



**HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
RADIOLOGÍA E IMAGEN

**“Determinación de los grados de esteatosis hepática en pacientes con
cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante”.**

A:

DRA. ROSARIO MARGOT CAMARGO ZEBADÚA

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Alejandro Hernández Martínez
Médico radiólogo intervencionista

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Mario Martínez Jiménez
Médico cirujano y Maestro en ciencias

Junio del 2023



Determinación de los grados de esteatosis hepática en pacientes con cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante. Por Rosario Magot Camargo Zebadúa. Se distribuye bajo una licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



**HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO MORONES PRIETO**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
RADIOLOGÍA E IMAGEN**

**“Determinación de los grados de esteatosis hepática en pacientes con cáncer de mama
tratadas con terapia adyuvante”.**

A:

DRA. ROSARIO MARGOT CAMARGO ZEBADÚA

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Alejandro Hernández Martínez
Médico radiólogo intervencionista

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Mario Martínez Jiménez
Médico cirujano y Maestro en ciencias

SINODALES

Dr. Jorge Guillermo Reyes Vaca – Neuroradiólogo _____

Presidente

Dr. Carlos Lambert Cerda – Radiólogo _____

Sinodal

Dr. Alejandro Hernández Martínez – Intervencionista _____

Sinodal

Dr. Raúl Martínez Martínez - Intervencionista _____

Sinodal

Junio del 2023

Resumen.

Debido a la creciente incidencia del cáncer de mama y a la gran morbi-mortalidad que éste genera, resulta crucial el desarrollo de nuevos métodos de screening para la detección oportuna de esta patología y sus comorbilidades; una de estas condiciones es la esteatosis hepática no alcohólica. Considerando que el hígado es la principal vía de diseminación metastásica, es vital tener presente la rapidez con la que puede aparecer el depósito de grasa en pacientes que reciben estas terapias para no caer en el error de creernos en la certeza de estar ante un proceso de diseminación tras la aparición de una alteración en los marcadores hepáticos.

La esteatosis no alcohólica puede desarrollarse en pacientes oncológicos que reciban quimioterapia o terapia endócrina, tales como tamoxifeno o anastrozol, que son los tratamientos de primera línea en pacientes pre y postmenopáusicas.

En este esenario, entendemos a la esteatosis hepática no alcohólica como una condición clínica común y se considera un problema de salud actual. Por esta razón, es conveniente determinar los grados de esteatosis en pacientes con cáncer de mama que reciben terapia adyuvante, y determinar si existe una relación significativa entre el uso de estos medicamentos y el desarrollo de esteatosis.

En este estudio se incluyeron 107 pacientes y se encontró que el 79% tuvo algún grado de esteatosis, sin diferencias entre los grupos de edad, peso ni índice de masa corporal. Al comparar la presencia de esteatosis hepática en los grupos que recibieron terapia adyuvante, en los que recibieron tamoxifeno se presentó en el 75% y en el grupo de anastrozol 85%.

Dado lo anterior, en algunos hospitales se realiza un ultrasonido hepático previo al tratamiento del cáncer de mama, con la intención de detectar invasión regional, con la detección secundaria de esteatosis, por lo que es importante aplicar este protocolo inicial en todos los hospitales para evaluar la seguridad de estos medicamentos, y, a partir de esta medida, inferir la asociación del medicamento y el riesgo al desarrollo de esteatosis.

Palabras clave: cáncer de mama, esteatosis hepática, metástasis, terapia adyuvante, tamoxifeno, anastrozol.

Índice

RESUMEN.....	6
ÍNDICE	7
LISTA DE CUADROS	8
LISTA DE TABLAS	8
LISTA DE GRÁFICOS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE DEFINICIONES.....	9
RECONOCIMIENTOS.....	10
ANTECEDENTES.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	15
SUJETOS Y METODOLOGÍA.....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	16
CUADRO DE VARIABLES:.....	17
TIPO DE MUESTREO ³⁶⁻³⁷	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
ASPECTOS ÉTICOS:.....	18
PLAN DE TRABAJO.....	19
<i>Recursos humanos y materiales</i>	19
<i>Capacitación de personal</i>	19
<i>Financiamiento: Ninguno.</i>	19
RESULTADOS.....	19
.....	23
DISCUSIÓN.....	24
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	25
CONCLUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

Lista de cuadros

Cuadro 1 - Variables	17
Cuadro 2 - Cálculo de la muestra	18

Lista de tablas

Tabla 1	20
Tabla 2	21
Tabla 3	22
Tabla 4	22

Lista de gráficos

Gráfico 1	21
Gráfico 2	23

Lista de abreviaturas

- NAFLD: Esteatosis hepática no alcohólica (siglas en inglés).
- RM: Resonancia magnética.
- TC: Tomografía computarizada.
- US: ultrasonido.

