



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
U.M.A.E. GINECOOBSTETRICIA NO. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS Y  
DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS SÉRICOS  
RELACIONADOS CON HEPATOPATÍA EN PACIENTES  
CON METÁSTASIS HEPÁTICAS POR CÁNCER DE MAMA"**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN:



**RADIOLOGÍA E IMAGEN**

PRESENTA  
**DR. GABRIEL MACÍAS RODRÍGUEZ**

ASESOR DE TESIS  
**DRA. GEOMAR IVONNE BECERRA ALCANTARA**

GENERACIÓN 2007-2010

No. DE REGISTRO: R-2009-3504-22

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



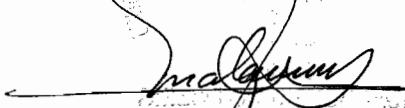
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

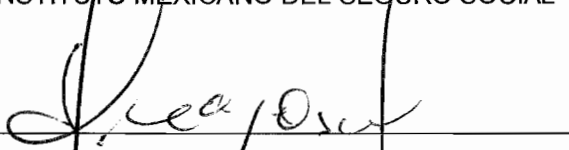
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA**  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL




---

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ**  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
U.M.A.E. GINECO OBSTETRICIA NO. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



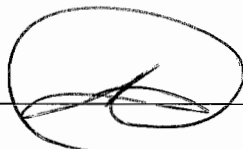
---

**DR. JORGÉ RAMÍREZ PÉREZ**  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN.  
JEFE DE SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN.  
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



---

**DRA. GEOMAR IVONNE BECERRA ALCANTARA**  
MÉDICO RADIÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN.  
U.M.A.E. GINECO OBSTETRICIA NO. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



---

## **INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

**DRA. CÍRIGO VILLAGÓMEZ LUISA  
LOURDES**  
Médico Radiólogo adscrito al servicio de  
Radiología e Imagen  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional “La Raza”

**DRA. RAMOS MEDINA FRANCISCA**  
Médico Radiólogo adscrito al servicio de  
Radiología e Imagen  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional “La Raza”

## **INVESTIGADOR PRINCIPAL.**

**DRA. BECERRA ALCÁNTARA  
GEOMAR IVONNE**  
Médico Radiólogo adscrito al servicio de  
Radiología e Imagen  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional “La Raza”

**DR. ROBLEDO MARTINEZ  
HIPOLITO.**  
Médico Radiólogo adscrito al servicio de  
Radiología e Imagen  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional “La Raza”

**DRA. CARRILLO MONTES MA.  
GUADALUPE.**  
Jefe del Laboratorio Clínico.  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3.  
Centro Médico Nacional “La Raza”

**DRA. PANZI ALTAMIRANO ROSA  
MARIA**  
Jefe del departamento de Radiología e  
Imagen  
UMAE Gineco- obstetricia No. 3  
Centro Médico Nacional “La Raza”

## **TESISTA**

**DR. GABRIEL MACIAS RODRIGUEZ**  
Médico Residente de tercer año del  
servicio de Radiología e Imagen  
UMAE Dr. Gaudencio González Garza  
Centro Médico Nacional “La Raza”.

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS**

POR PERMITIRME VIVIR.  
PADRE RICARDO NIEVES. POR TUS BENDICIONES.

### **A MIS PADRES**

MANUEL MACÍAS Y MA. DEL SOCORRO RODRÍGUEZ POR HABERME DADO VIDA Y ENCAMINARME A DONDE HE LOGRADO LLEGAR, GRACIAS POR SU APOYO.

### **A MI ASESORA DE TESIS**

DRA. GEOMAR BECERRA MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO POR BRINDARME PARTE DE SU TIEMPO, PACIENCIA Y COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS PARA LA TERMINACION DE ESTE LOGRO.

### **A LOS DOCTORES DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA E IMAGEN U.M.A.E. "LA RAZA"**

EN ESPECIAL AL DR. RAUL GOMEZ Y JORGE RAMIREZ POR SU APOYO, COMPENSIÓN Y COLABORACIÓN EN MI APRENDIZAJE.

### **A MI NOVIA**

CELINA HERNÁNDEZ POR TU INFINITO AMOR, INCONDICIONADO APOYO Y POR HABERME DADO TANTOS ANIMOS DURANTE TODO ESTE TIEMPO.

# INDICE

1. Título.....	6
2. Resumen.....	7
3. Marco teórico.....	8
4. Justificación.....	21
5. Planteamiento del problema.....	21
6. Objetivo general y específicos.....	21
7. Hipótesis.....	21
8. Material y método.....	21
9. Tipo de estudio.....	22
10. Criterios de inclusión y eliminación.....	22
11. Tamaño de muestra.....	22
12. Variables.....	22
13. Análisis estadístico.....	26
14. Aspectos éticos.....	26
15. Recursos y financiamiento.....	26
16. Factibilidad.....	26
17. Resultados.....	27
18. Análisis de resultados.....	89
19. Conclusiones.....	93
20. Hoja de recolección de datos.....	96
21. Cronograma de actividades.....	98
22. Anexos.....	99
23. Bibliografía.....	116

**HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS Y  
DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS SÉRICOS  
RELACIONADOS CON HEPATOPATÍA EN  
PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS POR  
CÁNCER DE MAMA**

## RESUMEN

**TÍTULO:** Hallazgos ultrasonográficos y determinación de elementos séricos relacionados con hepatopatía en pacientes con metástasis hepáticas por cáncer de mama.

**ANTECEDENTES:** El cáncer de mama representa un desafío en materia de salud pública, a nivel mundial es la segunda causa más común de muerte por cáncer en mujeres. Éste puede causar metástasis a cualquier área del cuerpo como hueso, pulmón e hígado. La frecuencia de metástasis hepáticas por cáncer de mama es del 5% al 12 %, lo que es un determinante principal de supervivencia. Hay muchos métodos disponibles para la detección de enfermedad metastásica hepática que incluyen pruebas de laboratorio y métodos de imagen. Entre las primeras se incluyen marcadores no específicos de inflamación, determinación de enzimas y parámetros de colestasis. Una alteración en los niveles normales de estos elementos serológicos, es un indicativo indirecto de patología hepática que, en pacientes con cáncer de mama, obliga a descartar metástasis. Para discriminar entre alteraciones serológicas debidas a metástasis o a la presencia de otras enfermedades hepáticas o de la vía biliar, existen diversas opciones de imagen. En general, el US y la CT permanecen como los primeros estudios de imagenología para detectar y caracterizar a la mayor parte de los pacientes con sospecha de tumores de hígado y su utilidad se relaciona con la detección de enfermedad hepática, caracterización de lesiones hepáticas, evaluación del estado de la vía biliar, la evaluación de la respuesta a tratamiento y la evaluación de la anatomía vascular para planificación quirúrgica. Debido a los costos y disponibilidad de los métodos de imagen, su utilización debe ser bien planificada para mejorar el manejo de las pacientes y optimizar los recursos.

**OBJETIVO:** Conocer si existe relación entre los niveles de los elementos séricos relacionados con hepatopatía en las pacientes con cáncer de mama y los hallazgos ultrasonográficos sugestivos de metástasis hepáticas

**MATERIAL Y METODOLOGIA:** De los estudios ultrasonográficos hepáticos realizados en esta unidad a pacientes con antecedente de cáncer de mama del 01 de enero al 31 de diciembre de 2008, se seleccionó una muestra aleatoria correspondiente a los meses impares del segundo semestre del año. Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos, así como los reportes de laboratorio para conocer los valores de las pruebas serológicas de funcionalidad hepática próximas al estudio ultrasonográfico, conocer el tipo de cáncer y estadio.

**TIPO DE ESTUDIO:** Retrospectivo, transversal, descriptivo.

**RESULTADOS Y ANÁLISIS:** El 51% de los estudios que se realizan en la sala de ultrasonido general son de hígado y vías biliares y el 80% de éstos se realizan en pacientes con cáncer de mama, por lo que el 40.9% de todos los estudios se realizan por esta indicación. De los estudios realizados, el 7.3% mostraron un hallazgo sugestivo de metástasis. Se realizaron en promedio 5.5 determinaciones metabolitos séricos por paciente que incluyó BT, BD, BI, FA, DHL, AST o ALT. De las 40 pacientes en quienes se reportó sospecha ultrasonográfica de metástasis hepáticas, el 50% presentó nódulo único y el otro 50% múltiple. Las pacientes con nódulos múltiples mostraron determinaciones más altas del límite máximo y más altas que las pacientes que presentaron nódulo único o no mostraron ningún nódulo y éstas últimas mostraron determinaciones por debajo de los límites máximos. Las determinaciones de los metabolitos séricos de las 5 pacientes en quienes se corroboró la metástasis hepática en algún otro método de imagen, mostraron elevación por arriba del límite máximo en al menos un parámetro, excepto en una paciente, en quien sólo se obtuvo DHL y no pudimos conocer los valores de otros metabolitos.

**CONCLUSIONES:** El 66% de las pacientes con hallazgo ultrasonográfico sugestivos de metástasis hepática, mostraron una determinación anormal de alguno de los metabolitos séricos estudiados, predominantemente en los resultados de las pruebas de BD, FA, DHL, AST y ALT. Debido a que la literatura reconoce el 5-12% como prevalencia de metástasis hepáticas en las pacientes con cáncer de mama, sugerimos que, en nuestra unidad, el ultrasonido de hígado y vías biliares ha sido empleado para detección de metástasis hepáticas, independientemente del estado clínico de las pacientes. Los nódulos hepáticos únicos rara vez se manejaron clínicamente como enfermedad metastásica, a menos que su morfología fuera heterogénea con centro ecogénico y periferia hipocóica (en diana de tiro), que se acompañara de sintomatología sugestiva de actividad metastásica, elevación en la determinación de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT y que fuera visible en otro método de imagen. Los nódulos hepáticos múltiples, frecuentemente se manejaron clínicamente como enfermedad metastásica, aún cuando no se corroborara su presencia en otros métodos de imagen, y siempre se acompañaron de sintomatología sugestiva de actividad metastásica y en la mayoría de los casos de elevación en la determinación de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT. Sugerimos que el ultrasonido de hígado y vías biliares en pacientes con cáncer de mama debe realizarse exclusivamente para estadificación al momento del diagnóstico, así como en los casos en que la vigilancia médica descubra sintomatología que sugiera actividad tumoral o que las pruebas de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT se encuentren elevadas. No se recomienda la realización de ultrasonido de hígado y vías biliares como método de detección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de mama sin sintomatología que sugiera actividad tumoral sistémica y con determinaciones séricas de BT, BD, FA, DHL, AST y ALT normales. El 59.5% (116 casos) de la pacientes sin hallazgo ultrasonográfico sugestivo de metástasis, mostraron resultados de laboratorio normales y el motivo de la solicitud del estudio es desconocida y no fue investigada.



## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

El cáncer de mama representa un desafío en materia de salud pública (1), a nivel mundial es la segunda causa más común de muerte por cáncer en mujeres (después del cáncer pulmonar) (2). Su frecuencia varía ampliamente; los países de Norteamérica y Europa son los que tienen frecuencia más alta y los países de Asia y África tienen la más baja. En general los países Latinoamericanos también tienen baja frecuencia a excepción de Argentina y Uruguay (1). La Sociedad Americana de Cancerología reportó en el año 2001 aproximadamente 192,000 nuevos casos de cáncer de mama invasivo diagnosticados a mujeres en los Estados Unidos (2). En nuestro país actualmente el carcinoma mamario es la neoplasia maligna invasora más común y es la causa más frecuente de muerte por enfermedad maligna en la mujer, constituyendo el 20 a 25% de todos los casos de cáncer en la mujer y contribuyendo con un 15-20% de la mortalidad por cáncer. De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas el número de nuevos casos que se presentaron en México en el 2004 fue de 13,895. (RHNM, SSA, 2004), siendo los estados con mayor frecuencia: D.F., Jalisco, Nuevo León, Veracruz y Estado de México, con mayor índice de mortalidad al producir 14 muertes al día con un promedio de 45 años de edad y diagnosticándose el 55% de los casos en etapas avanzadas, (3, INEGI 2000).

El cáncer de mama se puede extender a cualquier área del cuerpo. Las regiones más comunes en orden de frecuencia son el hueso, el pulmón y el hígado. Sin embargo las metástasis por cáncer de mama pueden tener una variación muy alta. Reportándose en 5 a 12 % de los pacientes metástasis confinadas en el hígado (2).

El hígado es un órgano importante desde una perspectiva oncológica y radiológica (5), siendo la enfermedad metastásica con implicación del hígado uno de los problemas más comunes en la práctica oncológica. La literatura publicada es una razonable reflexión de la severidad del problema, siendo el hígado uno de los órganos más comúnmente afectados por la enfermedad (7). Esto en parte a las condiciones propias de la glándula como son: el alto flujo de sangre (aproximadamente el 25 % del gasto cardíaco), una anatomía microscópica favorable (sinusoides hepáticos y los espacios en la membrana basal subendotelial) y un ambiente bioquímico rico que favorece el crecimiento rápido de los depósitos metastásicos en el hígado (5).

Las metástasis ("extensión de un tumor") son un foco secundario de enfermedad causada por transporte hematógeno, linfogénico o ductal de materia viva o muerta de un foco primario de enfermedad. En el sentido estricto del término, la metástasis es el foco "hijo" o secundario de un tumor maligno primario. Esto puede manifestarse como una metástasis local (con una relación local al tumor primario o como una metástasis vecina debido a crecimiento de un tumor continuo, ej. en carcinoma de vesícula biliar), metástasis regional (dentro del sistema linfático regional) o metástasis a distancia. Las metástasis ocurren espontáneamente o debido a transporte mecánico. Las metástasis hepáticas se desarrollan a través de la vena portal (en particular en carcinomas del tracto gastrointestinal), vía arteria hepática (ej. pulmón, mama, esófago, páncreas, y en melanomas) o vía penetración linfática retrógrada y extensión a lo largo del lumen vascular. Esto ocurre en 30 a 35 % de todas las neoplasias y en 45 a 50 % de los tumores abdominales (8).

Los objetivos de la imagenología del hígado en oncología son la detección de la enfermedad hepática, la caracterización de las lesiones del hígado, la organización de las neoplasias, la evaluación del estado de la vía biliar, la evaluación de la respuesta a tratamiento y la evaluación de la anatomía vascular para planificación quirúrgica y colocación de bomba de quimioterapia. Es importante entender la utilidad de las modalidades de imagen para dirigirse óptimamente a un cuestionamiento clínico (5).

### **PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD METASTÁTICA**

La prevalencia verdadera de la enfermedad metastásica es desconocida. Numerosas publicaciones reflejan el tiempo relativo al curso de la enfermedad y la sensibilidad para detectar pequeños focos de enfermedad clínicamente o con métodos de imagen. En un reporte de varias series de autopsias que incluyeron los años 1905 a 1973, del 24% al 36 % de pacientes que murieron por alguna neoplasia tenían implicación hepática. En 1950, Abrams et. al. examinó una serie de 1,000 casos de autopsias con tumores epiteliales en la cual el cáncer colorrectal, de *mama*, pulmón, y carcinoma gástrico explican dos terceras partes de los primarios. El hígado y los nódulos linfáticos abdominales eran los sitios más comúnmente implicados (49 % para ambos [494 de 1,000 y 495 de 1,000, respectivamente]). En esta serie de autopsias las metástasis hepáticas estaban presentes en 102 de 167 pacientes (61 %) de los pacientes con *carcinoma de mama*. El problema con la serie de autopsias es que reflejan la enfermedad en su etapa final. Muchos pacientes no tienen enfermedad metastásica demostrable en el tiempo de detección del tumor primario o cuando son resecados, pero desarrollarán metástasis hepática en un periodo posterior ya sea por preexistencia de micrometástasis o por diseminación de la enfermedad en forma local no detectable. En una tentativa de dirigirse a este problema, Gilbert y Kagan estudiaron los casos de pacientes con cáncer y enfermedad metastásica y agruparon a estos en dos categorías: (a) pacientes vistos en autopsia que habían muerto después de 1 año posterior al diagnóstico inicial (presumiblemente por un rápido crecimiento o tumores agresivos) y (b) pacientes con tumores menos agresivos y en quienes podría presumirse la prevalencia de metástasis en el momento del diagnóstico y en la autopsia. En pacientes que murieron dentro del primer año por carcinoma de mama, el 1 % tenía metástasis al momento del diagnóstico contra un 45 % a 60 % en autopsias (5, 6).

En muchos pacientes, la presencia de la participación hepática es la determinante principal de supervivencia. El resultado de los pacientes con enfermedad metastásica hepática por otra neoplasia primaria diferente al carcinoma colorrectal no han sido estudiados en forma exhaustiva sin embargo la mediana para la supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas por carcinoma colorrectal es de 4 a 12 meses a partir del tiempo de diagnóstico de la enfermedad metastásica. Entre aquellos pacientes con una metástasis solitaria, el 45 % están vivos en 2 años mientras que sólo el 12 % están vivos en 3 años. Sin resección o terapia, casi ningún paciente sobrevive 5 años. Palmer et al. persiguió un grupo de 30 pacientes con metástasis hepáticas irresecables quienes rechazaron someterse a tratamiento adicional. Catorce tenía metástasis sincrónica, mientras que 16 tenía metástasis metacrónicas. En 24 pacientes (80 %), menos del 25% de la totalidad del hígado estaba implicada. El intervalo medio del diagnóstico primario al diagnóstico de la enfermedad metastásica metacrónica eran 16 meses. La supervivencia media total eran 16 meses, mediana total de 12 meses, y supervivencia media del diagnóstico del tumor primario del tumor eran 25 meses (7).

En un informe reciente de un estudio de 912 pacientes con carcinoma de mama llevado a cabo entre 1982 y 1987, 47 pacientes (el 5.2 %) que desarrollaron metástasis hepáticas, treinta y un pacientes se encontraba en etapa UICC (Union Internationale Contra le Cancer) I o II en el diagnóstico inicial y estas eran tratadas con mastectomía y resección de los nódulos linfáticos axilares. Otras eran tratadas con radioterapia postoperatoria, quimioterapia adyuvante o terapia hormonal. Diez pacientes desarrollaron metástasis hepáticas aisladas y 11 tenían enfermedad hepática sincrónica local o regional y/o extrahepática. La mediana del intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento, la detección clínica y la detección de la enfermedad recurrente era 20.2 meses. Treinta y un de los 47 pacientes fueron tratados y sólo seis mostró respuesta. De estos pacientes tratados, la supervivencia mediana era de 4 meses (6,7).

### **BIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD METASTASICA HEPÁTICA**

El proceso de invasión y metástasis de las células neoplásicas es sumamente complejo y no totalmente comprendido (7).

El potencial metastásico entre los tumores se diferencia marcadamente sin tener en cuenta el tamaño del tumor y este potencial depende de una variedad de factores. Fidler y Hart mostraron inicialmente que las neoplasias están compuestas de subpoblaciones heterogéneas caracterizadas por inmunogenicidad, tasa de crecimiento, cariotipos, receptores y susceptibilidad citotóxica a los medicamentos diferente. Como resultado cada subpoblación tiene un diferente potencial metastásico. Los resultados de numerosos estudios tienen confirmada la participación de las metástasis a ciertos órganos sin ser esta de tipo arbitrario y sin poder ser explicada únicamente en base al flujo sanguíneo (7).

El hígado puede ser el sitio "fértil" para las células metastásicas debido a la presencia de factores hormonales que promueven el crecimiento celular.

### **MORFOLOGÍA**

Las metástasis de hígado pueden ocurrir como lesiones bien delimitadas solitarias o múltiples y pueden infiltrar en última instancia la totalidad del tejido hepático. Las metástasis por si mismas resultan en *hepatomegalia* extrema (> 5,000 g). En la mayor parte de los casos, esta claramente limitada por nódulos de un color blanco grisáceo y de consistencia firme. La consistencia depende de la proporción de células cancerígenas en un estroma fibroso. Las metástasis tienden a aumentar la superficie del hígado; la localización esta raramente confinada únicamente al interior del hígado. Un nodo solitario es encontrado en aproximadamente el 10 % de los pacientes en el momento del diagnóstico; en 15 a 20 % de los casos, sólo un lóbulo es el afectado. Este a menudo tiene una depresión central debido a la necrosis del tumor causada por un flujo sanguíneo insuficiente dentro del tumor, en algunas ocasiones, las metástasis están rodeadas en una pseudocápsula fibrosa. El tejido que rodea inmediatamente a las metástasis esta caracterizado ocasionalmente por una decoloración oscura, azulada o rojiza debido a hiperemia venosa (**infarto de Zahn**) (9).

*Histológicamente* las metástasis son muy similares al tumor primario. Sin embargo, también puede haber diferenciación considerable, que hace la clasificación del tumor primario difícil e incierta o en algunos casos imposible.

En la cirrosis hepática las metástasis son menos frecuentes, debido a la alterada estructura vascular del hígado cirrótico, un aumento en el contenido de las metaloproteínas, disminución en la expresión de las moléculas de adhesión o el hecho de que los pacientes no sobreviven lo suficiente para la formación de metástasis, hecho que hace evidente el corto tiempo de supervivencia como resultado de la combinación de cirrosis y carcinoma. La regresión espontánea ha sido reportada en algunas ocasiones. El tejido adyacente a menudo muestra en forma local, una reacción de hepatitis no específica (activación de células Kupffer, infiltración de células redondas de los sinusoides, cambios portales, necrosis celular e infiltraciones nodulares) (9).

### SEMIOLÓGÍA

La aparición y crecimiento de las metástasis hepáticas son acompañados por incremento en el malestar general, debilidad, ataques febriles, dolor abdominal superior, falta de apetito, sudoración nocturna y pérdida de peso. La hepatomegalia es encontrada frecuentemente, junto con un aumento de la consistencia del hígado y ocasionalmente la palpación de los nódulos tumorales. El bazo también puede incrementar su tamaño. La ictericia por lo general se desarrolla cuando el tumor continúa su desarrollo. El derrame pleural, (refleja la obstrucción de la vena cava inferior), la ascitis (refleja metástasis peritoneales), el hemoperitoneo y la trombosis de la vena portal pueden ocurrir. En algunas ocasiones existe aumento de los nódulos linfáticos, especialmente en la región supraclavicular derecha. Las células del tumor tienen una vida media limitada en la circulación sanguínea (<24 horas) si el sistema inmunológico se encuentra intacto (9, 10).

