido de muchos animales.

**Fisura.** Lesión dermatológica secundaria en la cual hay ruptura de la continuidad de la piel.

**Glándula ecrina.** Glándula que se localiza en la dermis cuya función general es evacuar el sudor al exterior del cuerpo para eliminar sustancias de la sangre y

regular la temperatura interna, también desempeñan funciones importantes en el metabolismo hidroclorado.

**Hiperqueratosis.** Aumento congénito o adquirido de la capa córnea de la epidermis que ocasiona un engrosamiento de la piel.

**Interleucina.** proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia) que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algunos casos también pueden intervenir células endoteliales o del estroma del timo o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras.

**Mucositis.** Es una inflamación dolorosa de las membranas productoras del revestimiento del tracto gastrointestinal. Normalmente se trata de un efecto adverso de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia del cáncer.

**Quimioterapia.** Técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para el tratamiento de una enfermedad. Actualmente es uno de los métodos terapéuticos más empleados en el tratamiento del cáncer, usando para ello una amplia variedad de fármacos antineoplásicos.

**Úlcera.** Lesión dermatológica secundaria en la cual existe pérdida de sustancia que llega hasta la dermis.

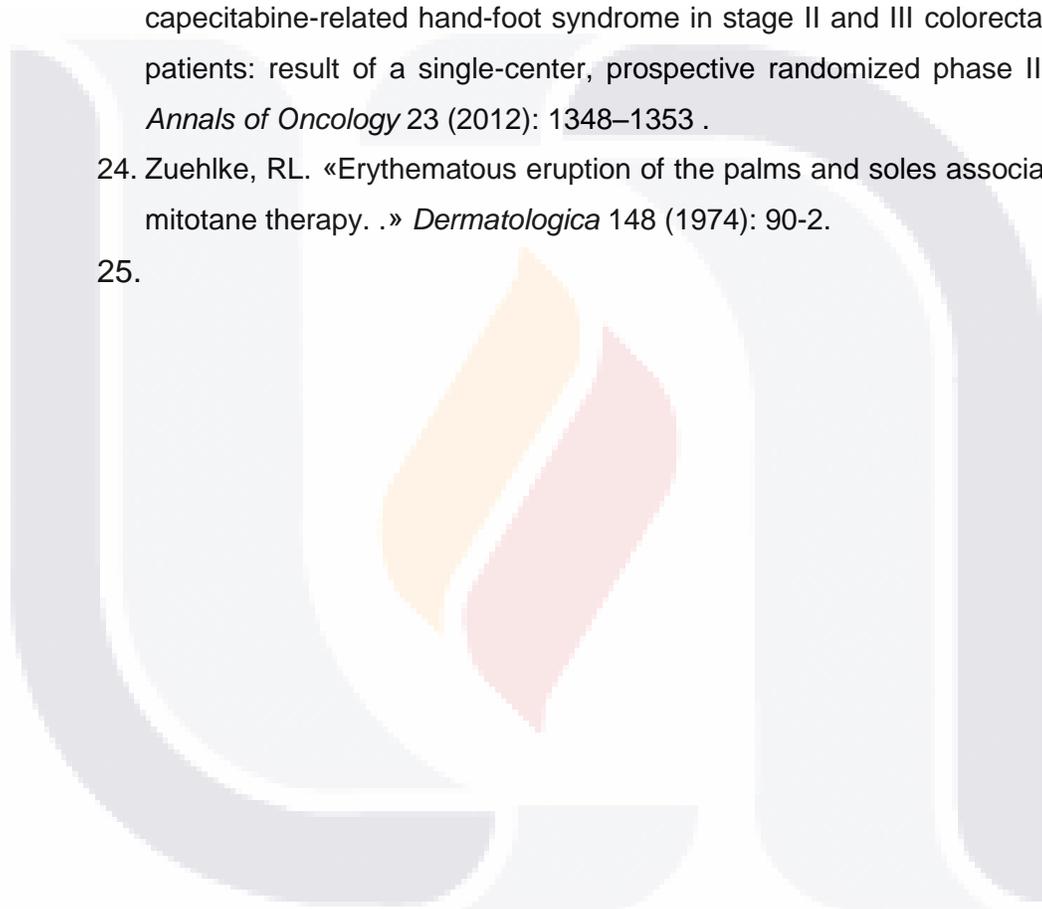
## BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Research UK. *Worldwide cancer statistics*. Noviembre de 2015. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer#heading-Zero>.
2. Carrie, PG, R Bulusu, CB Wilson, G Armstrong, and S Bond. «A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications .» *British Journal of Cancer* 107 (2012): 585-587.
3. Lin, E, JS Morris, and GD Ayers. «Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity.» *Oncology* 16, no. 12 (2002): 31-37.
4. APA, American Psychological Association. *Publication Manual of the American Psychological Association, Sixth Edition*. Washington DC: American Psychological Association, 2010.
5. Barquera, S, I Campos Nonato, L Hernández Barrera, and JR Dommarco. «Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.» *Salud Pública de México* 55, no. 2 (2013): 151-160.
6. Beleta, J., and F.J. Gella. «Método recomendado para la determinación en rutina de la concentración catalítica de la gamma glutamiltransferasa en suero sanguíneo humano.» *Química Clínica* 9, no. 3 (1990): 58–61.
7. Dawood, S, R Hu, MD Homes, LC Collins, and SJ Schnitt. «Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study .» *Breast Cancer Res Treat* 126, no. 1 (2011): 185-192.
8. Degen, A, et al. «The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management .» *Journal of the German Society of Dermatology* 8 (2010): 652-661.
9. González, VM, A Mathé, and A Santos-Muñoz. «Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas:inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo.» *Dermatología Argentina* 14, no. 4 (2008): 276-280.
10. Hofheinz, RD, D Gencer, H Schulz, M Stahl, S Hegewisch-Becker, and LM Loeffler. «Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-

- Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group.» *J Clin Oncol* 33, no. 22 (2015): 2444-2449.
11. Miller, KK, L Gorcey, and BN McLellan. «Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis and management.» *J Am Acad Dermatol* 71, no. 4 (Octubre 2014): 787-794.
  12. Noriyuki, Y, N Teruaki, CR Ariella, S Hiroyuki, K Yoshiki, and Y Ryosuke. «Pathogenesis of Hand-Foot Syndrome induced by PEG-modified liposomal Doxorubicin .» *Human Cell* 26 (2013): 8-18.
  13. Organización Mundial de la Salud. *The 10 leading causes of death by country income group (2012)*. Mayo de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>.
  14. Reyes Herrera, A, G Lárraga Piñonez, JP Castanedo Cázares, and B Torres Álvarez. «Eritrodisestesia palmoplantar por capecitabina, en una mujer con cáncer de mama .» *Dermatol Rev Mex* 56, no. 1 (2012): 71-73.
  15. Scott, P.M. "Natural toxins." *Official Methods of Analysis of the Association of Analytical Chemistry* 49, no. 1 (1995): 1–30.
  16. Sibaud, V, F Dalenc, C Chevreau, and H Roché. «HFS-14, a Specific Quality of Life Scale Developed for Patients Suffering from Hand–Foot Syndrome .» *The Oncologist* 16 (2011): 1469-1478.
  17. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. «Panorama epidemiológica del cáncer.» *Boletín Epidemiológico*. 32, no. 5 (Febrero 2015): 1-6.
  18. Tanyi, JL, JA Smith, and L Ramos. «Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer.» *Gynecol Oncol* 114, no. 2 (Agosto 2009): 219-24.
  19. Troussard, X, A Domp Martin, and T Dechaufour. «Acral erythema and acute GVHD .» *Bone Marrow Transplant* 11 (1993): 501.
  20. Wagstaff, AJ, T Ibbotson, and KL Goa. «Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer.» *Drugs* 63 (2003): 217-236.
  21. Wolf, SL, R Qin, SP Menon, KM Rowland, and S Thomas. «Placebo-Controlled Trial to Determine the Effectiveness of a Urea/Lactic Acid–Based Topical Keratolytic Agent for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot

Syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5 .» *Journal of Clinical Oncology* 28, no. 35 (2010): 5182-5187.

22. Yon-Koo, K, SL Sung, HY Dok, YL So, and YC Young. «Pyridoxine Is Not Effective to Prevent Hand-Foot Syndrome Associated With Capecitabine Therapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study .» 28, no. 24 (2010): 3824-3829.
23. Zhang, RX, XJ Wu, DS Wan, and ZH Lu. «Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial .» *Annals of Oncology* 23 (2012): 1348–1353 .
24. Zuehlke, RL. «Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. .» *Dermatologica* 148 (1974): 90-2.
- 25.



**ANEXOS**

Anexo A. Encuesta para evaluación de calidad de vida Hand-Foot Syndrome-14 (HFS-14).....39



Anexo A. Encuesta para evaluación de calidad de vida Hand-Foot Syndrome-14 (HFS-14).

1. Especifique el área de su cuerpo afectada por el síndrome palmo-plantar
  - Manos
  - Pies
  - Ambos
2. Usted diría que el dolor provocado por su síndrome palmo-plantar tiende a ser:
  - Muy doloroso
  - Dolor moderado
  - Sin dolor

Por favor responda a los siguientes enunciados de la manera más espontánea posible. No hay respuesta correcta o incorrecta, solamente corresponde a lo que usted experimenta diariamente.

1. Me es difícil girar una llave en la puerta debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
2. Me es difícil preparar mis alimentos debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
3. Me es difícil llevar a cabo mis actividades diarias debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
4. Me es difícil manejar debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
  - No es relevante para mí
5. Me es difícil ponerme mis calcetines o medias debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
6. Me es difícil ponerme mis zapatos debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
7. Me lleva más tiempo de lo usual vestirme debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre

- A veces
- Nunca
- 8. Tengo dificultad al bañarme, maquillarme o afeitarme debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar.
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 9. Me es difícil mantenerme en pie debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar:
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 10. Me es difícil caminar, aún en distancias cortas, debido a las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar:
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 11. Prefiero estar sentada o acostada por las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar:
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 12. Me cuesta trabajo conciliar el sueño por las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar:
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 13. Me cuesta trabajo desempeñar mis tareas/mi trabajo por las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar:
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 14. Mis relaciones personales se han visto afectadas por las molestias que me provoca el síndrome palmo plantar
  - Siempre
  - A veces
  - Nunca
- 15. Indique la intensidad de su dolor, señalando con una línea vertical en la escala siguiente:

Sin dolor  Dolor máximo