Lista de definiciones

- Comorbilidad: Enfermedad o condición causada por una enfermedad primaria.
- Efectos adversos: efecto no deseado de un fármaco.
- Hepatotoxicidad: Daño hepático causado por la exposición a un medicamento.
- Metástasis: Actividad tumoral en un órgano o lugar diferente al sitio de origen.
- Tratamiento adyuvante: Tratamiento complementario para el cáncer que se administra posterior al tratamiento principal y que ayuda a disminuir el riesgo de recurrencia.

Reconocimientos.

A Raúl, mi esposo. Te dedico el resultado de este trabajo. Gracias por tu paciencia y por creer en mi, me ayudas siempre a convertirme en mejor persona. Te amo.

A Mila. Llegaste en el momento justo cuando más lo necesitaba.

A mis padres. Gracias por darme las herramientas para convertirme en lo que soy ahora.

A mis hermanos, mi familia, amigos y maestros. Gracias por todo el aprendizaje que de alguna forma me ha ayudado a alcanzar este logro.

Antecedentes.

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo^{3,4}. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control⁵.

En México en el 2014 la incidencia de cáncer de mama alcanzó los 28.75 casos nuevos por cada 100 000 mujeres, 7.35 más casos nuevos respecto al 2007⁶. En el 2013 se consideró al cáncer de mama como la segunda causa de mortalidad por tumores malignos con 14 defunciones por cada 100 000 mujeres. Se estima que en México mueren 14 mujeres al día por cáncer de mama abarcando el 13.8% de las muertes en mujeres mayores de 20 años y esto debido a las bajas tasas de eficiencia en la detección⁷. Todavía menos frecuente es el diagnóstico de cáncer de mama por los síntomas de la metástasis y no por el tumor primario.

La incidencia y mortalidad con tendencia ascendente del cáncer de mama están determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%⁸.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama, se encuentran los relacionados al estilo de vida⁹: Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra, dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans, obesidad, principalmente en la posmenopausia, sedentarismo, consumo de alcohol mayor a 15 g/día, tabaquismo¹¹.

La promoción de las conductas favorables a la salud para la prevención del cáncer de mama puede disminuir hasta en 30% la incidencia en la población^{3,9}.

Tratamiento sistémico adyuvante.

El objetivo de la terapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica antes del desarrollo de clones resistentes, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes¹².

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de

enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global, sin detrimento en la calidad de vida¹³⁻¹⁵.

Entre toda la gama de medicamentos usados en la terapia adyuvante, el tamoxifeno que es uno de los más comúnmente empleados, funciona como agente antiestrogénico que actúa uniéndose al receptor de estrógenos e inhibiendo competitivamente su unión al estradiol¹⁶.

El tamoxifeno es el tratamiento de primera línea en pacientes pre y postmenopáusicas sin hormonoterapia previa a dosis de 20 mg por día por cinco años, ya que éste reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador así como la aparición de un segundo primario¹⁷. Así también, en la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos se considera que el tamoxifeno es el tratamiento de elección¹⁸.

Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico del cáncer mamario.

El número de mujeres que sobreviven tras un tratamiento por cáncer mamario es cada vez mayor. Esto ha permitido observar las consecuencias consideradas como toxicidad tardía en diferentes áreas, inclusive aquellas con una frecuencia baja pero significativamente mayor en comparación con el grupo sin tratamiento¹⁹.

El cáncer de mama por sí mismo, su tratamiento y su toxicidad, además de las comorbilidades preexistentes, establecen una compleja interacción cuyo resultado determinará el desenlace de la enfermedad. Por otra parte, a raíz de un diagnóstico más temprano y de los resultados obtenidos con los nuevos avances terapéuticos, el número de supervivientes a largo plazo es cada vez mayor, lo que hace que los efectos tóxicos del tratamiento médico y sus consecuencias puedan llegar a ser muy importantes, por el impacto que producen en la calidad de vida de los pacientes²⁰.

