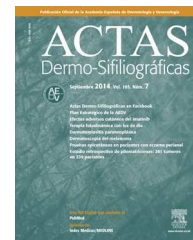




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de la tirosín cinasa)

M. Pretel-Irazabal^{a,*}, A. Tuneu-Valls^b y N. Ormaechea-Pérez^b

^a Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital de Donostia, San Sebastián, España

Recibido el 5 de octubre de 2012; aceptado el 13 de enero de 2013

Disponible en Internet el 30 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Imatinib;
Efecto adverso;
Piel

KEYWORDS

Imatinib;
Adverse effect;
Skin

Resumen El imatinib mesilato es un inhibidor de la tirosín cinasa de administración oral que inhibe la BCR-*abl*, c-KIT y el *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR). Sus indicaciones fundamentales son la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal. En Dermatología se emplea en enfermedades como el dermatofibrosarcoma protuberans, esclerosis sistémica y mastocitosis sistémica, entre otras. Es un fármaco en general bien tolerado, con la mayoría de efectos adversos leves o moderados. Los efectos secundarios dermatológicos son muy frecuentes e incluyen erupciones cutáneas inespecíficas como edema o erupciones maculopapulosas o con características clínicas distintivas (liquenoides, psoriasiformes, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson...). Identificar y tratar correctamente estas reacciones puede ayudar a optimizar la adherencia del paciente al tratamiento y mejorar el pronóstico de su enfermedad de base.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor

Abstract Imatinib mesylate is a tyrosine kinase inhibitor that targets the BCR-ABL, c-kit, and PDGF (platelet-derived growth factor) receptors. Imatinib is mainly indicated for chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumors but is also prescribed by dermatologists for dermatofibrosarcoma protuberans, systemic sclerosis, and systemic mastocytosis, among other conditions. Most adverse effects are mild or moderate and therapy is generally well tolerated. Adverse skin effects are very common and include nonspecific manifestations such as edema and maculopapular rashes or eruptions of diverse types (lichenoid or psoriasiform lesions, acute generalized exanthematic pustulosis, Stevens-Johnson syndrome, and more). Identifying and properly treating these reactions can help optimize adherence to treatment and improve the prognosis of the underlying disease.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpretel@unav.es (M. Pretel-Irazabal).

Introducción

El imatinib mesilato (Glivec®, Novartis, anteriormente llamado STI 571) es un inhibidor de la tirosin cinasa de administración oral que inhibe Bcr-abl (proteína de fusión resultado del cromosoma Philadelphia, anomalía citogenética de la leucemia mieloide crónica [LMC]), c-KIT y el *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR). En 2001 su aprobación por la FDA revolucionó el tratamiento de los pacientes con LMC y aumentó de manera significativa la supervivencia global de estos enfermos.

Posteriormente, el nilotinib (Tasigna®, Novartis) desde 2007 y el dasatinib (Sprycel®; Bristol-Myers Squibb) desde 2006, inhibidores de la tirosin cinasa de segunda generación, han completado las opciones terapéuticas en los casos de LMC intolerantes o resistentes a imatinib.

El uso de imatinib está aprobado también para el tratamiento de otras enfermedades como los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos c-Kit + no reseables o metastásicos, la leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia+ síndromes mielodisplásicos con reordenación del gen PDGFR, síndrome hipereosinofílico y leucemia eosinofílica crónica. En cuanto a su uso en Dermatología se ha demostrado que es eficaz en ciertas enfermedades como el dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperable o metastásico¹, enfermedad injerto contra huésped esclerodermiforme², esclerosis sistémica³, mastocitosis sistémica⁴ y melanomas con mutaciones c-Kit +⁵. En la [tabla 1](#) se muestran las distintas dianas terapéuticas en las diferentes enfermedades en las que se usa imatinib.

Respecto a las dosis utilizadas, en la LMC en fase crónica y en los tumores GIST se usa a dosis de 400-600 mg/d. En la LMC en fase acelerada y en el DFSP se indica a dosis de hasta 800 mg/d.

