



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**
Unidad Xochimilco



CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INCIDENCIA DE LA ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR (SÍNDROME MANO-PIE) COMO UNA DE LAS PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER EN TERAPIA CON CAPECITABINA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCan)

PROYECTO GENÉRICO: Proyecto externo

REALIZADO EN: Instituto Nacional de Cancerología, Centro institucional de Farmacovigilancia

ALUMNA:

Daniela Ortega Contreras

MATRÍCULA:

2142031867

ASESOR INTERNO:

Dr. Faustino Vega Abraham

ASESOR EXTERNO:

Dra. Mireya López Gamboa

FECHA DE INICIO: 22/May/2023

FECHA TENTATIVA DE TÉRMINO: 30/Nov/2023

Vo. Bo. de los Asesores

Mireya López Gamboa

Mireya López Gamboa

Faustino Vega Abraham

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. Cáncer.....	7
2.1.1. Epidemiología.....	8
2.2. Tratamientos farmacológicos para el cáncer	10
2.3. Capecitabina.....	12
2.3.1. Mecanismo de acción.....	12
2.3.2. Farmacocinética	12
2.3.3. Posología y formas de administración	13
2.3.4. Reacciones adversas.....	13
2.4. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.....	13
2.4.1. Mecanismo de acción.....	14
2.4.2. Clasificación del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	14
2.4.3. Manejo del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.....	14
2.5. Farmacovigilancia.....	15
2.6. Algoritmo de Naranjo.....	18
3. OBJETIVOS.....	20
3.1. Objetivo general.....	20
3.2. Objetivos específicos.....	20
4. MÉTODOS.....	21
4.1. Proceso de recolección y análisis de casos SRAM.....	21
4.2. Registro de casos en PProviigi y Vigiflow	21
5. RESULTADOS	22
5.1. Servicios médicos del INCan que reportaron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar 23	
5.2. Características generales de los pacientes con síndrome de eritrodisestesia palmoplantar 24	
5.2.1. Género.....	24
5.2.2. Rango de edades	25
5.2.3. Diagnóstico oncológico	25
5.3. Gravedad y severidad de la manifestación clínica	26
5.3.1. Gravedad	26
5.3.2. Severidad de la manifestación clínica	26

5.4. Causalidad	27
6. DISCUSIÓN.....	28
7. CONCLUSIÓN.....	31
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

RESUMEN: La capecitabina es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de mama, colorrectal y gástrico. Este fármaco es relativamente seguro y generalmente bien tolerado pero puede causar reacciones adversas medicamentosas (RAMs) con su administración, siendo el síndrome mano-pie una de las más comunes y limitantes en la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es fundamental realizar un estudio para determinar con precisión la frecuencia de esta reacción adversa en nuestra población. El presente proyecto tiene como objetivo principal determinar la incidencia del síndrome mano-pie como una de las principales reacciones adversas en pacientes con cáncer en terapia con capecitabina en el INCan. Para ello, se llevó a cabo la recopilación y análisis de casos reportados con Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAMs) a capecitabina, así como la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan, así como el registro de casos en Pprovi y VigiFlow. Durante 6 meses, se recopilaron 173 casos de RAMs en el INCan, de los cuales 68 se asociaron con capecitabina. La reacción adversa más común fue el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (45.59%), seguido de náuseas (30.88%), neuropatía periférica y fatiga (19.12% cada una). Los servicios con más casos fueron optimizar Tumores Mamaros (61%), Dermatología (19%) y Gastroenterología (9%). La mayoría de los pacientes eran mujeres (83.87%) con un promedio de edad de 63 años, principalmente con cáncer de mama. Los casos fueron mayoritariamente no graves, mostrando una fuerte relación entre capecitabina y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, destacando la necesidad de una monitorización continua de las RAMs. La identificación de la causalidad y la frecuencia del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en pacientes tratados con Capecitabina es crucial para mejorar la gestión de la seguridad de los medicamentos y las terapias farmacológicas así como la seguridad de los pacientes.

Palabras clave: Capecitabina, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, cáncer, farmacovigilancia, INCan.

1. INTRODUCCIÓN

La eritrodisestesia palmoplantar, también conocida como síndrome mano-pie, es una reacción adversa relacionada con ciertos agentes quimioterápicos. Fue descrita por primera vez en 1984 por Lokich y Moore, quienes observaron cambios específicos en la piel de pacientes tratados con infusión continua de 5-fluorouracilo y doxorubicina (Reyes et al., 2012).

El síndrome mano-pie, también conocido como eritrodisestesia palmo-plantar, se caracteriza por la inflamación dolorosa de las palmas de las manos y las plantas de los pies, acompañada de enrojecimiento, descamación y sensación de ardor. Esta reacción adversa puede afectar significativamente la capacidad funcional de los pacientes, limitando sus actividades diarias y comprometiendo la continuidad del tratamiento.

El síndrome mano-pie es dosis-dependiente, lo que significa que reducir la dosis o suspender el tratamiento lleva a la mejoría y desaparición de los síntomas en pocos días, sin consecuencias a largo plazo, excepto en algunos casos graves en los que pueden quedar cicatrices. Se presenta con mayor frecuencia y severidad en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. Los agentes quimioterápicos más asociados con esta reacción son la capecitabina, doxorubicina, 5-fluorouracilo (5-FU) y docetaxel (Squeff et al., 2016).

La capecitabina es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de mama, colorrectal y gástrico. Sin embargo, su eficacia está asociada con la aparición de diversas reacciones adversas, siendo el síndrome mano-pie una de las más comunes y limitantes en la calidad de vida de los pacientes.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se ha observado un aumento en la incidencia del síndrome mano-pie en pacientes que reciben terapia con capecitabina, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, es fundamental realizar un estudio exhaustivo para

determinar con precisión la frecuencia y las características de esta reacción adversa en nuestra población.

En este contexto, la farmacovigilancia desempeña un papel crucial al identificar tempranamente problemas de seguridad y permitir a las autoridades sanitarias desarrollar medidas preventivas. Por tanto, el presente proyecto tiene como objetivo principal determinar la incidencia del síndrome mano-pie como una de las principales reacciones adversas en pacientes con cáncer en terapia con capecitabina en el INCan. Para ello, se llevará a cabo la recopilación y análisis de casos reportados con Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAMs) a capecitabina y su combinación con otros medicamentos, así como la notificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

La información obtenida en este estudio será de gran relevancia para mejorar la atención y el manejo de los pacientes con cáncer que reciben terapia con capecitabina en el INCan, contribuyendo así a la optimización de los resultados clínicos y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Cáncer

El cáncer es un grave problema de salud pública a nivel global, se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células que invaden y dañan los tejidos circundantes, pudiendo propagarse a otras partes del cuerpo en forma de metástasis. Esta enfermedad afecta la fisiología del organismo porque se alimenta de él y altera su funcionamiento normal.