En términos de tratamiento el cáncer de mama puede ser dividido en 1) carcinomas no invasivos que incluyen el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) y el carcinoma ductal in situ (CDIS) (estadio 0) (anexo 3), 2) carcinomas invasivos locales o regionales operables con o sin carcinoma no invasivo asociado (estadio clínico I, estadio II, y algunos estadios IIIA) (anexo 3), 3) carcinomas invasivos locales o regionales inoperables con o sin carcinomas asociados (estadios clínicos IIIB, estadio IIIC y algunos tumores del estadio IIIA) y 4) carcinoma metastásico o recurrente (estadio IV) (4).

Conceptualmente el tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento con cirugía local conservadora, radioterapia o ambos, además de tratamiento sistémico con quimioterapia citotóxica, terapia endocrina, terapia biológica o combinación de estos. La necesidad para una selección de varias terapias locales o sistémicas esta basada en el número de factores pronósticos (4).

Los factores incluyen histología del tumor, características clínico-patológicas del tumor primario, afectación de los nódulos linfáticos, contenido de receptores hormonales por el tumor, presencia o ausencia de metástasis detectables, condiciones asociadas como la edad de la paciente y estado menopáusico.

La decisión de usar una terapia adyuvante requiere la consideración del riesgo de recurrencia con la terapia local, la magnitud de los beneficios al aplicar la terapia y la toxicidad. La decisión de este proceso requiere la colaboración de un equipo de trabajo médico y del paciente.

Estudios aleatorios han estimado el valor de terapias adyuvantes en mujeres postmenopausicas con cáncer de mama con receptores positivos a estrógenos. Estos estudios han comparado generalmente las tasas de respuesta objetiva y de la cirugía conservadora de mama con tratamientos basados en tamoxifeno, anastrozol, anastrozol plus-tamoxifeno o letrozol (4).

Las guías de la NCCN (Nacional Comprehensive Cancer Network) hablan sobre la determinación de receptores de estrógenos y progesterona contenidos en los cánceres primarios de mama. Los pacientes con cáncer invasivo de mama que tienen receptores positivos para estrógenos o progesterona están considerados para una terapia adyuvante endocrina independiente de su edad, la afectación de nódulos o la quimioterapia adyuvante administrada.

Esta firmemente establecido en beneficio en la terapia endocrina adyuvante con tamoxifeno (anexo 4) para mujeres premenopausicas o postmenopausicas. En mujeres con cáncer de mama y receptores para estrógenos o progesterona el tamoxifeno como adyuvante disminuye las probabilidades de recurrencia en 39% y las probabilidades anuales de mortalidad en un 31% independientemente del uso de quimioterapia, edad de la paciente, estado menopáusico o afectación de nódulos linfáticos axilares. Estudios aleatorios prospectivos demuestran que la duración óptima del uso del tamoxifeno es de 5 años.

Estudios han evaluado el tratamiento de mujeres postmenopausicas con inhibidores de la aromatasa en etapas tempranas del cáncer de mama. Estos estudios han utilizado inhibidores de la aromatasa como una terapia adyuvante inicial o como terapia secuencial después de 4.5 a 6 años del uso de tamoxifeno.

Resultados de estudios aleatorios han proporcionado evidencia de beneficio sobre la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas que recibieron una terapia endocrina con tamoxifeno seguido secuencialmente de anastrozol (4).

En estadios I, IIA, IIB, O T3N1M0, la recomendación para estudios iniciales y de seguimiento para pacientes con cáncer de mama incluye: un examen físico minucioso, un conteo de células sanguíneas (biometría hemática), conteo plaquetario, pruebas de función hepáticas, mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido mamario; es necesaria, la determinación de receptores tumorales de estrógenos o progesterona y la valoración integral de la enfermedad.

Los estudios adicionales que incluyen exploraciones óseas, tomografía computarizada, resonancia magnética o ultrasonido abdominal son opcionales. Estos estudios no están indicados en pacientes con estadio I sin signos o síntomas de enfermedad metastásica y no son necesarios en muchos pacientes con etapa temprana del cáncer mamario. Exploraciones óseas con radionúclidos, imágenes abdominales por tomografía computada, ultrasonido o resonancia magnética están típicamente indicados únicamente para pacientes con signos o síntomas relacionados al sistema óseo o abdomen (ej. estudios óseos por elevación de fosfatasa alcalina, o exploraciones abdominales por alteraciones en pruebas de función hepática) o en enfermedad T3N1M0. Estas recomendaciones están soportadas por estudios en la evolución de pacientes con diagnósticos recientes de cáncer de mama por exploraciones óseas, ultrasonidos hepáticos y radiografías de tórax. Las metástasis están identificadas en exploraciones óseas en 5.1%, 5.6% y 14% de pacientes en estadio I, II y III respectivamente, y no existe evidencia de metástasis por ultrasonido de hígado o radiografías de tórax en pacientes con estadio I o II de la enfermedad (4).

La evaluación inicial para pacientes con estadio III es similar a la de pacientes con estadio I o estadio II. El seguimiento incluye un examen físico, una determinación de células sanguíneas (biometría hemática), un conteo plaquetario, radiografía de tórax, exploración ósea, revisión patológica y determinación pre-quimioterapia de los receptores de tumor ER/PR y HER 2, mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido mamario en todos los casos.

La tomografía computarizada abdominal, el ultrasonido abdominal, y la resonancia magnética deben realizarse si, en ausencia de síntomas, existen anomalías de las enzimas hepáticas o la fosfatasa alcalina.

#### VIGILANCIA POST TERAPIA.

La terapia de seguimiento es optimizada por miembros del equipo médico e incluye la interpretación de un examen médico físico y de una mamografía. En pacientes que se someten a terapia conservadora de mama, la mamografía es el primer estudio de seguimiento a los 6 meses después de la terapia de radiación. Por otra parte, no existe evidencia de soporte para usar los marcadores tumorales de cáncer de mama, radiografías de hueso, tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones o exploraciones por ultrasonido en pacientes asintomáticos ya que no proporcionan ninguna ventaja sobre la supervivencia o capacidad para paliar la enfermedad recurrente y por lo tanto no son recomendados (4).

#### **PAPEL DE LOS MÉTODOS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA**

Hay varias consideraciones prácticas para el radiólogo que evalúa a pacientes con enfermedad metastásica. La presencia de enfermedad intra o extrahepática es vital para el cuidado de un paciente con una neoplasia primaria conocida. Para un oncólogo, la enfermedad estará definida por una lesión o tumor que pueda ser medido en dos planos perpendiculares (*y b*) pueda ser seguido con métodos de imagen (7).

Por los métodos de imagen de vigilancia, el radiólogo debe proporcionar medidas bidimensionales de las mismas lesiones para realizar comparación. La labor del radiólogo es proporcionar entre una a tres mediciones en las lesiones hepáticas (u otros sitios) y dar seguimiento a éstas lesiones con el tiempo. Si en un intervalo de seguimiento no hay cambios en su tamaño, es muy importante que la exploración sea comparada con exploraciones obtenidas en un tiempo posterior. Diferencias sutiles entre dos exploraciones secuenciales pueden hacerse evidentes cuando las imágenes obtenidas en un periodo de tiempo más prolongado son evaluadas. Los tumores metastásicos de crecimiento lento como los carcinoides, son a menudo estables sobre periodos de tiempo prolongados, a veces hasta 12 a 18 meses. A veces es muy difícil la medición de una lesión geográfica. En estos casos, nuestro acercamiento es medir la dimensión más grande de la lesión y después medir la dimensión perpendicular a la primera. Intuitivamente, la adición de la dimensión cefalocaudal debería ser de ayuda. Sin embargo, la mayor parte de los protocolos de quimioterapia no explican el tamaño en dimensión; por lo tanto, la mayor parte de los oncólogos no toman esta medida en consideración. Es también importante la identificación de enfermedad extrahepática en el peritoneo, mesenterio, retroperitoneo y pelvis (7).

Finalmente, el oncólogo a menudo quiere conocer si cualquiera de las presentes anomalías son susceptibles a realizar una biopsia percutánea, porque la confirmación histológica es a menudo necesaria en pacientes con historia de cáncer primario o múltiple. El segundo aspecto importante de los métodos de imagen es el seguimiento en la evaluación de la respuesta. Los oncólogos determinan la respuesta en base a un área calculada determinando las medidas bidimensionales (5).

La respuesta no es una evaluación cualitativa de un cambio pero es un resultado aceptado. Una respuesta completa al tratamiento es (100 %) en la resolución del tamaño de la enfermedad.

Una respuesta parcial en la reducción de la enfermedad mayor al 50 %, pero menor al 100 %. Ninguna respuesta es la reducción de menos del 50 %. La progresión considera un 25 % en el incremento del tamaño de la enfermedad preexistente o enfermedad en un sitio nuevo (7).

### DIAGNÓSTICO MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTASICA HEPÁTICA

Hay muchos métodos disponibles para la detección de enfermedad metastásica hepática, incluyendo una variedad de pruebas de laboratorio y métodos de imagen (5,7,11).

**BIOQUÍMICA:** Los signos no específicos de inflamación se hacen más evidentes. Un incremento de la  $\alpha$ GT, (alfa glutamato transaminasa) es la característica inicial como un valor aislado; acompañado por altos parámetros relacionados a la colestasis. Además, hay un aumento de DHL (deshidrogenasa láctica), ALT (alanino aminotransferasa), AST (aspartato transaminasa) y el cociente de DeRitis. la  $\gamma$ GT (gamma glutamil transferasa) también es vista como un parámetro de control en quimioterapia. Mientras que los marcadores tumorales pueden ser de ayuda para establecer el diagnóstico y clasificar las metástasis, estos son de mayor importancia en la monitorización del curso de la enfermedad (9).

Hallazgos de laboratorio y marcadores tumorales en sospecha de metástasis hepáticas.

	ENZIMA
Signos no específicos de inflamación	↓ PCR ↑ hierro ↑ cobre ↑ $\alpha$ globulinas ↑ fibrinógeno ↓ haptoglobinas ↑ $\Gamma$ gt anemia ↑ dímero D
Parámetros de colestasis	↑ Fosfatasa alcalina ↑ Leucin aminopeptidasa (LAP) ↑ $\gamma$ GT
Enzimas	↑ DHL ↑ AST ↑ ALT ↓ ChE AST/ALT = >2 $\gamma$ GT/AST = >12 (ALT+AST)/GDH = < 15
Marcadores tumorales	Mama Ca 15 - 3, CEA

TRADUCIDO DEL TEXTO ORIGINAL: KUNTZ E, Kuntz H-D. Hepatology Principles and Practice, 2da. Ed. Springler, Germany, 2006. Cap 37, pp 797. (9)

## MÉTODOS DE IMÁGEN

Dentro de los métodos de imagen disponibles se encuentran la CT, la RM, el ultrasonido transabdominal, intraoperatorio, laparoscópico y la exploración con radionúclidos .

Las opciones de estudios de imagen en gran parte dependen del criterio clínico, disponibilidad, familiaridad del clínico con el estudio y condición clínica del paciente. En general, el US y la CT permanecen como los primeros estudios de imagenología para detectar y caracterizar a la mayor parte de los pacientes con sospecha de tumores de hígado (10).