Efectos adversos secundarios a imatinib

Aunque es un fármaco generalmente bien tolerado, hasta un 5,4% de los pacientes tiene que suspenderlo por sus efectos adversos⁶. Los efectos adversos suelen clasificarse mediante la escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, que clasifica la severidad en 4 grados⁷. La mayoría de los efectos adversos observados tras la administración de imatinib son leves o moderados en gravedad (grado 1 o 2)⁸.

Los efectos secundarios de grado 1 y 2 más frecuentemente observados tras un seguimiento de 5 años en pacientes diagnosticados por primera vez de LMC y tratados con imatinib fueron edema, calambres musculares, diarrea,

Tabla 1 Dianas terapéuticas en las diferentes enfermedades en las que se usa imatinib

Leucemia mieloide crónica	Bcr-abl
Tumor del estroma gastrointestinal	c-kit
Síndrome hipereosinofílico	FIP1L1-PDGFR α
Mastocitosis sistémica	FIP1L1-PDGFR α
Leucemia mielomonocítica crónica	TEL-PDGFR β
Dermatofibrosarcoma protuberans	COL1A1-PDGFR β
Melanoma	c-Kit

náuseas, dolor musculoesquelético, erupción cutánea u otras alteraciones en la piel, dolor abdominal, fatiga, dolor articular y cefalea⁸. En cuanto a los efectos adversos graves o de grado 3 y 4 se incluyeron neutropenia, trombocitopenia, anemia y elevación de las enzimas hepáticas⁹.

Respecto a otros inhibidores de la tirosin cinasa, como el nilotinib, el imatinib parece causar una mayor tasa de náuseas, diarrea, vómitos, calambres musculares y edema¹⁰. Sin embargo, el imatinib se asocia a una menor incidencia de erupción cutánea, cefalea, prurito, aumento de las transaminasas y alopecia¹⁰. Respecto a los efectos adversos hematológicos como la neutropenia, en los pacientes tratados con imatinib se observó en el 20% de los casos, mientras que con el nilotinib en el 12%. Los 2 fármacos causaron tasas similares de trombocitopenia de grados 3 y 4 y anemia¹⁰.

En cuanto al dasatinib parece que causa menos náuseas, vómitos, inflamación muscular, erupciones cutáneas, retención hidroelectrolítica y cefaleas que el imatinib¹¹. También se observaron porcentajes similares de neutropenia grados 3 y 4 y anemia, y una mayor tasa de trombocitopenia con el dasatinib respecto a imatinib¹². En la [tabla 2](#) se muestra una comparativa del porcentaje de efectos adversos cutáneos causados por cada fármaco¹³.

Por regla general, cualquier efecto adverso de grado 3 y 4 se trata interrumpiendo el tratamiento y reintroduciéndolo una vez resuelta la toxicidad a una dosis menor.

Es importante una cuidadosa valoración de los efectos adversos que experimentan estos pacientes, ya que

Tabla 2 Efectos secundarios de los distintos inhibidores de la tirosin cinasa

Fármaco	Efectos secundarios cutáneos (% de casos de los tratados)
Imatinib	Edema superficial (48-65) Erupción máculo-papulosa (~67) <i>Cambios pigmentarios</i> Hipo/despigmentación (41) Hiperpigmentación (~4) Erupciones liquenoides (CA) Erupción psoriasisiforme/psoriasis (CA) Erupción pitiriasis rosada-like (CA) Pustulosis exantemática aguda generalizada (CA) Síndrome Stevens-Johnson (CA) Urticaria Dermatitis neutrofílica (CA) Fotosensibilidad (CA) Porfiria (CA) Pseudoporfiria (CA)
Dasatinib	Erupción cutánea (maculosa, papulosa, exfoliativa) (11-27) Mucositis/estomatitis (16) Prurito (11) Paniculitis (CA)
Nilotinib	Erupción cutánea (10-28) Prurito (17-24) Xerosis cutánea (13-17) Alopecia (6)

CA: casos aislados. Modificada de Amitay-Laish et al.¹³.