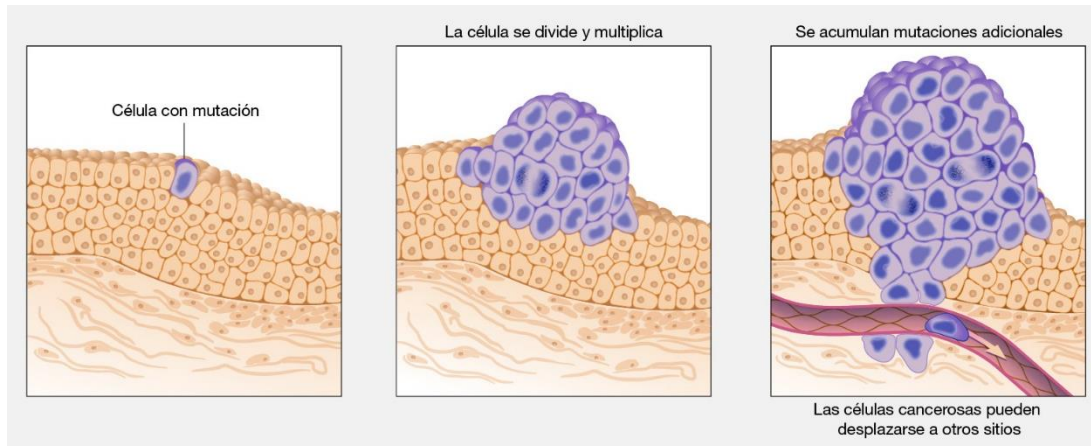


Figura1. Imagen representativa del crecimiento de las células cancerígenas. Recuperada de Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (INIGH, 2024)

Existen diversos tipos, y cada uno comienza cuando una célula adquiere una mutación que le permite dividirse sin control. Si hay más mutaciones, el cáncer puede diseminarse. Estas mutaciones pueden ser resultado de errores durante la replicación del ADN o daño causado por factores ambientales como el tabaco o la exposición al sol. En algunos casos, las mutaciones genéticas que causan cáncer son heredadas, lo que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad (INIGH, 2024).

Cabe mencionar que la herencia del cáncer representa aproximadamente entre el 5% y el 10% de todos los casos de cáncer, pero se estima que contribuye al 30% de las muertes relacionadas con esta enfermedad. Este tipo de cáncer se ha vinculado con factores como la nutrición inadecuada y los estilos de vida poco saludables, como el tabaquismo y la obesidad. Estos factores también pueden aumentar el riesgo de desarrollar tipos de cáncer primarios.

En referencia a los tumores secundarios diagnosticados tras un cáncer primario inicial, se ha observado que tienen entre 1 y 6 veces más probabilidades de presentar un segundo tipo de cáncer. Además, según García y Villalba (2001), una alimentación saludable puede ser una herramienta eficaz para prevenir ciertos tipos de cáncer, mientras que el exceso de ciertos compuestos presentes en alimentos naturales o derivados de su procesamiento podría contribuir a su desarrollo.

En México, en el año 2020 se estimaron más de 190,000 nuevos casos de cáncer y más de 83,000 muertes relacionadas con esta enfermedad, lo que la convierte en la tercera causa de mortalidad en el país (Figuroa, 2020). Además, se prevé un aumento del 70% en el número de casos nuevos en todo el mundo en los próximos 20 años.

2.1.1. Epidemiología

2.1.1.1. Incidencia y mortalidad

El Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) informó que en el año 2021 se registraron 1,122, 249 defunciones en el país, de las cuales 8 % (90,123) se debió a tumores malignos. Los 5 tipos de cáncer más comunes en el mundo en 2020 fueron:

- i. Cáncer de mama con 2.26 millones de nuevos casos
- ii. Cáncer de pulmón con 2.21 millones de nuevos casos
- iii. Cáncer colorrectal con 1.93 millones de nuevos casos
- iv. Cáncer de próstata con 1.41 millones de nuevos casos
- v. Cáncer de piel con 1.20 millones de nuevos casos

En cuanto a la tasa de defunciones por tumores malignos el INEGI reportó un aumento de 6.09 defunciones por cada 10 mil personas en 2010, a 7.06 en 2021. A nivel mundial, los 5 tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron:

- i. Cáncer de pulmón con 1.8 millones
- ii. Cáncer colorrectal con 916,000

- iii. Cáncer hepático con 830,000
- iv. Cáncer gástrico con 769,000
- v. Cáncer de mama con 685,000

Aunque el cáncer de mama es el más común según estos datos, ocupa el quinto lugar en cuanto a defunciones. En cambio, el cáncer de pulmón supera ampliamente a otros tipos de cáncer ya que además de ser el segundo más común, es la causa principal de fallecimientos por cáncer en todo el mundo.

En 2021, Ciudad de México, Colima, Veracruz de Ignacio de la Llave, Sonora, Chihuahua y Morelos fueron las entidades con la tasa de defunción por tumores malignos más alta del país.

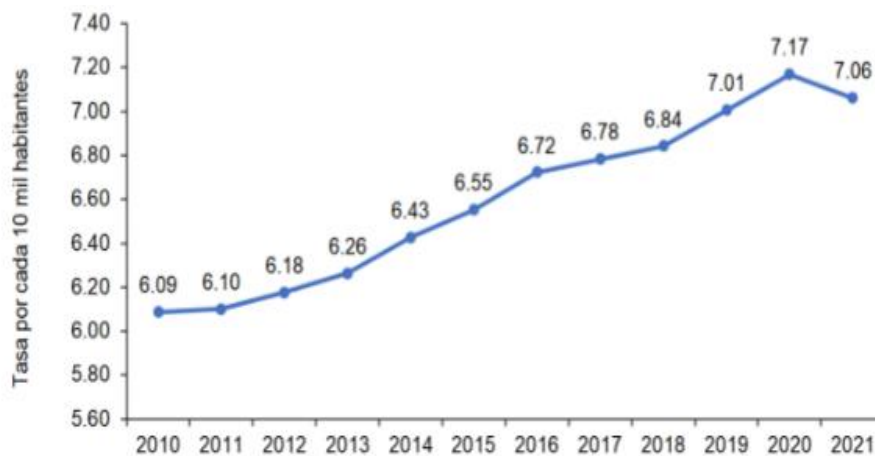


Figura 2. Defunciones por tumores malignos por año de registro (por cada 10,000 habitantes). Recuperada en: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (2023).

Es importante señalar que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad, ya que se acumulan factores de riesgo que se suman a la disminución de la eficacia de los mecanismos de reparación celular asociados al envejecimiento.