La hepatotoxicidad es la lesión causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar hepatotoxicidad²¹, los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad^{22,23}. Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática²⁴.

Los efectos adversos más frecuentes descritos asociados al uso de tamoxifeno son un aumento en frecuencia y volumen de las metrorragias, irregularidades menstruales y erupciones cutáneas. Otros efectos adversos menos frecuentes son hipercalcemia, edemas, anorexia, prurito vulvar, depresión, mareos y cefaleas²¹.

También se han documentado casos aislados de tromboembolismo pulmonar, discrasias sanguíneas, toxicidad ocular, psicosis, cáncer de endometrio y toxicidad hepática²²⁻²⁴.

Comparado con la frecuencia en la población general, los pacientes con cáncer de mama incluidos en el estudio NASBP B-14²⁵ y tratados con placebo multiplican por tres su riesgo de presentar una alteración enzimática hepática, sin embargo, el estudio revela que, el número de casos de hepatotoxicidad prácticamente se duplica cuando las mujeres son tratadas con tamoxifeno²⁶.

En los casos publicados de pacientes tratadas con tamoxifeno que desarrollan alteraciones hepáticas predominan dos patrones de lesión: colestasis con o citólisis y la esteatohepatitis^{24,26}.

En este escenario, entendemos a la esteatosis hepática no alcohólica como una condición clínica muy común y se considera un problema de salud actual. La NAFLD (por sus siglas en inglés), ha sido descrita en pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno hasta en un 30-38%²⁷. En un estudio realizado de 2008 a 2011 en Israel, Nseir MD concluyó que la NAFLD se presenta en 45.2% de las mujeres con cáncer de mama vs.16.4%, de los casos controles (pacientes sanas) ($P = 0.002$)²⁸. La NAFLD tiene un riesgo de progresión a fibrosis en 20-40%, cirrosis en 30% así como enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma²⁸.

La NAFLD puede desarrollarse en pacientes oncológicos que reciban quimioterapia o terapia endócrina. NAFLD, sin embargo, el mayor factor de riesgo para padecerla son la obesidad y diabetes^{13,21}.

Por otro lado, los nuevos inhibidores de la aromatasa son una opción terapéutica con una buena tolerancia, alta efectividad y especificidad en las recidivas y en los casos de tumores resistentes al tratamiento con tamoxifeno. Estos inhibidores de la aromatasa actúan bloqueando la conversión esteroide en los tejidos periféricos, ejercen poco efecto sobre el tejido ovárico y han demostrado su efectividad y baja toxicidad²⁹, como tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado de la mujer menopáusica. Entre los inhibidores de la aromatasa, los más utilizados son los de tipo *No esteroideos*: análogos de la aminoglutetimida y del grupo imidazol (lo más comunes anastrozol y letrozol).

Se describe entonces que, la NAFLD se asocia con el cáncer de mama independientemente de los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. La NAFLD produce un aumento general de la mortalidad relacionada con enfermedad hepática y cardiovascular²⁸. Estudios recientes reportan asociación entre la NAFLD y el riesgo de patología maligna extrahepática. En un estudio transversal, Nseir et al, demostró que los pacientes con NAFLD tienen una alta prevalencia en adenomas colorectales (34.7%), neoplasias en estadio avanzado (18.6%), en comparación con pacientes con hígado no graso²⁸.

Dados los antecedentes, el tamoxifeno es por tanto, un fármaco de primera línea con eficacia demostrada cuyo uso puede estar justificado durante al menos 5 años, incluso tras la aparición de alteraciones hepáticas leves, por el beneficio que aporta^{3,10-11}, pero la frecuencia con la que aparecen cambios morfológicos hepáticos y la posibilidad de que algunos pacientes puedan desarrollar una hepatotoxicidad severa, según los criterios del Consenso de París, plantean la necesidad de monitorizar periódicamente la función hepática y de realizar, al menos, una exploración de imagen anual³⁰⁻³¹.

Diagnóstico y seguimiento de la hepatotoxicidad.

En un estudio realizado en 2016, se comparon estudios para diagnosticar hígado graso por diferentes modalidades imagenológicas, como TC, RM y ultrasonografía³³, con criterios definidos para cada método. Debido a que el ultrasonido es un método ampliamente utilizado como herramienta diagnóstica es importante tener claros los criterios para el diagnóstico de la estatois.