### ULTRASONIDO

La ecografía es una excelente modalidad de screening para la enfermedad hepática metastásica debido a su relativa exactitud, velocidad, ausencia de radiación ionizante y disponibilidad (16) Es una prueba excelente para visualizar obstrucción biliar o enfermedad de la vesícula biliar e identificar patrón vascular (3).

Es muy sensible en la diferenciación de un quiste de una lesión sólida de hígado. A pesar de estas ventajas, la ecografía no se utiliza uniformemente como técnica de investigación de primera línea en la búsqueda de enfermedad metastásica en los Estados Unidos, donde la TC ha ocupado ese papel. Sin embargo a escala mundial la ecografía se utiliza comúnmente y en manos expertas compete tanto con la TC como con la RM en la detección de lesiones metastásicas. Contrariamente a la creencia popular, las lesiones pequeñas se pueden ver muy bien en ecografía y no es su tamaño sino su ecogenicidad lo que determina la visibilidad de la lesión en una ecografía. Es decir, una masa muy diminuta de solo unos pocos milímetros se ve fácilmente si tiene una ecogenicidad aumentada o disminuida respecto al parénquima hepático adyacente. Como la mayoría de las metástasis son hipocogénicas o hiperecogénicas un cuidadoso examen debería permitir su detección. Además la capacidad multiplanar de la ecografía permite una excelente localización segmentaria de las masas con capacidad de detectar la proximidad o afectación de las estructuras vasculares vitales (16).

La sensibilidad reportada del ultrasonido para la detección de metástasis hepáticas varía del 40 % al 70 %. Las limitaciones principales del US son una alta dependencia del operador, la inhabilidad de descubrir lesiones <0.5-1 cm (9, 11) de tamaño, y una precisión baja. La presencia de la enfermedad hepática difusa también disminuye la sensibilidad del US para la detección de lesiones focales. Del mismo modo, las pseudolesiones, como infiltraciones grasas focales son a veces difíciles de distinguir de otras lesiones de hígado. Por otra parte, el US intraoperatorio (USIO) y el recientemente introducidos US laparoscópico son muy sensibles para descubrir lesiones de hígado no observadas en las imágenes preoperatorias de rutina, para clasificar la relación entre tumores y vasos hepáticos y para clasificar patrones vasculares. Igualmente, el US endoscópico (EUS) es útil para valorar el lóbulo izquierdo del hígado y los nódulos linfáticos en el ligamento gastrohepático, la aspiración con aguja fina de lesiones hepáticas puede ser realizada bajo control ultrasonográfico (16.). La enfermedad metastásica hepática se puede presentar como una única lesión hepática aunque más comúnmente se presenta como múltiples masas hepáticas focales.



Todas las lesiones metastásicas en un hígado dado pueden tener una morfología ecográfica idéntica: sin embargo, lesiones con distintas apariencias confirmadas con biopsia pueden tener la misma histología subyacente. Es importante conocer que las metástasis también se pueden presentar en un hígado que ya tenga una anomalía difusa o focal subyacente, siendo la más común el hemangioma (16).

El conocimiento de un tumor maligno concomitante o previo y las características del tumor maligno diseminado en el momento de la ecografía son útiles para la correcta interpretación de una masa hepática detectada ecográficamente. Aunque en ecografía no existen características absolutamente confirmatorias de la enfermedad metastásica, varias son sugestivas, incluyendo la presencia de múltiples lesiones solidas de tamaño variable y la presencia de un halo hipocogénico alrededor de una masa hepática. En ecografía, un halo hipocogénico alrededor de la periferia de una masa hepática se ha estimado como un signo ominoso con una alta asociación con patología maligna, en particular con la enfermedad metastásica pero también con el carcinoma hepatocelular (16). En las metástasis tiene una especificidad del 86 % y una sensibilidad del 88 % sin embargo (11), también se aplica a tumores benignos. Sin embargo hallazgos sonográficos normales no excluyen las metástasis hepáticas (16).

La correlación radiohistológica ha revelado que en la mayoría de los casos, el anillo hipocogénico corresponde a parénquima hepático normal, que esta comprimido por la rápida expansión del tumor. Menos comúnmente, el anillo hipocogénico representa fibrosis o vascularización tumoral.

Se han descrito los siguientes patrones ecográficos de enfermedad metastásica hepática: ecogénico, hipocogénico, diana, calcificado, quístico y difuso. Aunque el aspecto ecográfico es inespecífico para determinar el origen de las metástasis, se pueden aplicar ciertas generalidades.

Las metástasis hipocogénicas generalmente son hipovasculares y es el patrón típico que se ve en las metástasis no tratadas del cáncer de mama. La afectación linfomatosa del hígado también se puede manifestar como masas hipocogénicas.

La desorganización difusa del parénquima hepático refleja una forma infiltrativa de enfermedad metastásica y es la mas difícil de apreciar. En general los carcinomas de mama y pulmón son los tumores primarios más comunes que producen este patrón. El diagnóstico puede ser incluso mas difícil si el paciente tiene un hígado graso causado por la quimioterapia. En estos pacientes, puede ser útil el estudio con TC o RM (16).

### **TÉCNICA**

El hígado se examina mejor con ecografía en tiempo real, de forma ideal tras un ayuno de seis horas para limitar el gas intestinal y para que la vesícula biliar no este contraída. Si el paciente se puede mover o ser movido, se debería visualizar tanto en supino como en oblicuo anterior derecho. Como muchos pacientes tienen el hígado escondido por debajo de las últimas costillas derechas es inestimable un transductor que tenga una pequeña superficie de exploración que permita un acceso intercostal. La inspiración mantenida hace posible el estudio de la cúpula hepática, que frecuentemente es un “punto ciego” ecográfico. Para un estudio completo se requiere visualizarlo en los ejes sagital, transversal, coronal y oblicuo subcostal (16).

## **ANATOMÍA NORMAL**

El hígado esta en el cuadrante superior derecho del abdomen, suspendido del hemidiafragma derecho. Funcionalmente, se puede dividir en tres lóbulos (lóbulo derecho, izquierdo y caudado). El lóbulo derecho del hígado esta separado del izquierdo por la cisura lobular principal, la cual pasa a través de la fosa de la vesícula biliar hacia la vena cava inferior. El lóbulo hepático derecho puede dividirse adicionalmente en segmentos anterior y posterior por la cisura intersegmentaria derecha. La cisura intersegmentaria izquierda divide el lóbulo izquierdo en segmentos medial y lateral. El lóbulo caudado esta situado en la parte posterior del hígado, teniendo como limite posterior la vena cava inferior y como límite anterior la cisura del ligamento venoso. El proceso papilar es la extensión anteromedial del lóbulo caudado, el cual puede aparecer separado del hígado y simular una linfadenopatía. La comprensión de la anatomía vascular hepática es esencial para apreciar las posiciones relativas de los segmentos hepáticos. Las venas hepáticas principales discurren entre los lóbulos y los segmentos (interlobulares e intersegmentarias). Existen limites segmentarios ideales pero solo se visualizan cuando se explora la parte superior del hígado. La vena hepática media discurre dentro de la cisura lobular principal y separa el segmento anterior del lóbulo derecho del segmento medial del izquierdo. La vena hepática derecha corre por la cisura intersegmentaria derecha y divide al lóbulo derecho en segmentos anterior y posterior.

En secciones hepáticas más caudales, la vena hepática derecha no se identifica, lo que hace que los límites segmentarios se definan peor entre las ramas anterior y posterior de la vena porta derecha. Las ramas principales de las venas portales derecha e izquierda discurren por el centro de los segmentos (intrasegmentarias), excepto la parte ascendente de la vena porta izquierda, que discurre por la cisura intersegmentaria izquierda. La cisura intersegmentaria izquierda, que separa el segmento medial del lóbulo izquierdo del segmento lateral, se puede dividir en secciones craneal, medial y caudal. La vena hepática izquierda forma el limite del tercio craneal, la rama ascendente de la vena porta izquierda representa el tercio medio y la cisura del ligamento redondo actúa como la división mas caudal del lóbulo izquierdo (16).

## **ANATOMÍA DE COUINAUD**

Como la ecografía permite la evaluación de la anatomía hepática en múltiples planos, el radiólogo puede localizar con precisión para los cirujanos una lesión en un segmento dado. La anatomía de Couinaud, utilizada ampliamente en Europa y en el Canadá francés, actualmente esta llegando a ser la nomenclatura universal para localizar las lesiones hepáticas. Esta descripción se basa en los segmentos portales y tiene importancia tanto anatomopatológica como funcional. Cada segmento tiene su propio aporte sanguíneo (arterial, portal, venoso hepático), linfático y drenaje biliar. En consecuencia, el cirujano puede reseca un segmento de un lóbulo hepático dejando intacto el aporte vascular del resto del lóbulo. Cada segmento en su centro tiene una rama o ramas de la vena porta, limitadas por una vena hepática. Hay ocho segmentos. Las venas hepáticas derecha, media e izquierda dividen el hígado longitudinalmente en cuatro secciones. Cada sección esta además dividida transversalmente por un plano imaginario a través de los pediculos portales principales derecho e izquierdo. El segmento I es el lóbulo caudado, el II y el III son respectivamente los segmentos laterales izquierdos superior e inferior, y el segmento IV, el cual se divide en IVa y IVb, es el segmento medial del lóbulo izquierdo.

El lóbulo derecho consta de los segmentos V y VI que tienen una localización caudal respecto al plano transversal y los segmentos VII y VIII que son cefálicos.

El lóbulo caudado (segmento I) puede recibir ramas tanto de la vena porta derecha como de la izquierda. En contraste con los otros segmentos, tiene una o varias venas hepáticas que drenan directamente en la vena cava inferior (16).

El aporte venoso portal del lóbulo izquierdo puede visualizarse utilizando una proyección oblicua subxifoidea angulada cranealmente (proyección oblicua subcostal recurrente). La H reclinada está formada por la vena porta izquierda principal, la rama ascendente de la vena porta izquierda y las ramas para los segmentos II, III y IV. Los segmentos II y III están separados del segmento IV por la vena hepática izquierda así como por la rama ascendente de la vena porta izquierda y el ligamento falciforme. El segmento IV está separado de los segmentos V y VIII por la vena hepática media y la cisura hepática principal.

El aporte venoso portal del lóbulo derecho del hígado también se puede ver como una H reclinada. La vena porta derecha principal da origen a las ramas que abastecen a los segmentos V y VI (inferiormente) y al VII y VIII (superiormente). Se ven mejor en un plano sagital u oblicuo sagital.

Con la proyección oblicua subxifoidea, la vena porta derecha se ve en las secciones transversales y hace posible la identificación del segmento VIII localizado más superiormente (el cual es el más cercano a la confluencia de las venas hepáticas) que el segmento V. Los segmentos V y VIII están separados de los segmentos VI y VII por la vena hepática derecha (16).