Esta tendencia se refleja en los datos de defunciones de 2021, donde a partir de los 50 años se observa un aumento más pronunciado en la tasa de mortalidad por

tumores malignos, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, a partir de los 60 años, el porcentaje en cada grupo de edad es más alta en los hombres (INEGI, 2023)

Grupos de edad	Total	Hombres	Mujeres
Total	7.06	6.99	7.13
00 a 09	0.38	0.41	0.35
10 a 19	0.58	0.70	0.46
20 a 29	0.99	1.22	0.77
30 a 39	1.91	1.63	2.18
40 a 49	4.89	3.53	6.14
50 a 59	11.21	9.42	12.82
60 a 69	24.12	24.81	23.52
70 a 79	47.21	53.37	41.83
80 y más	78.62	100.23	62.15

Figura 3. Defunciones por tumores malignos, por grupos decenales de edad según sexo (2021) (Defunciones por cada 10,000 habitantes). Recuperada en: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (2023).

2.2. Tratamientos farmacológicos para el cáncer

Los avances en la rama farmacéutica han permitido la implementación de nuevos tratamientos contra el cáncer. En el pasado, el enfoque se limitaba a clasificar y tratar el cáncer según el órgano de origen o características morfológicas simples. En la actualidad, el tratamiento del cáncer implica opciones como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, o una combinación de estas. Los fármacos de quimioterapia convencional interfieren principalmente con la síntesis de ADN y la mitosis, lo que resulta en la muerte de las células cancerosas (Senapati, S., et al, 2018).

Tabla 1. Listado de algunos medicamentos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer. (Senapati, S., et al, 2018).

Taxanos Estabilizan la tubulina unida a GDP en los microtúbulos e inhiba la polimerización/despolimerización de la tubulina. Detención del ciclo y muerte celular.	Paclitaxel	Cáncer de ovario, de mama, de pulmón, de cuello uterino, de páncreas, gastroesofágico, endometrial, vesical cervical.
	Docetaxel	Cáncer de mama, de pulmón, de cabeza y cuello, de próstata, de estómago.
Agentes alquilantes Inducir entrecruzamientos de ADN entre hebras e intra- hebras. Inhibición de la replicación y transcripción del ADN.	Cisplatino	Cáncer de testículo, de ovario, de cuello uterino, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, de pulmón de células no pequeñas.
	Carboplatino	Cáncer de ovario avanzado y microcítico (de células pequeñas) de pulmón.
	Ciclofosfamida	Mieloma múltiple, leucemia, cáncer de mama, neuroblastoma, linfoma, cáncer de ovario.
	Oxaliplatino	Cáncer de intestino grueso, de colon y recto.
Antraciclinas Intercalar entre pares de bases de ácidos nucleicos. Inhibición de la síntesis de ARN y ADN.	Doxorrubicina	Cáncer de mama, de vejiga, de estómago, de ovario, adenocarcinoma de pulmón, sarcoma de tejidos blandos, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda.
Antimetabolitos Análogo del nucleósido de pirimidina Interrumpir la síntesis de ADN y/o ARN	Gemcitabina	Cáncer de mama, de vejiga, de estómago, de ovario, adenocarcinoma de pulmón, sarcoma de tejidos blandos, mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda.
	Capecitabina	Cáncer de colon, de recto, gástrico, de mama.

2.3. Capecitabina

La capecitabina es un fármaco clasificado como antimetabolito. Se utiliza como tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Dukes). También se emplea en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y en la primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino. También se utiliza en monoterapia para tratar a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de que hayan fallado a los taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina, o para aquellos pacientes para los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas (Hospital de Cabueñes, 2012).

2.3.1. Mecanismo de acción

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina administrado por vía oral que se absorbe rápidamente en el intestino sin liberar directamente el 5FU en el tubo digestivo, lo que reduce los efectos tóxicos gastrointestinales. Se convierte en 5'-DFCR por la carboxilesterasa en el hígado, luego en 5'-DFUR por la citidina-desaminasa, y finalmente en 5FU por la timidina-fosforilasa, que es más activa en el tejido tumoral. El 5FU interrumpe la función del ADN y ARN, inhibe la síntesis proteica y provoca la muerte celular. La alta expresión y actividad de la TP en las células tumorales se correlaciona con un crecimiento tumoral más rápido y agresivo, lo que indica que la capecitabina puede ser más efectiva en pacientes con tumores de pronóstico desfavorable. La capecitabina se convierte en 5FU preferentemente en el tumor, donde se activa y convierte en FUMP para ejercer su actividad citotóxica. El 5FU actúa inhibiendo la timidilato sintetasa, afectando la función del ARN y la síntesis proteica, y provocando la ruptura del ADN, lo que resulta en un crecimiento desequilibrado y la muerte celular. La deficiencia en DPD puede aumentar la toxicidad de la capecitabina (Calzas R. et al, 2003).

2.3.2. Farmacocinética

En estudios farmacocinéticos, se ha demostrado que la capecitabina se absorbe rápidamente en el intestino después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de sus metabolitos en aproximadamente 2

horas. La capecitabina se une poco a las proteínas plasmáticas y se excreta principalmente por la orina. La concentración de 5FU en el tejido tumoral es mayor que en tejidos sanos, lo que indica una mayor actividad en el tumor (Calzas R. et al, 2003).

2.3.3. Posología y formas de administración

La capecitabina es un comprimido recubierto con película que se administra por vía oral. En el tratamiento del cáncer de colon, colorrectal y de mama, la dosis inicial recomendada de capecitabina en monoterapia es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días, seguidos de un descanso de 7 días. La duración del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses. En el tratamiento en combinación, la dosis inicial de capecitabina debe reducirse a 800-1000 mg/m² cuando se administra durante 14 días seguidos de un descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

2.3.4. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con la capecitabina en estudios de cáncer colorrectal y de mama fueron trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, así como síndrome mano-pie, astenia, anorexia e hiperbilirrubinemia. La mielosupresión y la alopecia fueron menos comunes. Estas reacciones generalmente son reversibles y no requieren suspender permanentemente la terapia, aunque a veces es necesario ajustar la dosis (Calzas R. et al, 2003).

2.4. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

La eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie es una reacción cutánea común causada por la quimioterapia. Se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón, ardor y sensibilidad en las manos y pies. En casos graves, puede provocar descamación, ampollas y dolor intenso, afectando la calidad de vida y la movilidad de los pacientes (González, et al, 2023).

La eritrodisestesia palmoplantar es una reacción cutánea común que se presenta en las primeras seis semanas con terapias dirigidas y al cabo de dos meses con medicamentos quimioterápicos. Es más frecuente en mujeres, personas de edad avanzada o con compromiso vascular periférico.

Algunos fármacos tienen una mayor propensión a causar el síndrome mano-pie que otros. Entre los tipos de quimioterapia que pueden provocar este síndrome se incluyen los siguientes:

- Capecitabina
- Docetaxel
- Doxorubicina
- Fluorouracilo (5-FU)

2.4.1. Mecanismo de acción

Aunque su mecanismo exacto es desconocido, se cree que se debe a una reacción de inflamación local desencadenada por la acumulación de metabolitos antineoplásicos.