Los criterios ecográficos evaluados son³⁴: a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón. b) Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa, c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma, d) Atenuación del sonido, e) Hepatomegalia.

Con estos hallazgos, se consideran diferentes grados de infiltración grasa: 0= sin infiltración, 1= leve, cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia. 2= moderada cuando se agrega atenuación del sonido. 4= severa cuando no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma³⁵.

En vista que el estudio demostró que el ultrasonido es una técnica moderadamente efectiva para el diagnóstico de esteatosis hepática³² y para la clasificación de la severidad de la enfermedad³⁴ de manera global, es mínimamente indispensable la valoración hepática por éste método de estudio en pacientes con cáncer de mama y que estén bajo terapia neoadyuvante.

Justificación.

Debido al creciente aumento en la incidencia de tumores malignos de mama, su diagnóstico y tratamiento oportuno, permiten la supervivencia de estas pacientes, por lo que resulta crucial la elaboración de un plan que permita no sólo la búsqueda y seguimiento de las lesiones mamarias *per se*, sino la exploración intencionada de comorbilidades asociadas al tratamiento de la enfermedad.

La esteatosis hepática no alcohólica se considera un proceso benigno y reversible, sin embargo, no detenido ni tratado a tiempo puede derivar en una esteatohepatitis y finalmente cirrosis.

El grado de esteatosis en ausencia de hepatitis y cirrosis, también se ha correlacionado con la activación de las células estrelladas del hígado, que son las responsables de la fibrosis hepática, demostrándose en otros estudios que la cirrosis secundaria a esteatosis hepática fluctúa entre un 7 y 16%.

Pregunta de investigación.

¿El uso de tamoxifeno representa mayor factor de riesgo mayor para el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes oncológicos en comparación con el uso de anastrozol?

Hipótesis.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es mayor en pacientes con antecedente de cáncer de mama que son tratadas con tamoxifeno que en las pacientes tratadas con anastrozol.

Objetivos.

Objetivo principal: Determinar los grados de esteatosis hepática en pacientes con cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante.

- **Objetivos específicos:**
 - Demostrar la presencia o ausencia de esteatosis hepática en pacientes con terapia con tamoxifeno.
 - Establecer el grado ecográfico de esteatosis hepática en pacientes tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama.
 - Demostrar la presencia o ausencia de esteatosis hepática en pacientes con terapia con anastrozol.
 - Establecer el grado ecográfico de esteatosis hepática en pacientes tratadas con tamoxifeno por cáncer de mama.

Sujetos y Metodología.

Lugar de realización: Departamento de radiología del Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí.

Universo de estudio: Pacientes femeninos con antecedente de cáncer de mama que acudan a ultrasonido hepático de seguimiento.

Criterios de selección:

- **Inclusión:** Pacientes que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama con un mínimo de 5 años.
- **Exclusión:** Pacientes con consumo de alcohol >15g/d.
Pacientes con hepatitis B o C conocida.
Pacientes con enfermedades autoinmunes.
Pacientes que hayan recibido transfusión sanguínea.
Pacientes con obesidad (IMC >30 kg/m²).
Pacientes con lesiones focales hepáticas, que alteren la ecogenicidad del hígado.
Pacientes con recidiva que estén recibiendo quimioterapia actualmente.

Diseño de estudio: Analítico, prospectivo, de casos y controles.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: la finalidad de un estudio de casos y controles es determinar si existe una relación significativa entre la exposición a un factor y la presencia de una enfermedad determinada, por lo que calculará el tamaño de la muestra mediante una table 2x2, así, existirán en la muestra casos expuestos (a), casos no expuestos (c), controles expuestos (b) y controles no expuestos (d).

A continuación, se muestra el cuadro de variables a estudiar, con la definición operacional, valores a utilizar, unidades, tipo de variable y su cifrado.