## LIGAMENTOS

El hígado está cubierto por una delgada capa de tejido conectivo llamada capsula de Glisson. La capsula rodea todo el hígado y es más gruesa alrededor de la vena cava inferior y de la porta hepática. En la porta hepática, la vena porta principal, la arteria hepática y el conducto biliar común están contenidos y revestidos por pliegues peritoneales conocidos como el ligamento hepatoduodenal. El ligamento falciforme lleva la vena umbilical hacia el hígado durante el desarrollo fetal. Tras el nacimiento, la vena umbilical se atrofia, formando el ligamento redondo. Cuando alcanzan el hígado, las hojas del ligamento falciforme se separan. La capa derecha forma la capa superior del ligamento coronario; la capa izquierda forma la capa superior del ligamento triangular izquierdo. La parte más lateral del ligamento coronario se conoce como ligamento triangular derecho. Las capas peritoneales que forman el ligamento coronario están ampliamente separadas dejando un área del hígado sin cubrir por el peritoneo. Esta región posterosuperior se conoce como el área desnuda del hígado. El ligamento venoso lleva el conducto venoso obliterado, el cual hasta el nacimiento desvía la sangre desde la vena umbilical hacia la vena cava inferior.

## CIRCULACIÓN HEPÁTICA

### VENA PORTA

El hígado recibe un aporte sanguíneo doble desde la vena porta y desde la arteria hepática. Aunque la vena porta transporta sangre venosa parcialmente oxigenada (80%) del intestino y del bazo, aporta la mitad de los requerimientos de oxígeno de los hepatocitos debido a su mayor flujo. Este doble aporte sanguíneo explica la baja incidencia de infartos hepáticos.

La triada portal contiene una rama de la vena porta otra de la arteria hepática y otra del conducto biliar. Estos están contenidos dentro de una vaina de tejido conectivo que en ecografía le da a la vena porta una pared ecogénica y permite distinguirla de las venas hepáticas, que tienen una pared casi imperceptible. La vena porta principal se divide en ramas derecha e izquierda. La vena porta derecha tiene una rama anterior que queda en el centro del segmento anterior del lóbulo derecho y una rama posterior que queda en el centro del segmento posterior del lóbulo derecho. En su inicio la vena porta izquierda discurre anterior al lóbulo caudado. Luego, la rama ascendente de la vena porta izquierda viaja anteriormente por la cisura intersegmentaria que divide los segmentos medial y lateral del lóbulo izquierdo (16).

#### CIRCULACIÓN ARTERIAL.

Las ramas de la arteria hepática acompañan a las venas porta. Las ramas terminales de la vena porta, sus arteriolas hepáticas y los conductos biliares acompañantes se conocen como acinos.

#### SISTEMA VENOSO HEPÁTICO

La sangre perfunde el parénquima hepático a través de los sinusoides y luego entra en las vénulas hepáticas terminales. Estas ramas terminales se unen para formar secuencialmente venas mayores. Las venas hepáticas varían en número y posición. Sin embargo, en la población general, existen tres venas principales: la vena hepática derecha, la media y la izquierda. Todas drenan en la vena cava inferior y al igual que las venas portales, no tienen válvulas. La vena hepática derecha normalmente es única y discurre por la cisura intersegmentaria derecha, separando los segmentos anterior y posterior del lóbulo derecho. La vena hepática media va por la cisura lobular principal y en la mayoría de los individuos forma un tronco común con la vena hepática izquierda. La vena hepática izquierda forma el límite más cefálico entre los segmentos medial y lateral del lóbulo izquierdo.

#### TAMAÑO Y ECOGENICIDAD NORMAL DEL HIGADO.

El límite superior del hígado está aproximadamente a la altura del quinto espacio intercostal en la línea medioclavicular. El límite inferior se extiende ligeramente por debajo del margen costal. Con un equipo ecográfico en tiempo real es difícil evaluar con exactitud el tamaño hepático a causa del limitado campo de visión. Gosink propuso medir la longitud hepática en la línea mediohepática. En el 75% de los pacientes con una longitud hepática mayor de 15.5 cm existe hepatomegalia. Niderau et. al. midieron el hígado en el diámetro longitudinal y anteroposterior tanto en la línea medioclavicular como en la línea media y correlacionaron estos hallazgos con el sexo, la edad, la talla, el peso y el área de superficie corporal. Encontraron que el tamaño del órgano aumenta con el peso y el área de superficie corporal y que disminuye con la edad. En este estudio, el diámetro longitudinal medio del hígado en la línea medioclavicular fue de 10.5 cm con 1.5 cm (desviación estándar) y el diámetro anteroposterior medio medioclavicular fue de 8.1 cm con 1.9 cm (desviación estándar). En la mayoría de los pacientes, la medición de la longitud hepática es suficiente para medir el tamaño del hígado. En individuos fuertes o asténicos se debería añadir el diámetro anteroposterior para evitar respectivamente las subestimaciones o las sobreestimaciones. El lóbulo de Riedel es una extensión parecida a una lengüeta de la punta inferior del lóbulo hepático derecho que se encuentra con frecuencia en las mujeres asténicas.

El hígado normal es homogéneo, contiene ecos finos y es mínimamente hiperecogénico o isoecogénico al compararlo con la corteza renal normal. El hígado es hipoecogénico cuando se compara con el bazo. Esta relación es evidente cuando el segmento lateral del lóbulo izquierdo está agrandado y cubre el bazo (16).

## **JUSTIFICACIÓN**

Por ser la UMAE Ginecoobstetricia No. 3, CMN "La Raza" del IMSS, un hospital de concentración y de tercer nivel, se atienden pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que requieren un manejo multidisciplinario y necesitan estudios de apoyo de laboratorio y ultrasonido, por lo que es necesario conocer si existe una relación entre los hallazgos séricos y ultrasonográficos, que permitan establecer los criterios que indiquen la realización del ultrasonido de hígado y vías biliares para conseguir un diagnóstico más preciso de metástasis hepáticas, mejorar el manejo de las pacientes y optimizar los recursos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En las pacientes con cáncer de mama y hallazgos ultrasonográficos sugestivos de metástasis hepáticas ¿cómo se presentan los elementos séricos relacionados con hepatopatía?

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer si existe relación entre los niveles de los elementos séricos relacionados con hepatopatía en las pacientes con cáncer de mama y los hallazgos ultrasonográficos sugestivos de metástasis hepáticas

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la prevalencia por ultrasonido de la enfermedad metastásica en pacientes en control por cáncer de mama.
2. Determinar las características por imagen de las lesiones metastásicas hepáticas observadas en ultrasonido.
3. Registrar la cuantificación de los elementos serológicos relacionados con hepatopatía en pacientes con hallazgos ultrasonográficos que sugieren metástasis hepáticas.
4. Registrar la cuantificación de los elementos serológicos relacionados con hepatopatía en pacientes sin metástasis hepáticas.

## **HIPOTESIS**

Las pacientes con cáncer de mama y hallazgos ultrasonográficos de metástasis hepáticas presentan incremento en las determinaciones de elementos séricos relacionadas con hepatopatía.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Lugar donde se desarrollara el estudio:

UMAE de Ginecoobstetricia No. 3, CMN "LA RAZA"

Radiodiagnóstico

Archivo clínico.

Laboratorio

## **MÉTODO:**

De los estudios ultrasonográficos hepáticos realizados en esta unidad a pacientes con antecedente de cáncer de mama del 01 de enero al 31 de diciembre de 2008, se seleccionó una muestra aleatoria correspondiente a los meses impares del segundo semestre del año. Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos, así como los reportes de laboratorio para conocer los valores de las pruebas serológicas de funcionalidad hepática próximas al estudio ultrasonográfico, conocer el tipo de cáncer y estadio, la confirmación histopatológica de las metástasis (en su caso) y tratamiento recibido.

**Los datos se vaciaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1). Se clasificaron y graficaron los resultados. Se elaboraron las conclusiones del estudio.**

## **TIPO DE ESTUDIO:**

Retrospectivo, transversal y descriptivo.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con antecedente de cáncer de mama con estudio ultrasonográfico hepático y pruebas serológicas de funcionamiento hepático.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico.
2. Pacientes que no cuenten con pruebas de laboratorio.

## **TAMAÑO DE MUESTRA:**

De los 2594 estudios de ultrasonido de hígado y vías biliares realizados en el año 2008, 2080 correspondieron a pacientes con antecedente de cáncer de mama; se considera estudiar una muestra aleatorizada de las pacientes correspondiente a los meses impares del segundo semestre del año.

## **IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.**

### **1) VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

#### **EDAD.**

1. **Definición Conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.
2. **Definición Operacional:** Tiempo en años que ha vivido una persona desde su nacimiento corroborado con su número de afiliación médica.
3. **Indicador:** Edad en años cumplidos
4. **Escala de medición:** cuantitativa discreta.

## SEXO

1. **Definición Conceptual:** Constitución orgánica que distingue una hembra de un macho.
2. **Definición Operacional:** Se registra con base en el sexo de asignación social, según su expediente clínico y afiliación del mismo.
3. **Indicador:** Masculino o femenino.
4. **Escala de medición:** Cualitativa nominal dicotómica.

## PRUEBA DE DHL (DESHIDROGENASA LACTICA)

1. **Definición Conceptual:** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la deshidrogenasa láctica en suero y plasma humanos con analizadores automáticos de química clínica. La DHL es una enzima que contiene zinc y forma parte de la ruta glucolítica, se encuentra en el citoplasma de todas las células y tejidos del cuerpo. Es un tetrámero formado por dos subunidades activas, C (de corazón) y M (de músculo) con un peso molecular de 134 kDa.
2. **Definición Operacional:** Se registra con base en un intervalo de unidades/litro establecido como normal para la población.
3. **Indicador:** 240 – 480 U/L
4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

## PRUEBA DE BILIRRUBINA TOTAL

1. **Definición Conceptual:** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina total en suero y plasma de adultos y neonatos en analizadores automáticos de química clínica. La presente determinación sigue el método creado por Wahlefeld en el cual el uso de detergente permite acelerar la reacción y prevenir la precipitación de proteína. En un medio con un pH ácido, la bilirrubina se acopla muy rápidamente al diazorreactivo tetrafluoroborato de 2,5-diclorofenildiazonio (DPD) y forma la consiguiente azobilirrubina.
2. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de miligramos/decilitro establecido como normal para la población.
3. **Indicador:** 0.20 – 0.30 mg/dL
4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

## PRUEBA DE BILIRRUBINA DIRECTA

1. **Definición Conceptual:** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina directa en suero y plasma humanos en los analizadores automáticos de química clínica.
1. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de miligramos/decilitro establecido como normal para la población.
1. **Indicador:** 0.20 – 1.20 mg/dL
2. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.



#### PRUEBA DE BILIRRUBINA INDIRECTA

1. **Definición Conceptual:** La bilirrubina indirecta o no conjugada es un metabolito del grupo hemo, la cual se produce cuando el anillo porfirínico del grupo hemo es oxidado por la hemooxigenasa microsomal para producir el compuesto de cadena lineal denominado biliverdina, liberándose hierro. La biliverdina es entonces reducida por la biliverdina reductasa, produciendo bilirrubina indirecta o no conjugada. Esta es determinada a través de un cálculo matemático en el laboratorio.
2. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de unidades/litro establecido como normal para la población.
3. **Indicador:** 0.00 – 0.70 mg/dL
4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

#### PRUEBA DE FOSFATASA ALCALINA

1. **Definición Conceptual:** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fosfatasa alcalina (ALP; E.C: 3.1.3.1.) en suero y plasma humanos con analizadores automáticos de química clínica. En 1983 la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó un método estandarizado para determinar la fosfatasa alcalina con una concentración de sustrato óptima y el empleo de 2-amino-2metil-1 propanol con cationes (magnesio/cinc) como tampón.
2. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de unidades/litro establecido como normal para la población. Se determina a través de un método de laboratorio.
3. **Indicador:**

HOMBRES	40-130 U/L
MUJERES	35- 105 U/L

4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

#### PRUEBA DE AST

1. **Definición Conceptual:** Prueba in vitro destinada a la determinación cuantitativa de la aspartato aminotransferasa (AST) en suero y plasma humanos en analizadores automáticos de química clínica. En 1977 y 1980, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó procedimientos estandarizados para determinar la AST, que incluyen una concentración de sustrato optimizada, el empleo de tampones TRIS, la incubación previa simultánea de suero y tampón para evitar reacciones secundarias con NADH, el inicio de la reacción con sustrato y la activación optativa por pirodoxalofosfato.
2. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de unidades/litro establecido como normal para la población.