Tabla 3 Clasificación de la severidad de las reacciones adversas cutáneas más frecuentes asociadas al uso de imatinib. Escala del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos v. 4 que clasifica la severidad en 4 grados

Efecto adverso				
Grado	Rash máculo-papular	Edema periorbitario	Hiperpigmentación cutánea	Hipopigmentación cutánea
1	Máculas/pápulas < 10% de la superficie corporal con/sin síntomas (prurito, escozor...)	Suave y no piqueteado	Hiperpigmentación < 10% de la superficie corporal; no impacto psicosocial	Hipopigmentación o despigmentación < 10% de la superficie corporal; no impacto psicosocial
2	Máculas/pápulas < 30% de la superficie corporal con/sin síntomas (prurito, escozor...) que limitan las actividades de la vida diaria	Edema indurado o piqueteado; indicada intervención tópica	Hiperpigmentación > 10% de la superficie corporal; impacto psicosocial	Hipopigmentación o despigmentación > 10% de la superficie corporal; impacto psicosocial
3	Máculas/pápulas > 30% de la superficie corporal con/sin síntomas (prurito, escozor...) que limitan las actividades de la vida diaria respecto al cuidado personal	Edema asociado con alteraciones visuales; aumento de la presión intraocular, glaucoma o hemorragia retiniana; neuritis óptica; indicados diuréticos o intervención quirúrgica	—	—
4	—	—	—	—

esto influye de manera importante en la adherencia de los pacientes al tratamiento, y por lo tanto en su eficacia. Ayudar al paciente a identificar y manejar los efectos secundarios es esencial para mejorar la adherencia al tratamiento.

Efectos adversos cutáneos secundarios a imatinib

Las erupciones cutáneas son uno de los efectos adversos más frecuentes del imatinib, y según algunas series ocurren de un 7 a un 88,9% de los pacientes^{14,15}. La mayoría son leves, autolimitadas y aparecen poco tiempo después de empezar a tomar el fármaco¹⁶. En la [tabla 3](#) se muestra la clasificación de los efectos adversos cutáneos más frecuentes en función de su gravedad⁷. Según un estudio son graves en el 2,3% de los pacientes tratados a dosis de 400 mg/d y en un 5,3% de los tratados con 800 mg/d¹⁷.

Se cree que son dosis dependientes. Un estudio señala que ocurren en el 7% de los pacientes tratados con una dosis infraterapéutica de 25-140 mg/d y en el 21-88% de los pacientes tratados con una dosis de 400-800 mg/d¹⁸. Este hecho, junto con el relativo bajo peso molecular del fármaco, sugiere que la toxicidad cutánea del imatinib no es mediada por un efecto inmunogénico, sino por un efecto farmacológico tóxico del fármaco.

Se han descrito distintos tipos de reacciones cutáneas tras el uso de imatinib. Pueden ser no específicas, como el exantema máculo-papuloso, edema superficial o prurito, o más raramente erupciones con características clínicas distintivas (liquenoides, psoriasiformes, pustulosis exantemática aguda generalizada [PEAG], síndrome de Stevens-Johnson [SSJ], etc.).

A continuación se describirán los efectos adversos cutáneos más frecuentes causados por imatinib.

Exantema máculo-papuloso

El exantema secundario a imatinib aparece normalmente pocos días después de iniciar el tratamiento, aunque puede ocurrir meses después del inicio del mismo. Según algunos estudios es muy frecuente y aparece hasta en el 66,7% de los pacientes unos 2 meses después de iniciar el fármaco¹⁹.

Esta erupción suele ser eritematosa, máculo-papulosa, a veces descamativa y pruriginosa ([fig. 1](#)). Se localiza en los antebrazos, el tronco, las piernas y la cara con menor frecuencia²⁰. Ocurre más frecuentemente en pacientes que



Figura 1 Varón de 70 años diagnosticado de tumor GIST gástrico en tratamiento con imatinib desde hace 3 meses. Exantema máculo-papuloso descamativo pruriginoso en el tronco y las extremidades.

toman dosis altas (> 600 mg/d) del fármaco, por lo que se piensa que pueda ser una toxicidad farmacológica más que una reacción de hipersensibilidad.