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Esteatosis hepática	Presencia de esteatosis hepática	0 = No 1= Si	N/A	Dicótoma
Tamoxifeno	Uso tamoxifeno >5 años	0 = No 1= Si	N/A	Dicótoma
Anastrozol	Uso anastrozol >5 años	0 = No 1 = Si	N/A	Dicótoma
Independiente				
Grado de esteatosis hepática	Grado ecográfico de esteatosis hepática	1: Leve 2: Moderada 3: Severa	N/A	Categórica Ordinal
Variables de Control (confusoras)				
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	50-75	Años	Continua
IMC	Índice de masa corporal al momento del US	Bajo peso Perso normal Sobre peso	N/A	Categórica Ordinal

Cuadro 1 - Variables

Tipo de muestreo ³⁶⁻³⁷

Cuadro 2 - Cálculo de la muestra

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right\}^2$$

		Confianza %	Potencia %	Z =
$\alpha =$	0.05	95	80	1.96
$\beta =$	0.20			0.84
$P_1 =$	0.452 ⁽²⁸⁾	Probabilidad de efecto en un grupo		
$P_2 =$	0.164 ⁽²⁸⁾	Probabilidad de efecto en el otro grupo		
n =	39.1			
Redondeo =	40.0			
P =	0.308	Promedio de las 2 probabilidades		

Análisis estadístico.

Al tratarse de frecuencias relativas de uso de Tamoxifeno y anastrozol en los grupos de estudio, se calcularán los porcentajes, para determinar la posible significancia estadística en las diferencias observadas, utilizando la prueba basada en la distribución de Chi Cuadrada (χ^2); en caso de encontrar significancia, se calculará la fuerza de asociación mediante el llamado "Odds Ratio" (Razón de Momios), con su intervalo al 95% de confianza así como el Riesgo Atribuible a la Población (RAP).

Aspectos éticos:

Investigación sin riesgo.

Plan de trabajo

Recursos humanos y materiales

Los recursos serán proporcionados por la unidad de Imagenología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto “, con el uso del ultrasonido en el área de radiología.

Recursos humanos: 1 Tesista, el cual realizará la investigación mediante asesores y colaboradores.

Recursos materiales: Ultrasonido Logiq P5 BT11 Modelo GE Healthcare.

- Transductor convexo de 3-5 MHz con preset de abdomen.
- Hoja de recolección de datos.

Capacitación de personal

Consistencia inter e intra observador por medio de índice Kappa donde se anexa hoja de recolección de datos ultrasonográfico en anexo; los cuales se observará los valores a ser estudiados y se comparará si existe diferencia o no de lo observado en el ultrasonido mediante la toma de datos de dos médicos en el área de Imagenología.

Financiamiento: Ninguno.

Resultados.

Se incluyeron 107 pacientes, y se encontró como objetivo primario que el 79% de los pacientes que se les realizó ultrasonido hepático en forma prolectiva tuvieron algún grado de esteatosis hepática.

El tipo de tratamiento de terapia de reemplazo hormonal fueron con dos medicamentos: tamoxifeno en el 60% de los pacientes y anastrozol en el 40% restante. Como objetivo secundario se compararon los grupos de pacientes en

tratamiento con tamoxifeno vs aquellos con anastrozol. La edad en ambos grupos fue igual con 59 años vs 58.9 años, respectivamente ($p=0.77$). Tampoco se observó diferencias en el peso o en el índice de masa corporal entre los grupos ($p=0.595$ y 0.538 , respectivamente). Al comparar la presencia de esteatosis hepática entre ambos grupos se observa que en el grupo de tamoxifeno se presentó en 49 pacientes (75%) y en el grupo de anastrozol en 36 pacientes (85%). El análisis inferencial no demostró significancia estadística entre ambos grupos ($p=0.197$).

Tabla 1

Tabla 1. Datos demográficos	
Edad	59.12 ± 5.6
Peso	69.13 ± 23
IMC	27.3 ± 4.3
Sin esteatosis hepática	21%
Grados de esteatosis hepática	79%
Grado I	38%
Grado II	39%
Grado III	2%
Tipo de terapia de reemplazo hormonal	
Tamoxifeno	60%
Anastrozol	40%