3. **Indicador:**

<b>HOMBRES</b>	<b>Hasta 40 U/L</b>
<b>MUJERES</b>	<b>Hasta 32 U/L</b>

4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

PRUEBA DE ALT

1. **Definición Conceptual:** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la alanina aminotransferasa (ALT) en suero o plasma humano en analizadores automáticos de Química Clínica. En 1977 y 1980, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó métodos estandarizados para determinar la ALT, con una concentración de sustrato optimizada, el empleo de tampones TRIS, la incubación previa simultánea de suero y tampón para evitar reacciones secundarias con NADH, el inicio de la reacción con sustrato y activación por piridoxalfosfato. En el año 2002, la IFCC confirmó sus recomendaciones y las extendió para 37C.
2. **Definición Operacional:** Se registra en base a un intervalo de unidades/litro establecidas como normal para la población.
3. **Indicador:**

<b>HOMBRES</b>	<b>Hasta 41 U/L</b>
<b>MUJERES</b>	<b>Hasta 33 U/L</b>

4. **Escala de medición:** Cuantitativa, de intervalo.

METASTASIS HEPÁTICAS

1. **Definición Conceptual:** Metástasis o “extensión de un tumor” es un foco secundario de un tumor primario ocasionado por transporte de células vivas o muertas de un tumor primario.
2. **Definición Operacional:** Nódulo focal único o múltiple localizado en hígado, de ecogénico, hipoecóico o mixto, que puede o no mostrar un halo hipoecogénico, tiene morfología, contornos y tamaño variable.
3. **Indicador:** Ausencia o presencia.
4. **Escala de medición:** Cualitativa nominal.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se clasificaron y presentaron los resultados en forma de gráficas y tablas para el análisis estadístico descriptivo final

Se realizó estadística descriptiva, se mostraron medidas de tendencia central y dispersión en variables numérica y en nominales, así mismo tablas de frecuencia simple y acumulada y se realizaron pruebas de correlación.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki revisada en la 52ª Asamblea General en Edimburgo, Escocia, en Octubre del 2000

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.**

Recursos físicos

Sistema red de visualización de imágenes Magic View 1000.

Sistema digital de información de laboratorio.

No requirió de financiamiento ya que todos los recursos físicos y humanos se encontraron disponibles en el Instituto.

## **FACTIBILIDAD**

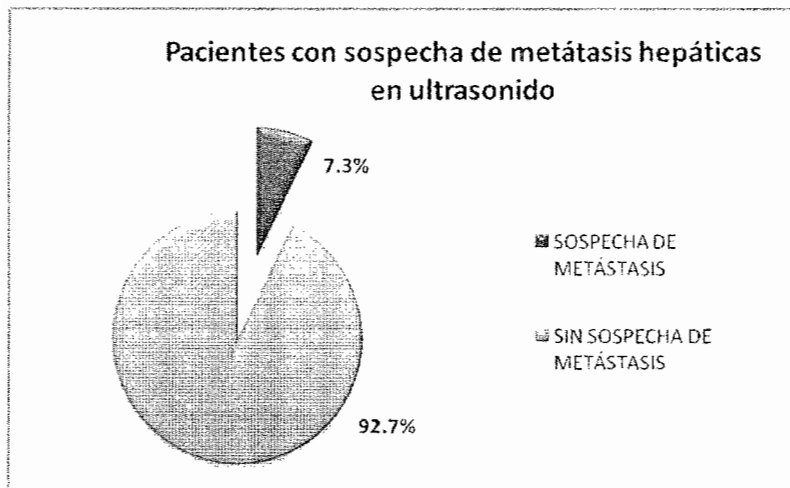
Fue factible ya que se contó con los reportes ultrasonográficos y de laboratorio, los expedientes clínicos, así como los recursos físicos y humanos en el servicio de Radiología e Imagen de la UMAE Gineco-Obstetricia No 3 y disponibilidad de los investigadores para la realización del estudio, no existiendo recursos por financiar.

## RESULTADOS

Gráfica 1  
Pacientes con sospecha de metástasis hepáticas en ultrasonido

US EN GENERAL		
TOTAL	5082	100.0%
HVB	2594	51.0%
OTROS	2488	49.0%

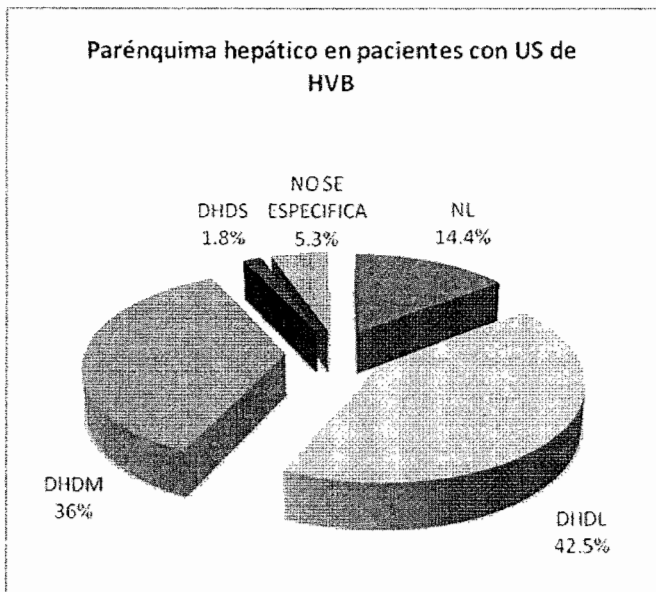
Fuente: reportes de ultrasonido.



Gráfica 2  
 Parénquima hepático en pacientes con US de hígado y vías biliares

PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL (NL)	78	14.4%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO LEVE (DHDL)	231	42.5%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO MODERADO (DHDM)	195	36%
DAÑO HEPATICO DIFUSO SEVERO (DHDS)	10	1.8%
NO SE ESPECIFICA	29	5.3%
<b>TOTAL</b>	<b>543</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: reportes de ultrasonido.

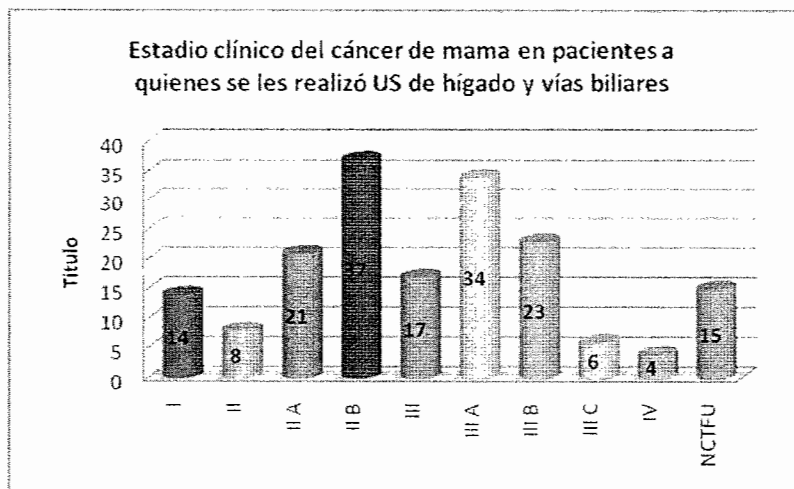


Gráfica 3

Estadio clínico del cáncer de mama en pacientes a quienes se les realizó US de hígado y vías biliares

ESTADIO CLÍNICO EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	14	7.8%
II	8	4.5%
II A	21	11.7%
II B	37	20.7%
III	17	9.5%
III A	34	19.0%
III B	23	12.8%
III C	6	3.4%
IV	4	2.2%
NCTFU	15	8.4%
TOTAL	179	100.0%

Fuente: expediente clínico

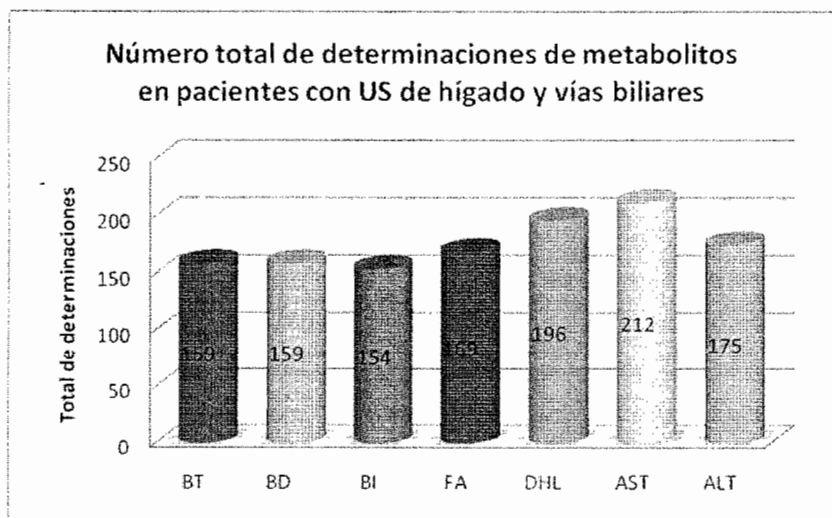


Gráfica 4

Número total de determinaciones de metabolitos en pacientes con US de hígado y vías biliares

PRUEBAS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BT	159	72.3%
BD	159	72.3%
BI	154	70.0%
FA	169	76.8%
DHL	196	89.1%
AST	212	96.4%
ALT	175	79.5%
TOTAL DE PACIENTES	220	100.0%
TOTAL DE DETERMINACIONES	1225	

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico



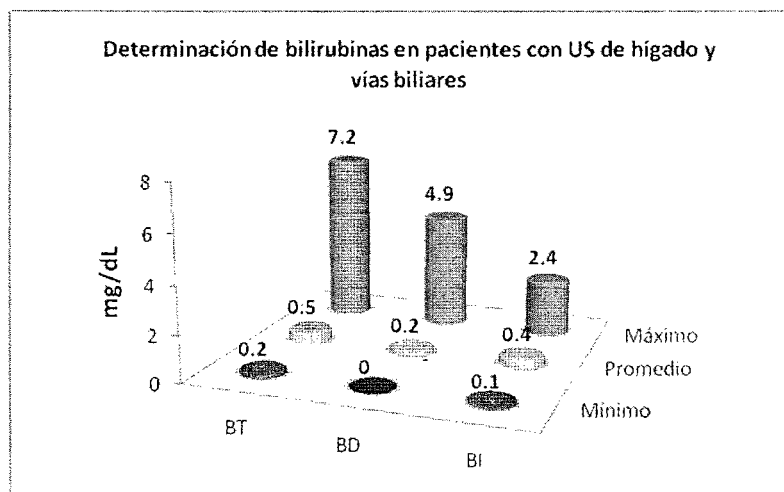


Gráfica 5

Determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares

DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
BT	0.2	0.5	7.2
BD	0	0.2	4.9
BI	0.1	0.4	2.4