La mayoría de estas erupciones cutáneas son autolimitadas y fácilmente tratables con emolientes, corticoides tópicos y antihistamínicos, por lo que el paciente puede seguir con la misma dosis del fármaco. Cuando la erupción cutánea progresa hasta hacerse eritrodérmica se considera toxicidad grado 4, y estaría indicado suspender el fármaco. En general, los casos graves suelen requerir tratamiento con corticoides orales y una interrupción del imatinib hasta que la erupción haya mejorado alcanzando el grado 1. Posteriormente se puede intentar introducir el imatinib a una dosis menor (50-100 mg/d) junto con el uso de corticoides orales concomitantemente y aumentando gradualmente la dosis del fármaco²⁰.

La dosis de corticosteroide oral recomendada suele ser inicialmente de 0,5-1 mg/kg al día de prednisona o equivalente. En pacientes concretos se ha probado con éxito la desensibilización, lo que sugiere que podrían estar implicados también mecanismos de hipersensibilidad²¹.

En los casos muy graves no se recomienda la reintroducción del fármaco, y se indica su sustitución por nilotinib o dasatinib.

Edema superficial

Uno de los efectos adversos cutáneos más frecuentes es el edema superficial. Según varios estudios entre el 48 y el 65% de los pacientes tratados con este fármaco desarrollan esta complicación unas 6 semanas después de iniciar el mismo, frecuentemente asociado a ganancia de peso¹⁵. El edema es normalmente leve-moderado y se localiza en la cara, sobre todo en los párpados, acentuándose por las mañanas. El desarrollo de edema en las extremidades es mucho más raro²². Por otra parte, se ha observado retención hídrica central (derrame pleural, insuficiencia cardíaca congestiva...) en un 1-3% de los pacientes tratados con imatinib²³.

Respecto a la etiopatogénesis del edema superficial se piensa que es dosis dependiente y que ocurre debido a un aumento de la presión del líquido intersticial dérmico provocada por la inhibición del PDGFR, que regula la homeostasis del líquido intersticial²⁴.

Respecto al tratamiento la mayoría de los casos de edema superficial no requieren la suspensión del fármaco, y no es necesario ningún tratamiento específico. En algunos casos puede ser beneficiosa la limitación de la sal en la dieta y la aplicación tópica de fenilefrina al 0,25%²⁵. En los casos de edema central está indicado el uso de diuréticos²⁵.

Erupciones liquenoides

Se han descrito unos 15 casos de erupción liquenoide en pacientes tratados con imatinib²⁶⁻²⁹. Las lesiones afectaban la piel y/o las mucosas (fig. 2). Estas erupciones parecen ser dosis dependientes por el hecho de que todos los pacientes estaban siendo tratados con dosis altas (> 400 mg/d) del fármaco. En la mayoría de los casos descritos las lesiones empezaron de uno a 3 meses después de comenzar el fármaco, aunque algunos de los enfermos las desarrollaron hasta un año después del inicio de imatinib. En la mayoría

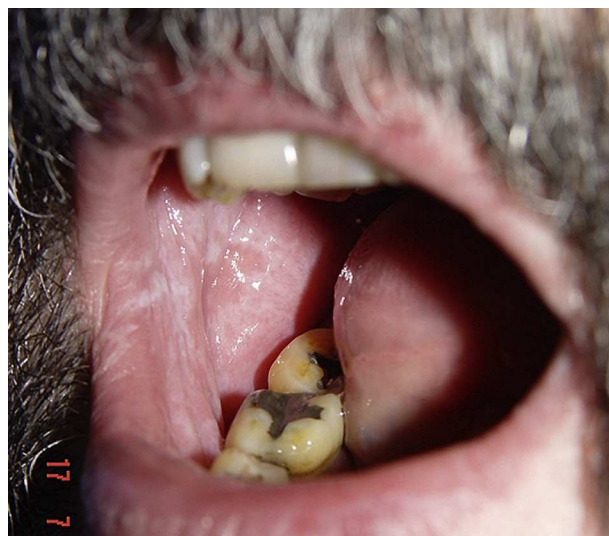


Figura 2 Varón de 51 años con leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib desde hacía un mes. Lesiones violáceas liquenoides en las muñecas y placas blanquecinas en la mucosa yugal, con diagnóstico histopatológico de liquen de mucosas.

de los pacientes no fue necesario suspender el fármaco, y estas reacciones se manejaron adecuadamente con el uso de corticoides orales o acitretino³⁰.