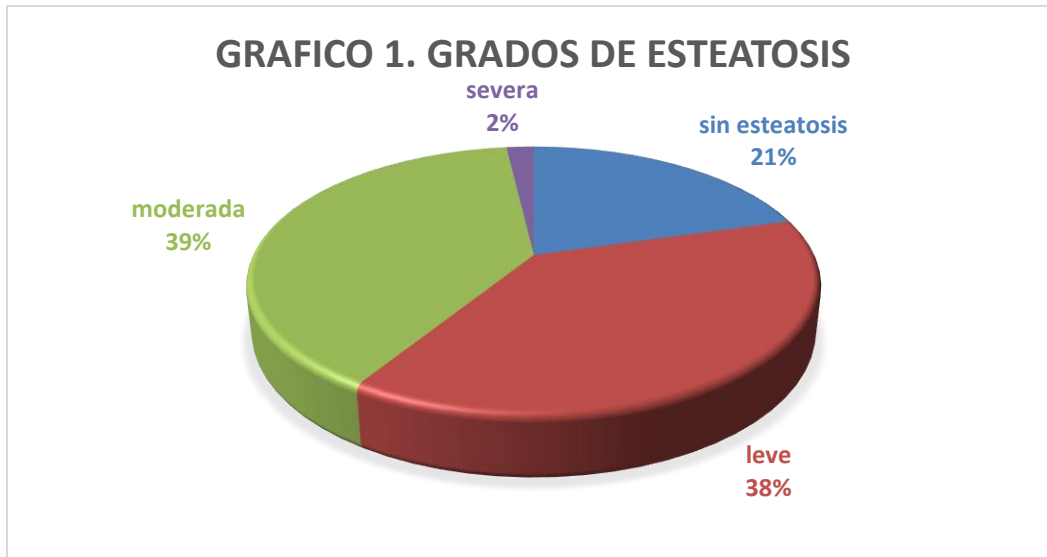


Gráfico 1

Tabla 2

Variable	Grupo Tamoxifeno (n=65)	Grupo anastrozol (n=42)	<i>p</i>
Edad	59.25 (5.8)	58.93 (5.2)	0.77
Peso	70.15 (24)	67.69 (22)	0.595
Peso normal	46	32	0.538
Sobrepeso	19	10	
Esteatosis hepática	49 (75)	36 (85)	0.197

Tabla 3. Comparación del grado de esteatosis hepática entre ambos grupos.

Tabla 3

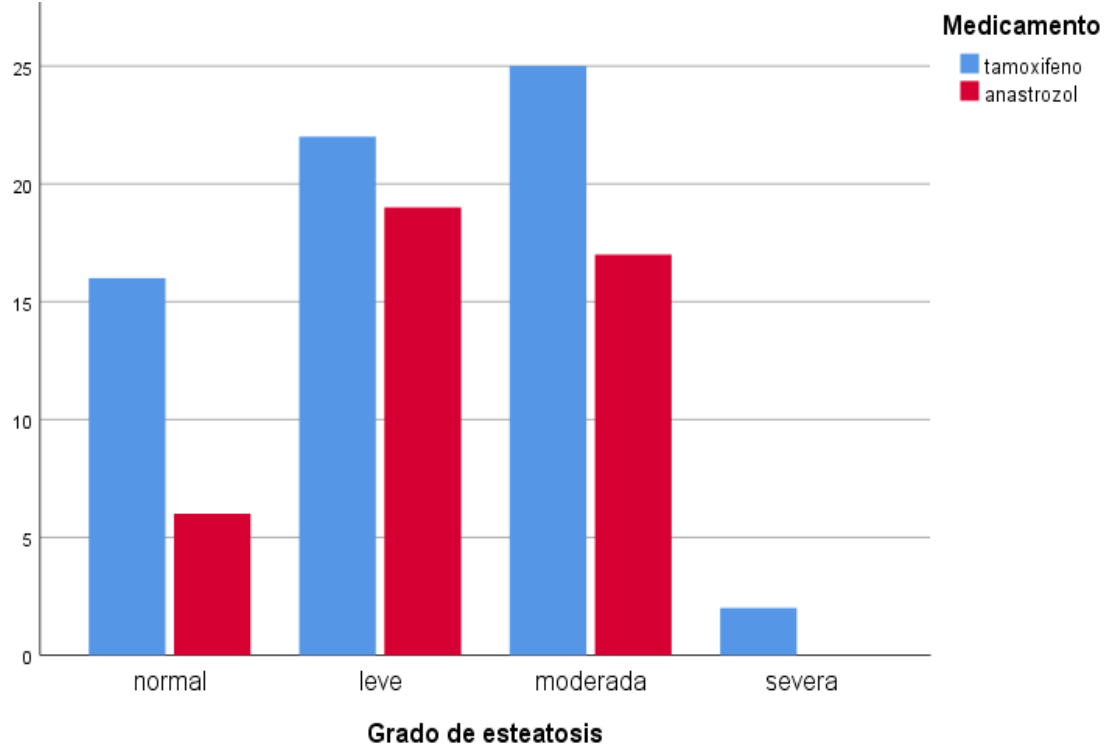
	Grado de esteatosis				Total
	normal	leve	moderada	severa	
tamoxifeno	16	22	25	2	65
anastrozol	6	19	17	0	42
Total	22	41	42	2	107

Tabla 4

Estadísticos de prueba^a	
	Grado de esteatosis
U de Mann-Whitney	1310.500
W de Wilcoxon	3455.500
Z	-.372
Sig. asintótica(bilateral)	.710
^a Variable de agrupación: medicamento	

Gráfico 2

Gráfico 2. Grados de esteatosis hepática entre los grupos de estudio.