2.4.2. Clasificación del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Existen tres grados del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y estos se clasifican según los síntomas clínicos y sus efectos en las actividades diarias (AVD) (Tabla 2).

Tabla 2. Grados de eritrodisestesia palmoplantar

Grado	Síntomas	Efectos secundarios
1	Entumecimiento, perestecias, hormigueo, hinchazón o eritema	No afectan las AVD
2	Eritema doloroso con hinchazón.	Afectan a ADV
3	Descamación, ulceración, ampollas, dolor intenso.	Incapacidad para realizar AVD

2.4.3. Manejo del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

En casos leves a moderados, se recomienda tratamiento sintomático con emolientes como la urea, corticoides tópicos y ajustes en los hábitos de higiene y vestimenta. Se pueden usar anestésicos locales tópicos y analgésicos por vía oral para el dolor. En casos más severos, se considera el uso de vitamina E, inhibidores de la COX-2 y corticoides sistémicos, e incluso la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento citostático (González, et al, 2023).

2.5. Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia (FV) se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos (Beninger, 2018). Este campo tuvo sus orígenes en los años 60, tras la tragedia de la talidomida y el informe de malformaciones en recién nacidos. A raíz de estos sucesos, se hizo evidente la necesidad de establecer un sistema permanente de información sobre los riesgos de los medicamentos, lo que llevó a la creación del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1968. La farmacovigilancia permite la detección temprana de nuevas señales de riesgo para los pacientes que toman medicamentos y solo puede alcanzar su objetivo si sus métodos se aplican de forma cuidadosa y continua, lo que requiere la participación de los profesionales de la salud y los pacientes (Baldo et al., 2018; Montané & Santesmases, 2020; Moore et al., 2019).

En México, gracias a la cultura de la calidad en salud, se reconoce una creciente preocupación por parte del personal sanitario respecto a la seguridad de los medicamentos. En 2014 se reportaron 40,499 casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (SRAM), cifra que aumentó a 54,795 en 2015. Sin embargo, se cree que, al igual que en el resto de Latinoamérica, la marcada infranotificación está relacionada con la baja participación de la mayoría de los profesionales en la farmacovigilancia (Maza et al., 2018). Según las estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), la mayoría de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas son realizadas por la industria farmacéutica, seguida por centros estatales, centros institucionales y estudios clínicos, mientras que el reporte por parte del personal de salud, unidades de farmacovigilancia hospitalaria, estudios de bioequivalencia y pacientes es prácticamente nulo (Maza et al., 2018).

En un estudio piloto prospectivo y observacional realizado en un instituto de cáncer en Italia, se encontró que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son el

principal problema en farmacovigilancia, especialmente en el ámbito de la oncología, donde la toxicidad de los medicamentos contra el cáncer se considera común y una consecuencia normal de estas terapias (Fornasier et al., 2018).

Estandarizar las terminologías es fundamental en farmacovigilancia, y para ello se ha implementado a nivel mundial un sistema de codificación estandarizado llamado Directorio Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) (Beninger, 2018). Además, en los registros de farmacovigilancia es importante disponer de un léxico común para evitar duplicidades o la notificación de reacciones adversas que no se corresponden con acontecimientos reales, lo cual se realiza de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (CTCAE) (Baldo et al., 2018).

Dentro del ámbito de la farmacovigilancia, es crucial entender ciertas definiciones, como se detallan a continuación según la NOM-220-SSA1-2016:

- Evento adverso (EA): Cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
- Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM): Cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración de uno o más medicamentos.
- Reacción adversa a un medicamento (RAM): La respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible.

De acuerdo con la NOM 220-SSA1-2016, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el valor de la causalidad, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Clasificación de las reacciones adversas.

Cierta.	Evento que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos.
Probable.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Posible.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Dudosa.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Condicional-Inclasificable.	Evento que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados
No evaluable-Inclasificable.	El reporte no puede ser completado o verificado.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en NOM 220-SSA1-2016:

Tabla 4. Severidad de la manifestación clínica

Leve	Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento EA, SRAM O RAM.
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de EA, SRAM O RAM.
Severas.	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del EA, SRAM O RAM.

Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en NOM 220-SSA1-2016:

Tabla 5. Gravedad del caso

Graves (serias)	Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que causan la muerte de paciente, ponen en peligro la vida de paciente, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia, son causa de invalidez o de incapacidad o son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
No Graves	A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad

2.6. Algoritmo de Naranjo

El Algoritmo Naranjo, también llamado Escala de Probabilidad de Reacciones Adversas a los Medicamentos, desarrollada en 1991, es un método para evaluar si existe una relación causal entre un evento adverso

identificado y un medicamento, utilizando un sencillo cuestionario para asignar puntuaciones de probabilidad (LiberTox, 2012).

Consta de 10 preguntas a las que se responde con un "Sí", un "No" o un "No sé". y a cada respuesta se le asignan diferentes valores de puntos (-1, 0, +1 o +2) (LiberTox, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar la incidencia del síndrome mano-pie como una de las principales reacciones adversas en pacientes con cáncer en terapia con capecitabina como monoterapia, del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

3.2. Objetivos específicos

- Recopilar casos reportados con Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAMs) a capecitabina.
- Analizar la frecuencia de las SRAMs a capecitabina reportadas por el Centro Institucional de farmacovigilancia (CIFV) del INCan.
- Estudiar la causalidad de los casos recopilados de SRAMs a capecitabina reportadas por el CIFV del INCan.
- Identificar la frecuencia del síndrome mano-pie como reacción adversa a capecitabina de los casos recopilados por el CIFV del INCan.
- Notificar de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

4. MÉTODOS

Se realizaron varias etapas durante la estadía del servicio social en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan.

4.1. Proceso de recolección y análisis de casos SRAM

- a) Mediante las consultas médicas, expediente médico o por preguntas directas a los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se obtuvieron datos de las sospechas de reacciones adversas (SRAM) al esquema terapéutico Capecitabina durante el periodo mayo-noviembre 2023.
- b) Se registraron los casos en el formato Interno para Recolección de información de SRAM y en la bitácora interna del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del INCan, haciendo uso del expediente electrónico y los datos obtenidos de las consultas o por preguntas directas al paciente para complementar el historial médico del paciente.
- c) Los datos recopilados de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas se utilizaron mediante el uso de la línea de tiempo para que la información recolectada fuera analizada apropiadamente.