Trastornos pigmentarios

Se han descrito varios casos de alteraciones pigmentarias debidas al uso de imatinib. Normalmente las hipopigmentaciones se manifiestan como zonas hipocrómicas o acrómicas difusas o localizadas, que normalmente remiten con una disminución o cese del fármaco^{31,32}.

Parece ser que los pacientes con fototipos oscuros son más proclives a desarrollar este efecto adverso. Algunos estudios han mostrado una incidencia de hipopigmentación del 41% en los pacientes tratados de LMC³².

Asimismo, se han descrito casos de despigmentación del pelo³³ (fig. 3).

Por otra parte, se han publicado casos de pacientes tratados con imatinib que han desarrollado hiperpigmentación cutánea, mucosa (paladar duro) y ungueal³⁴⁻³⁷. Un estudio realizado en 118 pacientes con LMC tratados con imatinib mostró que solo en 4% desarrollaron hiperpigmentación³².

En cuanto a la patogenia de estas reacciones se sabe que el imatinib inhibe el c-kit en los melanocitos, reduciendo su actividad, lo que produciría hipopigmentación³⁷. Por otra parte, el imatinib puede causar también hiperpigmentación a través de la quelación de uno de sus metabolitos con el hierro y la melanina, mecanismo similar a la hiperpigmentación secundaria a minociclina y antipalúdicos³⁸.

Psoriasis o erupción psoriasisiforme

En un estudio realizado en 54 pacientes tratados con imatinib se han descrito 4 casos que desarrollaron una erupción psoriasisiforme entre uno y 7 meses después de comenzar el fármaco¹⁵. La mitad de ellos tenían antecedentes previos de



Figura 3 Paciente de 36 años con melanoma metastásico c-Kit+ en tratamiento con imatinib desde hacía 3 meses. Despigmentación de los folículos pilosos del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas.

psoriasis. También se han descrito casos de psoriasis exacerbada por el fármaco^{39,40}. Deguchi et al. describieron 3 casos de hiperqueratosis palmoplantar psoriasiforme y distrofia ungueal después del tratamiento con imatinib en pacientes sin antecedentes de psoriasis. Todos los casos mejoraron tras la suspensión o disminución de dosis del fármaco⁴¹.

Sin embargo, existe un caso publicado en el que se describe la mejoría de la psoriasis de un paciente con un tumor GIST que empezó el tratamiento con 400 mg/d de imatinib⁴².

En cuanto a la etiopatogenia, es conocido que la psoriasis es una enfermedad en la que los linfocitos T desempeñan un importante papel patogénico. Se sabe que el imatinib es un fármaco que puede modular las señales de los linfocitos T⁴³. Se cree que dependiendo de las circunstancias esta modulación puede ser hacia la estimulación o hacia la inhibición de los linfocitos T, provocando exacerbaciones o remisiones de la psoriasis respectivamente.

Erupción pitiriasis rosada-like

Se han descrito varios casos de erupciones similares a la pitiriasis rosada en pacientes en tratamiento con imatinib. En la mayoría de los casos la erupción apareció uno y 2 meses después de comenzar el tratamiento⁴⁴.

En alguno de los casos la relación con el imatinib parece bastante probable, ya que las lesiones cutáneas (clínica e histopatológicamente compatibles) desaparecieron tras la retirada del medicamento y reaparecieron tras su reintroducción^{45,46}.

La etiopatogenia de este efecto adverso es desconocida.

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Se ha descrito un caso típico de pustulosis exantemática aguda generalizada causada por imatinib⁴⁷.

Posteriormente se han descrito otros 3 casos atípicos, en los cuales se observaba una erupción de localización atípica entre uno y 4 años después de comenzar el fármaco⁴⁸⁻⁵⁰.

No se han descrito casos de PEAG en pacientes que recibían menos de 600 mg/d de imatinib, por lo que se piensa que este efecto adverso es dosis dependiente. Su etiopatogenia no es del todo conocida.