Discusión.

En México en el 2014 la incidencia de cáncer de mama alcanzó los 28.75 casos nuevos por cada 100 000 mujeres, 7.35 más casos nuevos respecto al 2007⁶. En el 2013 se consideró al cáncer de mama como la segunda causa de mortalidad por tumores malignos con 14 defunciones por cada 100 000 mujeres. Se estima que en México mueren 14 mujeres al día por cáncer de mama abarcando el 13.8% de las muertes en mujeres mayores de 20 años y esto debido a las bajas tasas de eficiencia en la detección⁷

El tratamiento adyuvante se utiliza como una forma de evitar la recurrencia sistémica en estas pacientes a través de su efecto en la enfermedad micrometastásica. Entre toda la gama de medicamentos en la terapia adyuvante el tamoxifeno es uno de los más comúnmente empleados a través de su efecto antiestrogénico, siendo esta la terapia de primera línea de tratamiento en estas pacientes. La hepatotoxicidad se ha documentado en casos aislados de pacientes en tratamiento con tamoxifeno, que en estudios han demostrado que aquellas tratadas con él, duplican el riesgo de presentar hepatotoxicidad.^{26,22-24} Otros fármacos utilizados son los inhibidores de la aromatasas, los cuales han demostrado adecuada tolerancia, alta efectividad y especificidad en las recidivas de tumores resistentes a tamoxifeno.^{28,29}

Este estudio se centró en si existían diferencias entre las pacientes tratadas con tamoxifeno vs aquellas tratadas con anastrozol, con los resultados observados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos, así también sin diferencias en cuanto a la severidad de la esteatosis hepática. Con lo que el uso de tamoxifeno nos confiere una tasa de morbilidad aceptable.

En comparación con otros estudios, en algunos hospitales existe un protocolo de manejo de referencia para cáncer de mama, en donde se realiza el ultrasonido de hepático con la intención de detectar invasión regional del primario, y como hallazgo secundario se hace el diagnóstico de esteatosis sin ser relevante para la seguridad

de los medicamentos de reemplazo hormonal, por lo que aún no ocurre un impacto en la intervención con base a los grados de esteatosis.

Limitaciones y fortalezas.

El estudio no cuenta con un plan de trabajo en la atención del paciente con cáncer de mama en terapia neoadyuvante con la solicitud previa de un ultrasonido hepático para evaluar en forma inicial la seguridad de los medicamentos tamoxifeno y anastrozol, por lo que a partir de esa medida se pudiera inferir la asociación del tipo de medicamento de reemplazo hormonal y el riesgo a tener mayor gravedad de esteatosis, incluso dosis dependiente.

No se cuenta con valores de concordancia inter e intra observador ya que fueron supervisados por adscritos de radiología e imagen expertos en el tema.

Perspectivas a futuro. Se considera que gracias a este estudio, por el alta frecuencia de aparición de esteatosis grado dos y tres, se tendría que realizar un seguimiento de imagen en varias etapas del tratamiento durante 5 años, con valoración de gastroenterología y nutrición.

Conclusión.

Nuestro estudio nos refuerza las medidas de seguimiento con énfasis en las complicaciones de la paciente con cáncer de mama en tratamiento. Con los resultados obtenidos se respalda un bajo riesgo de tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de este tipo de pacientes, sin diferencias con el uso de inhibidores de la aromatasa.

Se cuenta con valores de concordancia inter e intra observador ya que fueron supervisados por adscritos de radiología e imagen expertos en el tema.

Debido a la alta frecuencia de aparición de esteatpsis grado I y II, consideramos un buen inicio en el seguimiento de estas pacientes y es necesario un estudio controlado aleatorizado donde se evalúen a las pacientes previo al inicio de la terapia y posterior a ella y ver si incrementó la frecuencia de esteatosis hepática, y compararla entre los dos grupos de medicamentos.

Bibliografía.