4.2. Registro de casos en PProvigi y Vigiflow

- a) En la plataforma digital de Pprovigi se subieron los casos recolectados para ser revisados y aceptados por el revisor y verificador internos del CIFV del INCan.
- b) Para finalizar, en la plataforma de VigiFlow de COFEPRIS se capturaron los casos de manera individual para su posterior envío a COFEPRIS

5. RESULTADOS

En total, se lograron recopilar 173 casos de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), durante un periodo de 6 meses en los distintos servicios del INCan. Los cuales fueron notificados a la Comisión Federar para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

De estos 173 casos, se realizó un filtrado específico para identificar a los pacientes que se encontraban en tratamiento con Capecitabina, resultando en un total de 68 pacientes que presentaron alguna reacción adversa asociada con este medicamento.

A partir de estos datos, se realizó un análisis adicional para identificar las SRAM más comunes entre los pacientes en tratamiento con Capecitabina, en qué servicios del Instituto se presentaron casos con más frecuencia, las características generales de los pacientes (género, edad y diagnóstico oncológico), la gravedad y severidad de las reacciones y la causalidad. Esto con la finalidad de realizar un análisis más profundo sobre la causalidad de las SRAMs y la frecuencia específica del síndrome mano-pie como reacción adversa a la capecitabina.

La SRAM de mayor prevalencia fue el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con una frecuencia de 45.59%, seguido de las náuseas con un 30.88% y neuropatía periférica y fatiga, ambas con 19.12%. Los de menor frecuencia fueron astenia, cefalea, decoloración de la piel, hipo, prurito, etc., con solo una frecuencia de 1.47%. (Ver Figura 4). Estos resultados indican que casi la mitad de los pacientes que presentan alguna reacción adversa a este medicamento manifiestan el Síndrome de Eritrodisestesia Palmoplantar.

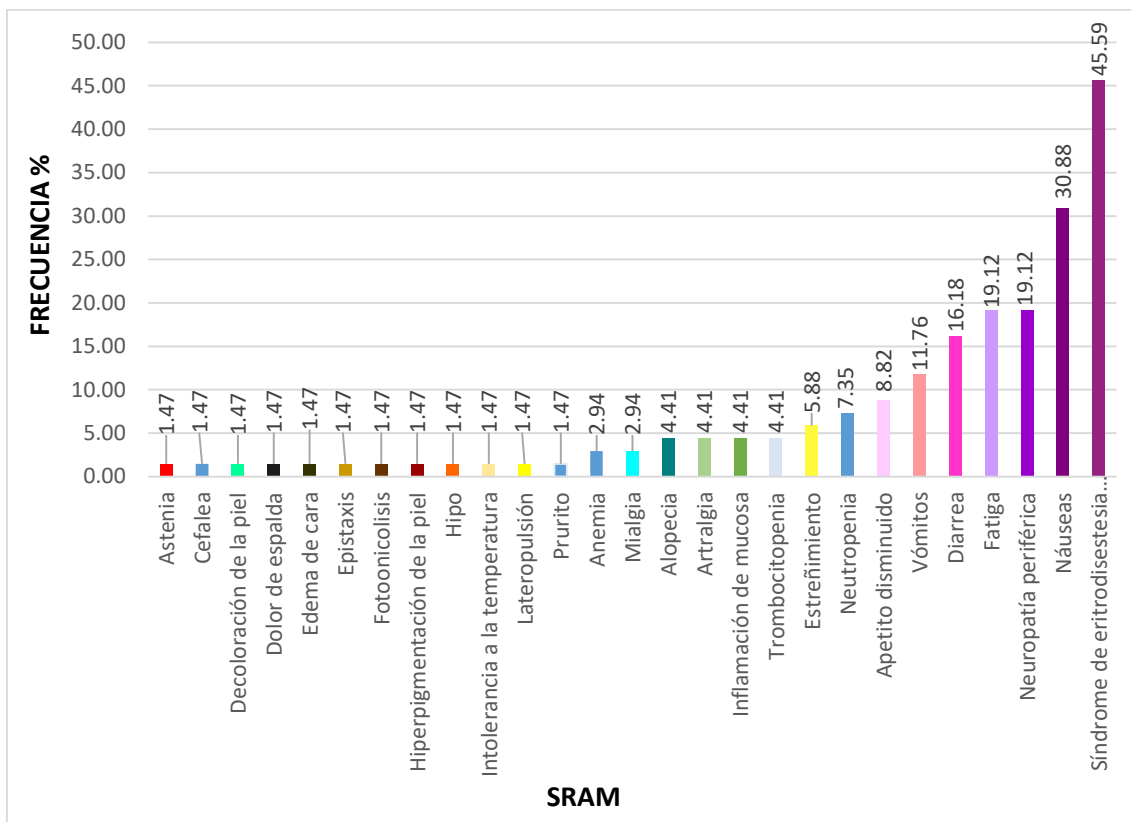


Figura 4. SRAM más comunes en pacientes en tratamiento con capecitabina.

5.1. Servicios médicos del INCan que reportaron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

De los servicios médicos que atienden a pacientes en el INCan, los que reportaron las SRAM en el periodo mencionado fueron Atención inmediata, Tumores mamarios, Dermatología, Gastroenterología y Ginecología (Figura 5). De estos servicios el que mayor número de casos reportó fue el servicio de Tumores mamarios, recolectando un total de 19 casos (61%), después le sigue Dermatología con un total de 6 casos (19%), Gastroenterología con 3 casos (9%), Atención inmediata con 2 casos (6%) y Ginecología con 1 caso (3%).

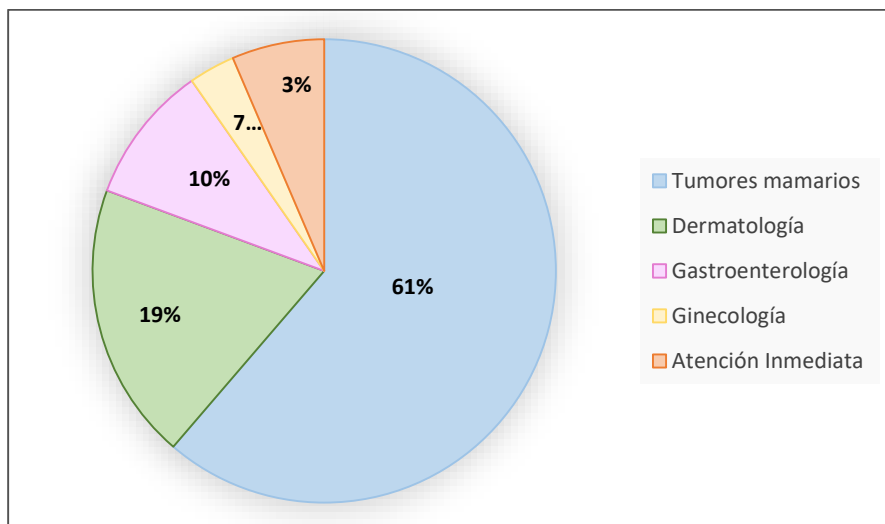


Figura 5. Servicios médicos del Instituto Nacional de Cancerología que reportaron casos en el periodo mayo-noviembre 2023.