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

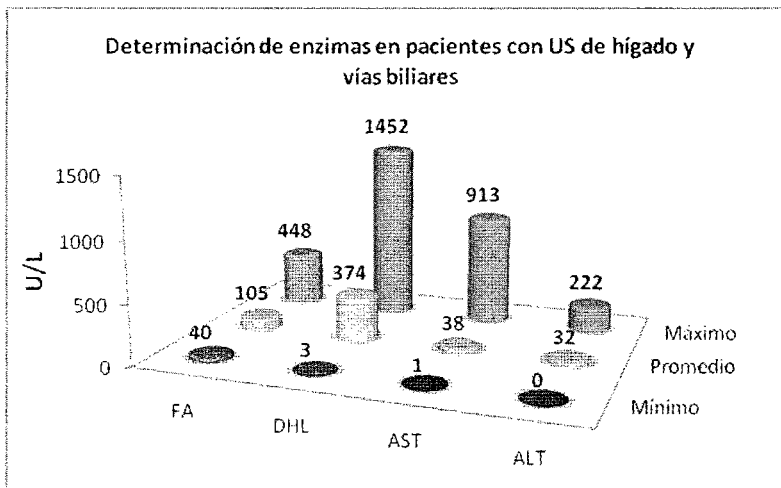


Gráfica 6

Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares

DETERMINACIÓN DE ENZIMAS EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
FA	40	105	448
DHL	3	374	1452
AST	1	38	913
ALT	0	32	222

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

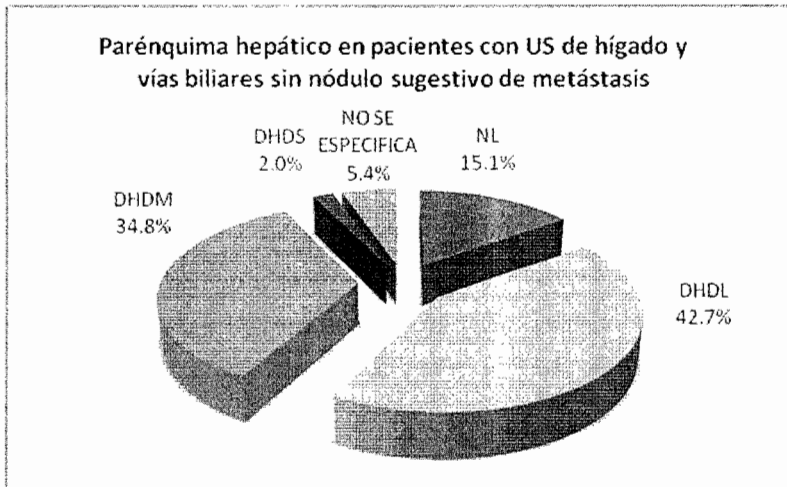


Gráfica 7

Parénquima hepático en pacientes con US de hígado y vías biliares sin nódulo sugestivo de metástasis

PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES SIN NÓDULO SUGESTIVO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL (NL)	76	15.1%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO LEVE (DHDL)	215	42.7%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO MODERADO (DHDM)	175	34.8%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO SEVERO (DHDS)	10	2.0%
NO SE ESPECIFICA	27	5.4%
TOTAL	503	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

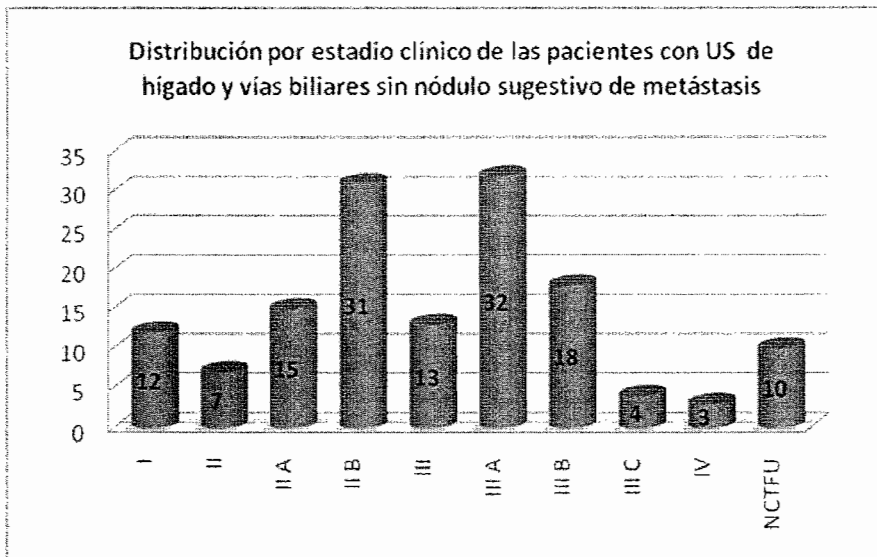


Gráfica 8

Distribución por estadio clínico de las pacientes con US de hígado y vías biliares sin nódulos sugestivo de metástasis

ESTADIO CLINICO DE PACIENTES SIN NÓDULO SUGESTIVO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	12	8.3%
II	7	4.8%
II A	15	10.3%
II B	31	21.4%
III	13	9.0%
III A	32	22.1%
III B	18	12.4%
III C	4	2.8%
IV	3	2.0%
NCTFU	10	6.9%
TOTAL	145	100.0%

Fuente: expediente clínico

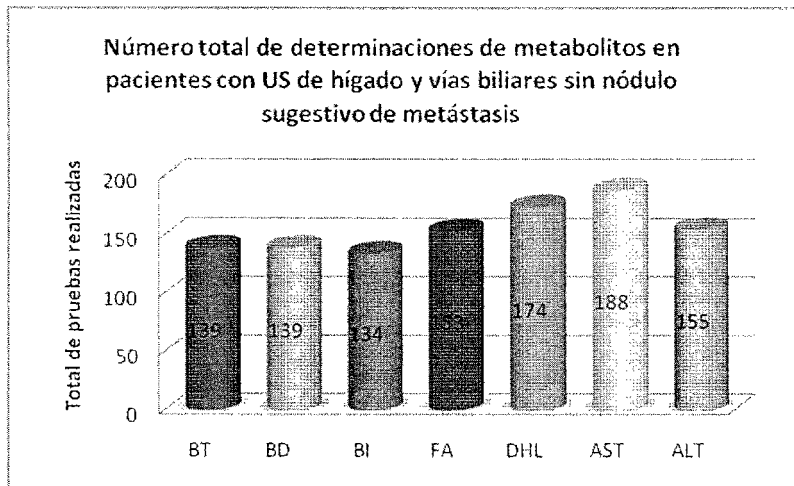


Gráfica 9

Número total de determinaciones de metabolitos en pacientes con US de hígado y vías biliares sin nódulo sugestivo de metástasis

PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS EN PACIENTES SIN NÓDULO SUGESTIVO METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BT	139	71.3%
BD	139	71.3%
BI	134	68.7%
FA	153	78.5%
DHL	174	89.2%
AST	188	96.4%
ALT	155	79.5%
TOTAL DE DETERMINACIONES	1082	
TOTAL DE PACIENTES	195	100.0%

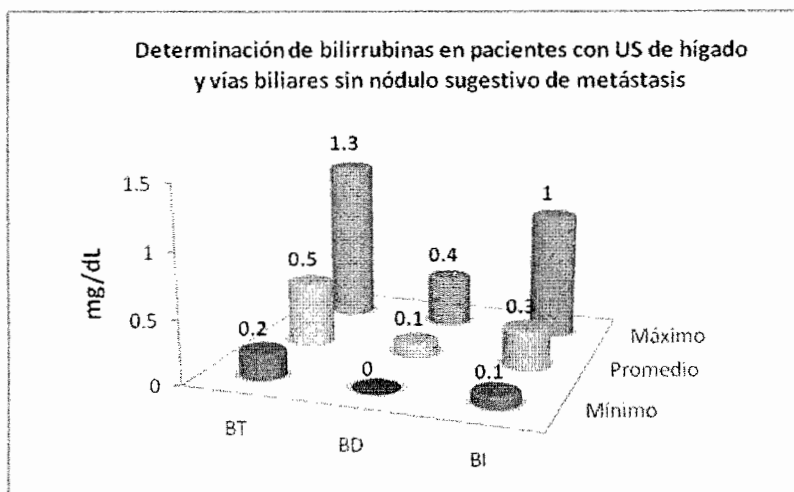
Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico



Gráfica 10  
 Determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares sin nódulo sugestivo de metástasis

DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES SIN NÓDULO SUGESTIVO DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
BT	0.2	0.5	1.3
BD	0	0.1	0.4
BI	0.1	0.3	1

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

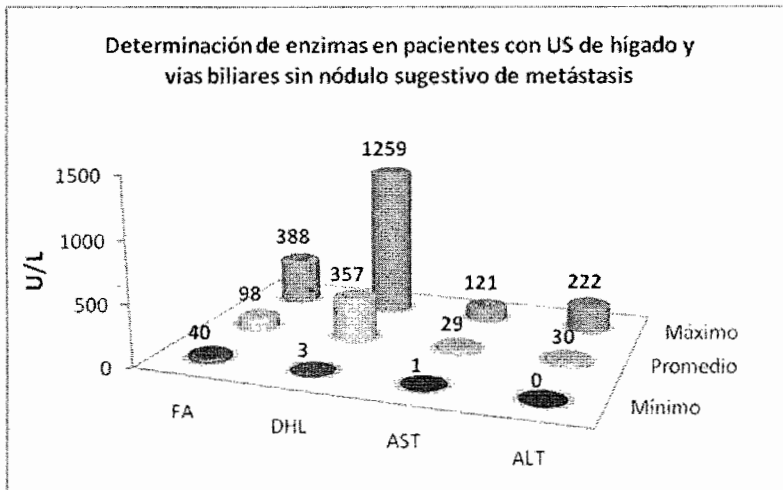


Gráfica 11

Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares sin nódulo sugestivo de metástasis

DETERMINACIÓN DE ENZIMAS EN PACIENTES SIN NÓDULO SUGESTIVO DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
FA	40	98	388
DHL	3	357	1259
AST	1	29	121
ALT	0	30	222

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

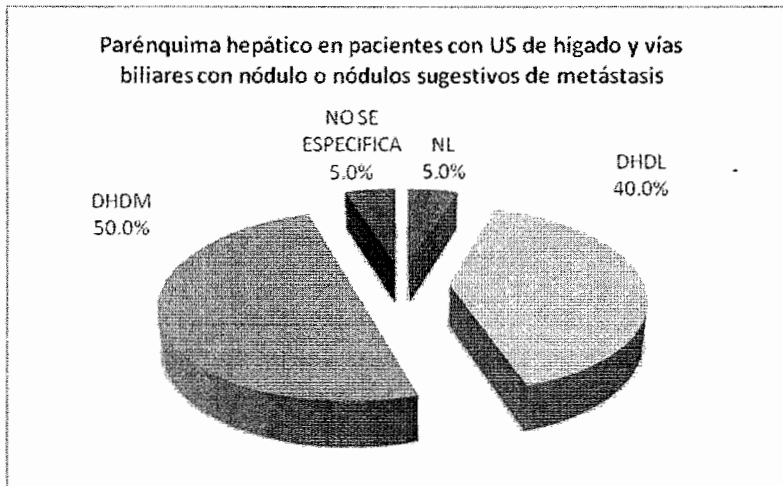


Gráfica 12

Parénquima hepático en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL (NL)	2	5.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO LEVE (DHDL)	16	40.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO MODERADO (DHDM)	20	50.0%
NO SE ESPECIFICA	2	5.0%
TOTAL	40	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.