1. Globocan 2004. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
2. Albain KS, Paik S, van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast*. 2009; Suppl 3:S141-S145
3. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima Revisión. *GAMO 2017:(Supl. 1):5-73*.
4. Organización Panamericana Sanitaria/Organización Mundial de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos 2014. Washington D.C. 2014.

5. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2015.
6. Consejo Nacional de Población. Documento Metodológico: Proyecciones de la población de México 2010-2050. Consejo Nacional de Población, 2015.
7. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 Octubre) [Homepage on the internet]. Aguascalientes, AGS: INEGI; c2015 [actualizada 16 octubre 2015; consultado 25 mayo 2017].
8. Witten M, Parker CC. Screening Mammography: Recommendations and Controversies. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):667-675. doi:10.1016/j.suc.2018.03.003
9. UICC. Prevention: Breast Cancer Risk Factors and Prevention. The Breast Health Global Initiative. 2017.
10. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
11. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud.
12. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora-Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cancer infiltrante de la glándula mamaria. *Cancerología* 3 (2008): 7-17.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
15. Invasive Breast Cancer 2017, NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339:1-18 y 71-85.
17. Sparano J, Gray R, Della F et al. Adjuvant Chemotherapy guided by a 21 Gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018 jul 12; 379(2):111-121.
18. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz. Neoadjuvant treatment of breast cancer Clinical and research perspective. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S73-S77.
19. From Cancer patient to cancer survivor, IOM (Institute of Medicine) Report 2006 ISBN 0-309-09595-6.
20. Bower JE, Bak K, Breitbart W, et al. Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: An ASCO practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-1850.
21. Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354(7):731-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052270>.

22. Abad F, Novalbos J, López Rodríguez R, Martínez Sancho E. Nuevas herramientas farmacogenéticas contra el cáncer. Prescripción de fármacos. 2004;10(7):50-2.
23. Buzdar A. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. *The Oncologist*. 2003; 8:335-41.
24. Formulario modelo de la OMS 2004. Sección 8: Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en los cuidados paliativos.
25. Cano Paniagua, A., Cifuentes Posada, L. M., & Amariles Muñoz, P. J. (2017). Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 32(4), 337-348.
26. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(7):876-87. [https:// doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA)
27. Castell J, Miñana M. Hepatitis inducida por tóxicos. Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión. *GH Contin*. 2003;2(5):190-6.
28. Kaplowitz N. Drug Induced - Hepatotoxicity. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):826-39. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-6-826>
29. A. Bolli, M. Marino Current and future development of estrogen receptor ligands: applications in estrogen-related cancers *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 5 (2011), pp. 210-229
30. Mamounas, Eleftherios P. "NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions." *Clinical medicine & research* vol. 1,4 (2003): 309-26. doi:10.3121/cmr.1.4.309
31. Ching CK, Smith PG, Long RG. Tamoxifen-associated hepato- cellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992;339:940.
32. Lee YS, Lee HS, Chang SW, et al. Underlying nonalcoholic fatty liver disease is a significant factor for breast cancer recurrence after curative surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17277. doi:10.1097/MD.00000000000017277
33. Nseir W, Abu-Rahmeh Z, Tsipis A, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and breast cancer. *Isr Med Assoc J* 2017;19:242–5.
34. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, de Costa EB, Valente A, de Moura MC. Tamoxifen-associated steatohepatitis – report of three cases. *J Hepatol* 1995; 23: 95-7.
35. Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaltli I. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol* 2007; 24: 367-71.
36. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-73.
37. Wilson SR, Rosen IE, Chin-Sang HB, et al. Fatty infiltration of the liver: An imaging challenge. *J Can Assoc Radiol* 1982; 33: 227232.
38. D. Singh, C.J. Das, M.P. Baruah Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled *Indian J Endocrinol Metab [Internet].*, 17 (2013), pp. 990-995
39. M. Koplay, M. Sivri, H. Erdogan, A. Nayman Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease *World J Hepatol.*, 7 (2015), pp. 769-776
40. S. Saadeh, Z.M. Younossi, E.M. Remer, T. Gramlich, J.P. Ong, M. Hurley, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease *Gastroenterology.*, 123 (2002), pp. 745-750

41. Schlesselman J.J., Sample Size Requirements in Cohort and Case – Control Studies of Disease. Am J Epid. 99:381-384,1974.
42. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A practical manual. Geneva: World Health Organization, 1991.