5.2. Características generales de los pacientes con síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

5.2.1. Género

Como se puede observar en la figura 6 de los 31 pacientes que presentaron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar 26 son del género femenino (83.87%) y 5 (16.13%) del género masculino.

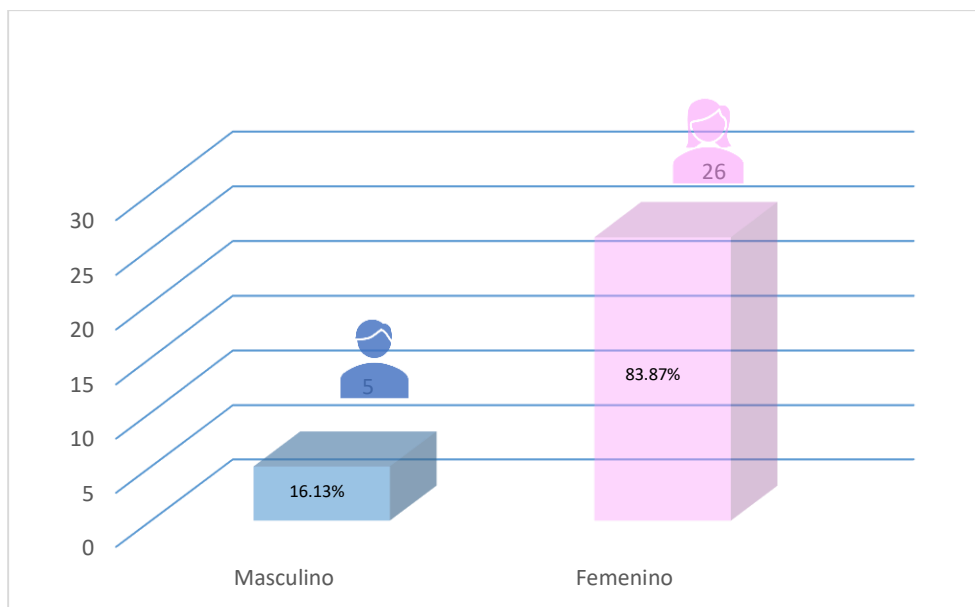


Figura 6: Porcentaje de pacientes que presentaron el síndrome de Eritrodisestesia Palmoplantar en función del género.

5.2.2. Rango de edades

El promedio de edad de los pacientes que presentaron la SRAM es de 63 años, el paciente más joven tenía 42 años y el más viejo 89 años.

En la figura 7 se puede observar la distribución que tuvo el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar por grupos de edad y género:

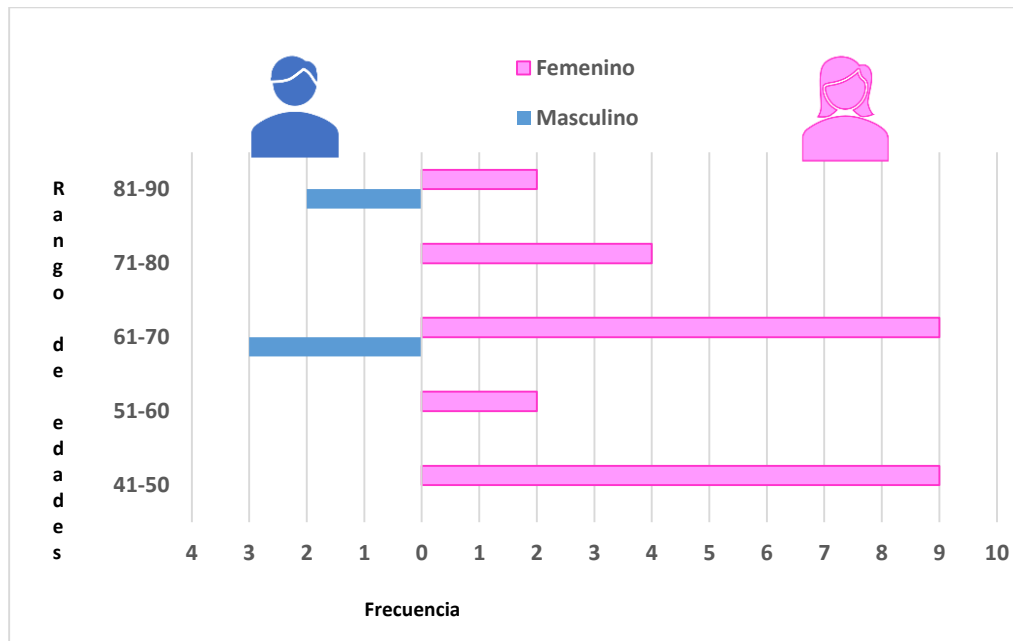


Figura 7. Intervalo de edades de los pacientes en el tratamiento con Capecitabina que presentaron síndrome de Eritrodisestesia Palmoplantar.

De acuerdo con los datos obtenidos, se puede observar que las mujeres de 41-50 años y 61-70 años fueron los grupos de edad con mayor incidencia del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en el periodo mencionado, con un total de 9 casos cada uno. Les siguen las mujeres de 71-80 años, con 4 casos, y los hombres de 51-60 años, con 3 casos. Por otro lado, tanto los hombres de 71-80 años como las mujeres de 51-60 y 81-90 años presentaron un total de 2 casos cada uno.

5.2.3. Diagnóstico oncológico

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes en pacientes con síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (figura 8) fueron el cáncer de mama, con 23 casos, seguido por el cáncer de hígado, vesícula y vías biliares, así como el cáncer de

colon, recto y ano, con 3 casos cada uno. Y se reportó un caso para el cáncer de páncreas y otro para el cáncer de útero y cuello uterino.