Síndrome Stevens-Johnson

Se han descrito varios casos de SSJ en pacientes en tratamiento con imatinib⁵¹⁻⁵⁵. Hsiao et al. describieron el caso de un paciente con LMC que desarrolló un cuadro compatible con SSJ una semana después de comenzar con el fármaco⁵⁴. El cuadro se resolvió tras su retirada, pero reapareció tras la reintroducción del fármaco, por lo que el papel como causante de la erupción parece relevante.

En otros casos, sin embargo, no se observó la aparición de la erupción tras la reintroducción del fármaco a dosis menores⁵².

En otro de los casos publicados de SSJ en un paciente tratado con 400 mg/d de imatinib, se intentó la reintroducción del fármaco a dosis de 200 mg/d con reaparición de las lesiones⁵⁵. En un segundo intento, con dosis de 100 mg/d y 1 mg/kg/d de prednisona, las lesiones no reaparecieron. Tras suspender la prednisona a las 6 semanas pudieron subir el imatinib a 300 mg/d sin efectos adversos.

Respecto al manejo de estas erupciones mucocutáneas severas, en las que las lesiones reaparecen incluso con el uso concomitante de prednisona, algunos autores abogan por la desensibilización²¹. Pensamos que habiendo hoy en día alternativas terapéuticas como el dasatinib y nilotinib, nos parece más adecuada la suspensión del imatinib y su sustitución por uno de estos fármacos en estos casos.

Dermatosis neutrofílicas

Se han descrito 2 casos de síndrome de Sweet en pacientes tratados con imatinib, en uno de ellos al menos con asociación temporal clara^{56,57}. También se ha descrito el caso de un paciente con una hidradenitis neutrofílica ecrina secundaria a imatinib⁴⁷, 2 casos de eritema nodoso⁵⁸, 3 casos de paniculitis neutrofílica recurrente⁵⁹⁻⁶¹ y un caso de foliculitis neutrofílica⁶².

Necrólisis epidérmica tóxica

Existe publicado un caso de una paciente con LMC que desarrolló una erupción ampollosa cutánea y mucosa muy severa después de un trasplante alogénico de médula ósea (con acondicionamiento con fludarabina y busulfán) y del tratamiento con imatinib⁶³. La relación con imatinib es algo dudosa, ya que estaba tomando también otros fármacos y la erupción apareció tras meses en tratamiento con imatinib.

Fotosensibilidad

Se han publicado 2 estudios que describen varios casos de fotosensibilidad en pacientes en tratamiento de larga duración con imatinib^{15,64}, así como un caso de dermatitis fotoinducida⁶⁵.

Otras reacciones cutáneas

Se han descrito casos de erupción cutánea micosis fungoide-like⁶⁶, porfiria cutánea tarda⁶⁷, pseudoporfiria⁶⁸ y fragilidad cutánea con formación de ampollas^{69,70} en pacientes tratados con imatinib.

Conclusión

El imatinib es un fármaco bien tolerado, aunque no exento de efectos adversos, alguno de ellos graves. Las reacciones adversas cutáneas son uno de los más frecuentes. En este artículo hemos realizado una revisión exhaustiva de los efectos secundarios causados por este fármaco, haciendo hincapié en los cutáneos, y exponemos las recomendaciones para su manejo. Al ser un fármaco con numerosas indicaciones, alguna de ellas dermatológicas, cada vez va a ser más frecuente observar en nuestra consulta pacientes con efectos adversos derivados de su uso. Un correcto conocimiento de estas reacciones y su manejo es de gran importancia, ya que la adherencia al tratamiento es fundamental para su eficacia en enfermedades potencialmente mortales como la LMC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

- McArthur G. Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma protuberans. *Semin Oncol.* 2004;3:30–6.
- Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, Sanna A, Cimminiello M, Raimondi R, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood.* 2009;114:709–18.
- Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP. Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: A review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:377–90.
- Ustun C, DeRemer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2011;35:1143–52.
- Botella-Estrada R, Soriano V, Rubio L, Nagore E. KIT mutations in a series of melanomas and their impact on treatment with imatinib. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:838–40.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23:1054–61.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Cancer Therapy Evaluation Program [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute [citado 31 Oct 2012]. Disponible en: <http://evs-nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/About.html>
- Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: Long-term considerations. *Arch Toxicol.* 2012;86:1–12.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408–17.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2251–9.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260–70.
- Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousset P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:5143–50.
- Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther.* 2011;24:386–95.
- Basso FG, Boer CC, Correa ME, Torrezan M, Cintra ML, de Magalhães MH, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer.* 2009;17:465–8.
- Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI-571) in Philadelphia chromosome positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:201–6.
- Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:409–29.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127–34.
- Brouard M, Saurat JH. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med.* 2001;345:618–9.
- Marin D, Marktel S, Bua M, Armstrong L, Goldman JM, Apperley JF, et al. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: Some practical considerations. *Haematologica.* 2002;87:979–88.
- O'Brien S, Berman E, Moore JO, Pinilla-Ibarz J, Radich JP, Shami PJ, et al. NCCN Task Force Report. Tyrosine kinase inhibitor therapy selection in the management of patients with chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9: S1–25.
- Nelson RP, Cornetta K, Ward KE, Ramanuja S, Fausel C, Cripe LD. Desensitization to imatinib in patients with leukemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:216–22.
- Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist.* 2004;9:271–81.
- Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment specific issues: related to safety, fertility and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003;40:21–5.