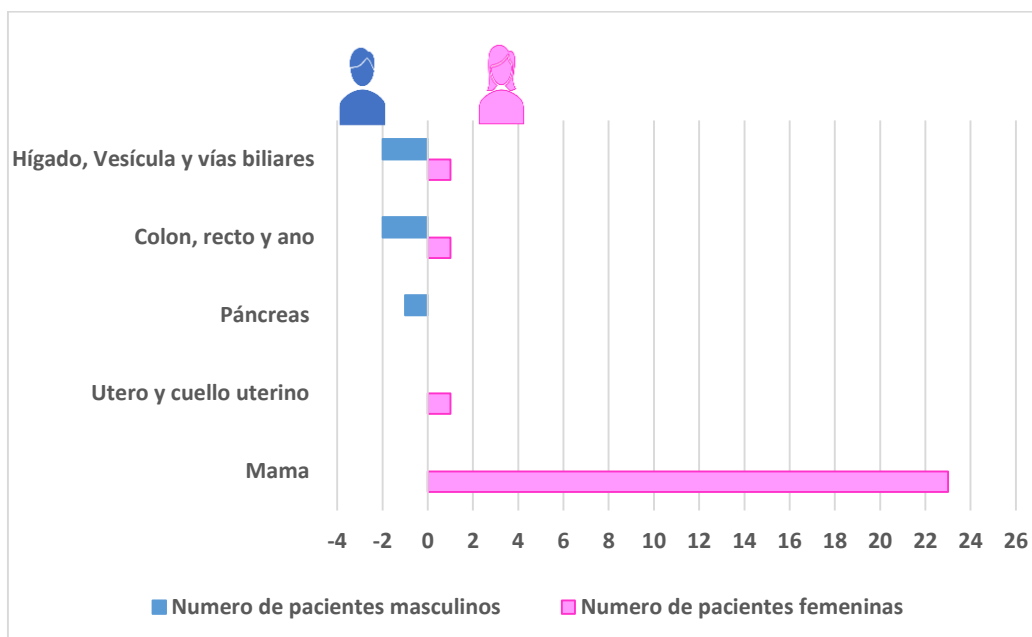


Figura 8. Diagnósticos oncológicos de los pacientes en tratamiento con capecitabina que presentaron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

5.3. Gravedad y severidad de la manifestación clínica

5.3.1. Gravedad

Los 31 casos reportados fueron no graves.

5.3.2. Severidad de la manifestación clínica

Según se muestra en la figura 9, se registraron 19 casos leves de síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, con predominio en el género femenino (17 casos). En cuanto a los casos moderados, se reportaron 11, con una inclinación similar hacia las pacientes femeninas (8 casos) en comparación con los pacientes masculinos (3 casos). Además, se identificó únicamente un caso severo en una paciente femenina.

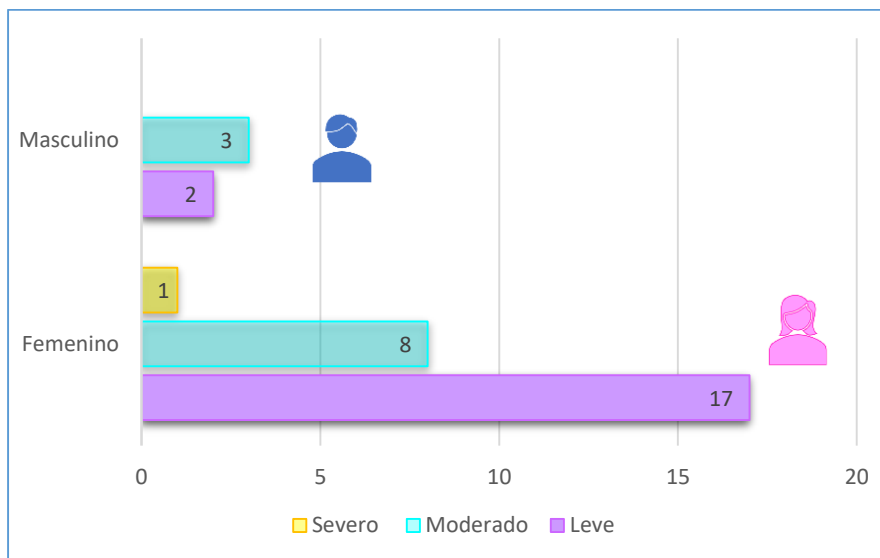


Figura 9. Severidad del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar de los pacientes en tratamiento con capecitabina.

5.4. Causalidad

De los 31 casos recopilados que presentaron el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, 29 fueron clasificados como probables y 2 como seguros, según el cálculo realizado con el algoritmo de Naranjo.

6. DISCUSIÓN

A pesar de que solo presentarse en 31 de los 68 casos reportados en el periodo de mayo-noviembre de 2023, el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar fue la SRAM más frecuente en los pacientes en tratamiento con capecitabina del INCan, seguido de las náuseas, la neuropatía periférica y la fatiga. Estos resultados son consistentes con los mencionados por Calzas et al., quienes también destacaron la presencia de diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, así como del síndrome mano-pie, astenia, anorexia e hiperbilirrubinemia como las reacciones adversas más comunes de la capecitabina.

Esta coincidencia en los síntomas observados respalda la consistencia de los efectos secundarios de la capecitabina. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la frecuencia y la gravedad de estas reacciones pueden variar entre los estudios debido a diferencias en las poblaciones de pacientes, los esquemas de tratamiento y la metodología de registro y evaluación de los síntomas.

Edad y género: Los resultados muestran que el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar afectó predominantemente a mujeres, representando el 83.87% de los casos, y a pacientes de mayor edad, (promedio de edad de 63 años). Las mujeres de 41-50 años y 61-70 años fueron los grupos más afectados, seguidos por las mujeres de 71-80 años. Esta incidencia la podemos relacionar también con el tipo de pacientes a los que se les prescribió esta línea de tratamiento, ya que como se puede observar en el servicio donde más se observaron casos fue en el servicio de tumores mamarios en donde predominan las pacientes del género femenino. En cuanto a los hombres, el grupo de 51-60 años presentó más casos.

Estos hallazgos son consistentes con la literatura González, et al, 2023 en su artículo indicó que es más frecuente en mujeres, personas de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. De acuerdo con estudios del INEGI (2021) en México la edad más frecuente de cáncer de mama es de 40-75, es decir que va aumentando con la edad. Asimismo, en un estudio epidemiológico realizado en Guerrero por Pisa, et al (2022), en el que se revisaron las historias clínicas de

pacientes con cáncer de mama se encontró que el 60% tenían entre 50 y 69 años. También en el estudio de Herrera et al., (2021) la mediana de la edad en este estudio transversal fue de 55 años. Por lo que, de las características epidemiológicas del presente trabajo, coincide con estudios realizados en Latinoamérica, en el que el grupo etario más frecuente es aproximadamente de 39-69 en la población mexicana siendo un factor de riesgo inherente por considerar. Y según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la incidencia de ciertas enfermedades, incluido el cáncer, aumenta con la edad debido a la acumulación de factores de riesgo y a la disminución de los mecanismos de reparación celular asociados con el envejecimiento”.

Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente los factores que contribuyen al síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y su incidencia en diferentes grupos de edad y género.

Diagnóstico oncológico: El tipo de cáncer más presente en los pacientes sometidos al estudio fue el cáncer de mama con 23 casos. Le siguieron el cáncer de hígado, vesícula y vías biliares, así como el cáncer de colon, recto y ano, con 3 casos cada uno. Además, se reportaron un caso de cáncer de páncreas y otro de cáncer de útero y cuello uterino. Lo cual coincide con lo reportado en la literatura en donde indican que la capecitabina se utiliza para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico y lo reportado por el INEGI en donde mencionan que, a nivel mundial, el cáncer de mama fue el más común en 2020.

Gravedad y severidad de la manifestación clínica: Los resultados muestran que los 31 casos de síndrome de eritrodisestesia palmoplantar fueron clasificados como no graves, lo que indica que no hubo manifestaciones clínicamente importantes que pusieran en peligro la vida, requirieran hospitalización prolongada o causaran invalidez o incapacidad. En cuanto a la severidad, la mayoría de los casos fueron leves, con 19 casos registrados, principalmente en mujeres. Los casos moderados fueron 11, con una distribución similar entre mujeres y hombres. Solo se identificó un caso severo en una paciente mujer. Estos resultados sugieren que el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar causado por la capecitabina, en la población

estudiada, generalmente se presenta de forma leve a moderada y rara vez se tiene que considerar la suspensión del tratamiento.

Causalidad: De los 31 casos recopilados que presentaron el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, 29 fueron clasificados como probables y 2 como seguros, según el cálculo realizado con el algoritmo de Naranjo. Estos resultados sugieren una fuerte relación entre la administración de capecitabina y la aparición del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, destacando la importancia de la monitorización continua y la evaluación de las RAMs en pacientes bajo este tratamiento. Notificación a COFEPRIS: Finalmente, el objetivo de notificar las RAMs a la COFEPRIS se cumplió de manera satisfactoria, se subieron a la plataforma de COFEPRIS (<https://vigiflow.who-umc.org/>), los 173 casos recopilados, lo cual es un paso crucial para la regulación y supervisión continua de los medicamentos usados en los tratamientos oncológicos. La notificación de estos eventos a la autoridad sanitaria permite la actualización de las recomendaciones de uso y la implementación de medidas preventivas o correctivas para garantizar la seguridad de los pacientes.

7. CONCLUSIÓN

La relevancia y la frecuencia del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar como una reacción adversa significativa en pacientes tratados con capecitabina en el INCan, quedan descritos en este estudio, ya que se demostró que es una de las que más se presentan, teniendo una mayor incidencia en mujeres y pacientes de mayor edad, lo que destaca la necesidad de una atención especializada y personalizada en estos grupos de personas.

Aunque la mayoría de los casos fueron leves, la identificación de un caso severo resalta la importancia de la vigilancia continua, así como el manejo adecuado de estas reacciones. En general, estos resultados proporcionan información crucial para mejorar la atención y el manejo de los pacientes con cáncer en terapia con capecitabina, lo que puede conducir a una mejor calidad de vida y resultados clínicos más favorables en el INCan y otros centros de salud.

La identificación de la causalidad y la frecuencia del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en pacientes tratados con Capecitabina es crucial para mejorar la gestión de la seguridad de los medicamentos y optimizar las terapias farmacológicas. Los resultados obtenidos en este estudio subrayan la necesidad de una vigilancia constante y un enfoque integral para la evaluación de las RAMs, con el fin de garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes.

La concordancia de estos hallazgos con la literatura existente subraya la importancia de la farmacovigilancia, la cual debe ser proactiva para detectar eficazmente las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) para así poder garantizar la seguridad y el bienestar del paciente.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- “¿Qué es el cáncer?” (2021). <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> , Consultado 11 de Enero de 2024.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Ficha tecnica xeloda 500 mg comprimidos recubiertos con pelicula.* Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00163002/FT_00163002.html.pdf Consultado el 13 de marzo de 2024.
- Athié R. (2015). “*Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente*”. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-farmacovigilancia-oncologia-un-reto-vigente-S1665920115000139>, consultado el 18 marzo de 2024.
- Athié, J. (2015) “*Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente.*” *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol.14 núm.2 pp.71-74.
- Calzas R., Nogal F., Arrieta G., Lastra A., García C., Barrio G. (2003) “*Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico. Farmacia hospitalaria*” (Madrid). Vol. 27. N.º 3, pp. 171-178. Recuperado de: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-pdf-13118786> Consultado el 12 junio 2024
- Cáncer. Neta (2019) “*Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar.*” Disponible en: <https://www.cancer.net/es/asimilaci%C3%B3n-con-c%C3%A1ncer/efectos-f%C3%ADsicos-emocionales-y-sociales-del-c%C3%A1ncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-f%C3%ADsicos/s%C3%ADndrome-mano-pie-o-eritrodisestesia-palmoplantar> Consultado el 12 enero 2024
- Carrasco, G. y Valenzuela R. (s.f) “*Lácteos y Cáncer*”. Departamento de nutrición y Facultad de medicina, Chile.
- COFEPRIS (31 de diciembre de 2017). *Farmacovigilancia en México. Acciones y Programas.* Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541> Consultado el 10 de enero de 2024.

- De la Garza, S., J., G. y Juárez, S., P. “*El cáncer.*” Primera Edición. Monterrey. Universidad Autónoma de Nuevo León. 2014
- Herrera Pastrana, I. L., Albavera Hernández, C., Morales Jaimes, R., & Ávila Jiménez, L. (2021). Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México. *Atención Familiar*, 28(2), 101-105. <https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2021/af212e.pdf>
- INEGI, (2023) “*Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de septiembre) datos nacionales.*” pp. 1-6.
- INEGI. (2021) Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer. Informe. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía.comunicado de prensa núm. 571/21. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHA_CANCER2021.pdf Consultado el 10 de enero de 2023.
- INEGI. (2021) Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer. Informe. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía.comunicado de prensa núm. 571/21.https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACANCER2021.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021. Disponible en <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf> Consultado el 12 enero 2024.
- Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (INIGH) (2024). “*Cáncer.*” Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cancer> , consultado el 20 enero de 2024.
- Juntos contra el cáncer, (s.f) “*Entre el 30% y el 50% de los cánceres se pueden evitar y para ello, es necesario reducir los factores de riesgo.*” Disponible en: <https://juntoscontraelcancer.mx/panorama-del-cancer-en-mexico/>

- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2012). Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
- Manza, J., Aguilar, L., y Mendoza, J. (2018) *“Farmacovigilancia: Un paso importante en la seguridad del paciente.”* Revista: Sanidad militar vol.72 no.1 Ciudad de México.
- Neity Mendo, Cala Calviño, Leyva Miranda y col. *Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico* Docente "Conrado Benítez" http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=30192017001100002. Consultado el 15 de octubre de 2023.
- NOM-220-SSA1-2016 (2016). Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Organización mundial de la salud (2022). Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, consultado el 11 de marzo de 2023.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Farmacovigilancia. Disponible en <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
- Organización panamericana de la salud (OPS) (2020). Cáncer. Disponible en <https://www.paho.org/es/temas/cancer>, consultado el 13 de octubre 2023.
- Secretaria de salud (2019). 19 de octubre, Día Internacional de lucha contra el cáncer de mama. <https://www.gob.mx/inmujeres/es/articulos/19-de-octubre-dia-internacional-de-lucha-contra-el-cancer-de-mama>, consultado el 11 de marzo de 2023.
- Vázquez, C. (2007) *“Hiperpigmentación secundaria a capecitabina.”* Hospital Universitario Reina Sofía, España.