24. Scheinfeld N. Imatinib mesylate and dermatology, part 2: A review of the cutaneous side effects of imatinib mesylate. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:228–31.
25. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: The role of the middle-level practitioner. *J Support Oncol.* 2012;10:14–24.
26. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta DermVenereol.* 2010;90:73–6.
27. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Cutaneous lichenoid eruption caused by imatinib mesylate in a Japanese patient with chronic myeloid leukaemia. *Acta DermVenereol.* 2009;89:325–6.
28. Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). *J Dermatolog Treat.* 2004;15:253–5.
29. Prabhash K, Doval DC. Lichenoid eruption due to imatinib. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:287–8.
30. Dalmau J, Peramiqul L, Puig L, Fernandez-Figueras MT, Roe E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol.* 2006;154:1213–6.
31. Grossman WJ, Wilson DB. Hypopigmentation from imatinib mesylate (Gleevec). *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:214.
32. Arora B, Kumar L, Sharma A, Wadhwa J, Kochupillai JWV. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2004;15:358–9.
33. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med.* 2002;347:446.
34. Resende RG, Teixeira RG, Vasconcelos FD, Silva ME, Abreu MH, Gomez RS. Imatinib-associated hyperpigmentation of the palate in post-HSCT patient. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40:e140–3.
35. Mattsson U, Halbritter S, Morner Serikoff E, Christerson L, Warfvinge G. Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: A report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:e12–6.
36. McPherson T, Sherman V, Turner R. Imatinib-associated hyperpigmentation, a side effect that should be recognized. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:82–3.
37. Wehrle-Haller B. The role of Kit-ligand in melanocyte development and epidermal homeostasis. *Pigment Cell Res.* 2003;16:287–96.
38. Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:189–94.
39. Woo SM, Huh CH, Park KC, Youn SW. Exacerbation of psoriasis in a chronic myelogenous leukemia patient treated with imatinib. *J Dermatol.* 2007;34:724–6.
40. Cheng H, Geist DE, Piperdi M, Virk R, Piperdi B. Management of imatinib-related exacerbation of psoriasis in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Australas J Dermatol.* 2009;50:41–3.
41. Deguchi N, Kawamura T, Shimizu A, Kitamura R, Yanagi M, Shibagaki N, et al. Imatinib mesylate causes palmoplantar hyperkeratosis and nail dystrophy in three patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Dermatol.* 2006;154:1216–8.
42. Miyagawa S, Fujimoto H, Ko S, Hirota S, Kitamura Y. Improvement of psoriasis during imatinib therapy in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Br J Dermatol.* 2002;147:406–7.
43. Thachil J. T-regulatory cell response in psoriasis and changes with imatinib therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e1022.
44. Konstantopoulos K, Papadogianni A, Dimopoulou M, Kourelis C, Meletis J. Pityriasis rosea associated with imatinib (STI571, Gleevec). *Dermatology.* 2002;205:172–3.
45. Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E, Barbagallo T, Bellani E, Vassallo C, et al. Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;5:240–3.
46. Cho AY, Kim DH, Im M, Lee Y, Lee Y, Seo YJ, et al. Pityriasis rosea-like drug eruption induced by imatinib mesylate (Gleevec™). *Ann Dermatol.* 2011;23:360–3.
47. Dib EG, Ifthikharuddin JJ, Scott GA, Partilo SR. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by imatinib mesylate (Gleevec) therapy. *Leuk Res.* 2005;29:233–4.
48. Brouard MC, Prins C, Mach-Pascual S, Saurat JH. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with STI571 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology.* 2001;203:57–9.
49. Schwarz M, Kreuzer KA, Baskaynak G, Dorken B, le Coutre P. Imatinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in two patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2002;69:254–6.
50. Gambillara E, Laffitte E, Widmer N. Severe pustular eruption associated with imatinib and voriconazole in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology.* 2005;211:363–5.
51. Vidal D, Puig L, Sureda A, Alomar A. STI571-induced Stevens-Johnson syndrome. *Br J Haematol.* 2002;119:274–5.
52. Pavithran K, Thomas M. Imatinib induced Stevens-Johnson syndrome: Lack of recurrence following re-challenge with a lower dose. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:288–9.
53. Hsieh HJ, Chan AL, Lin SJ. Stevens-Johnson syndrome induced by combination of imatinib and allopurinol. *Chemotherapy.* 2009;55:197–9.
54. Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: A case report. *Br J Haematol.* 2002;117:620–2.
55. Mahapatra M, Mishra P, Kumar R. Imatinib-induced Stevens-Johnson syndrome: recurrence after re-challenge with a lower dose. *Ann Hematol.* 2007;86:537–8.
56. Ayirookuzhi SJ, Ma L, Ramshesh P, Mills G. Imatinib-induced Sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol.* 2005;141:368–70.
57. Liu D, Seiter K, Mathews T, Madahar CJ, Ahmed T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking imatinib mesylate. *Leuk Res.* 2004;28:61–3.
58. Drummond A, Micallef-Eynaud P, Douglas WS, Hay I, Holyoake TL, Drummond MW. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571, Glivec). *Br J Haematol.* 2003;120:911–3.
59. De Masson A, Bouvresse S, Clérici T, Mahé E, Saïag P. Recurrent neutrophilic panniculitis in a patient with chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesilate and dasatinib. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:135–9.
60. Assouline S, Laneuville P, Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:2623–4.
61. Ugurel S, Lahaye T, Hildenbrand R, Glorer E, Reiter A, Hochhaus A, et al. Panniculitis in a patient with chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib. *Br J Dermatol.* 2003;149:678–9.
62. García-Romero MT, Durán-McKinster C, de Ocariz MS, Carrasco-Daza D, Palacios-López C, Orozco-Covarrubias L, et al. Imatinib mesylate-induced neutrophilic folliculitis in a teenager. *Int J Dermatol.* 2012;51:1529–30.
63. Schaich M, Schäkel K, Illmer T, Ehninger G, Bornhäuser M. Severe epidermal necrolysis after treatment with imatinib and consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2003;82:303–4.
64. Rousselot P, Larghero J, Raffoux E, Calvo F, Tulliez M, Giraudier S, et al. Photosensitization in chronic myelogenous leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Br J Haematol.* 2003;120:1091–2.

65. Brazzelli V, Muzio F, Manna G, Moggio E, Vassallo C, Orlandi E, et al. Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28:2–5.
66. Clark SH, Duvic M, Prieto VG. Mycosis fungoides-like reaction in a patient treated with Gleevec. *J Cutan Pathol*. 2003;30:279–81.
67. Ho AY, Deacon A, Osborne G, Mufti GJ. Precipitation of porphyria cutanea tarda by imatinib mesylate? *Br J Haematol*. 2003;121:375.
68. Timmer-de Mik L, Kardaun SH, Kramer MH, Hayes DP, Boussemma MT. Imatinib-induced pseudoporphyria. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:705–7.
69. Reddy H, Horne HL, Maung Z. Skin fragility and blistering secondary to imatinib. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:572–3.
70. Verma SM, Murphy G. Skin fragility and blistering with imatinib mesylate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:496–8.