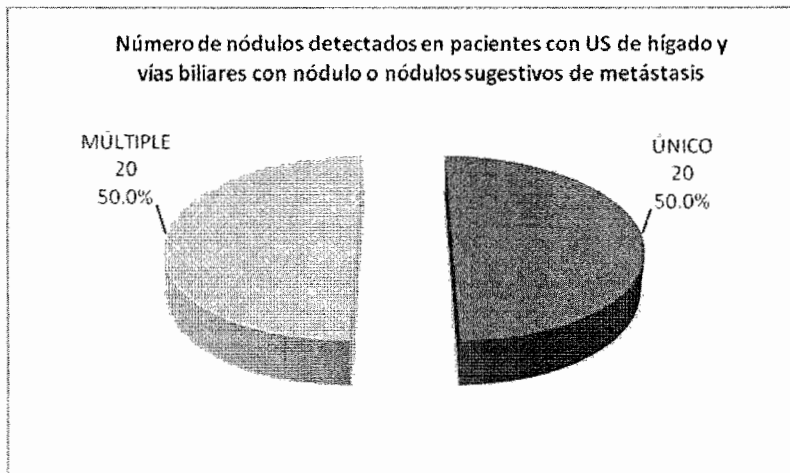


Gráfica 13

Número de nódulos detectados en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

NÚMERO DE NODULOS DETECTADOS EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
UNICO	20	50.0%
MÚLTIPLE	20	50.0%
TOTAL	40	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

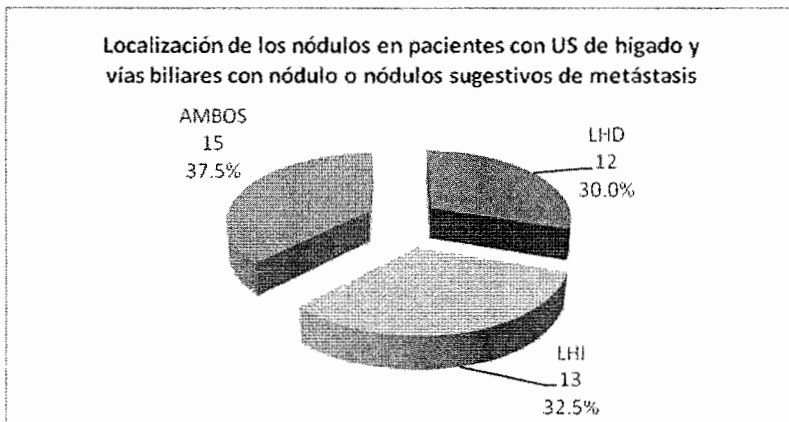


Gráfica 14

Localización de los nódulos en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

LOCALIZACIÓN DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LHD	12	30.0%
LHI	13	32.5%
AMBOS	15	37.5%
TOTAL	40	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

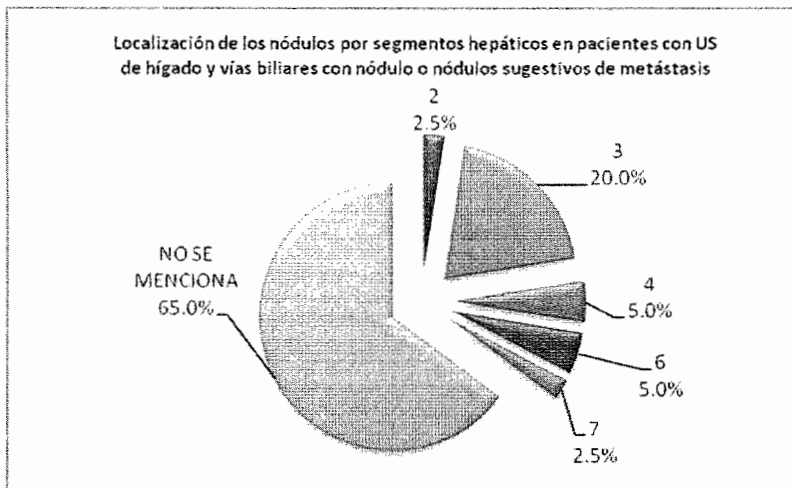


Gráfica 15

Localización de los nódulos por segmentos hepáticos en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

SEGMENTO AFECTADO EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
2	1	2.5%
3	8	20.0%
4	2	5.0%
6	2	5.0%
7	1	2.5%
NO SE MENCIONA	26	65.0%
TOTAL	40	100.0%

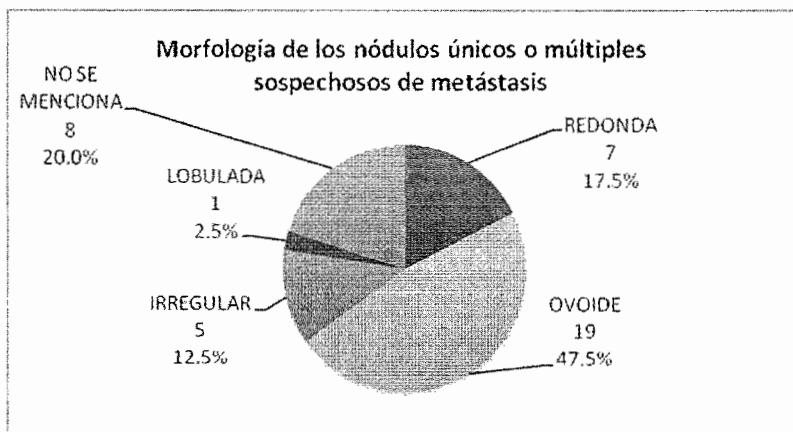
Fuente: reportes de ultrasonido.



Gráfica 16  
Morfología de los nódulos únicos o múltiples sospechosos de metástasis

MORFOLOGÍA DE LOS NÓDULOS ÚNICOS O MÚLTIPLES SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REDONDA	7	17.5%
OVOIDE	19	47.5%
IRREGULAR	5	12.5%
LOBULADA	1	2.5%
NO SE MENCIONA	8	20.0%
TOTAL	40	100.0%

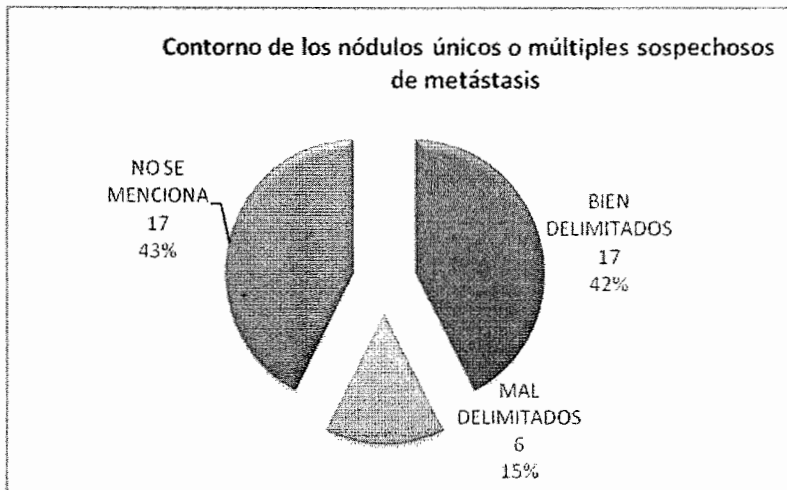
Fuente: reportes de ultrasonido.



Gráfica 17  
 Contorno de los nódulos únicos o múltiples sospechosos de metástasis

CONTORNOS DE LOS NÓDULOS ÚNICOS O MÚLTIPLES SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BIEN DELIMITADOS	17	42.5%
MAL DELIMITADOS	6	15.0%
NO SE MENCIONA	17	42.5%
TOTAL	40	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

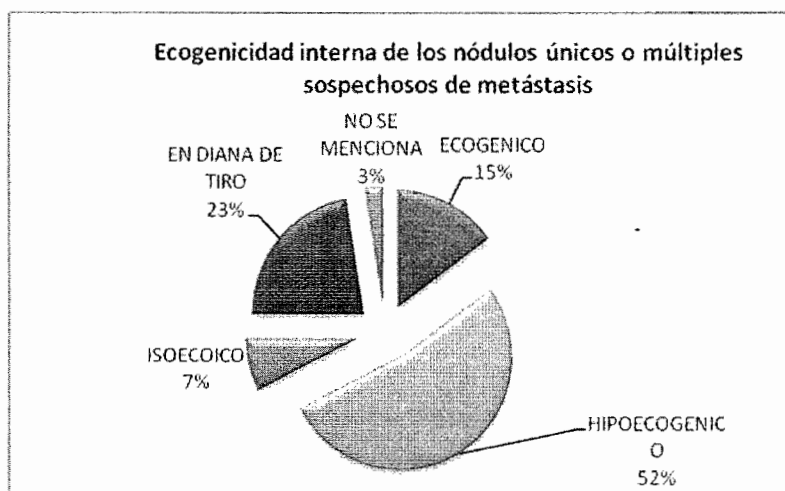


Gráfica 18

Ecogenicidad interna de los nódulos únicos o múltiples sospechosos de metástasis

ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS ÚNICOS O MÚLTIPLES SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ECOGENICO	6	15.0%
HIPOECOGENICO	21	52.5%
ISOECOICO	3	7.5%
EN DIANA DE TIRO	9	22.5%
NO SE MENCIONA	1	2.5%
TOTAL	40	100.0%

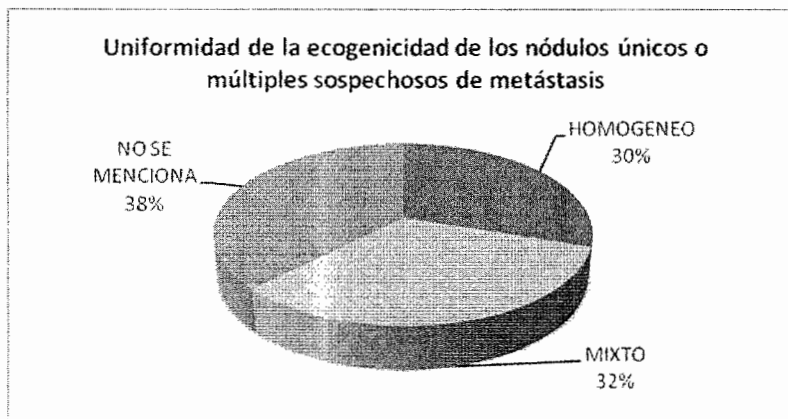
Fuente: reportes de ultrasonido.



Gráfica 19  
 Uniformidad de la ecogenicidad de los nódulos únicos o múltiples sospechosos de metástasis

UNIFORMIDAD DE LA ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS ÚNICOS O MÚLTIPLES SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMOGENEO	12	30.0%
MIXTO	13	32.5%
NO SE MENCIONA	15	37.5%
TOTAL	40	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

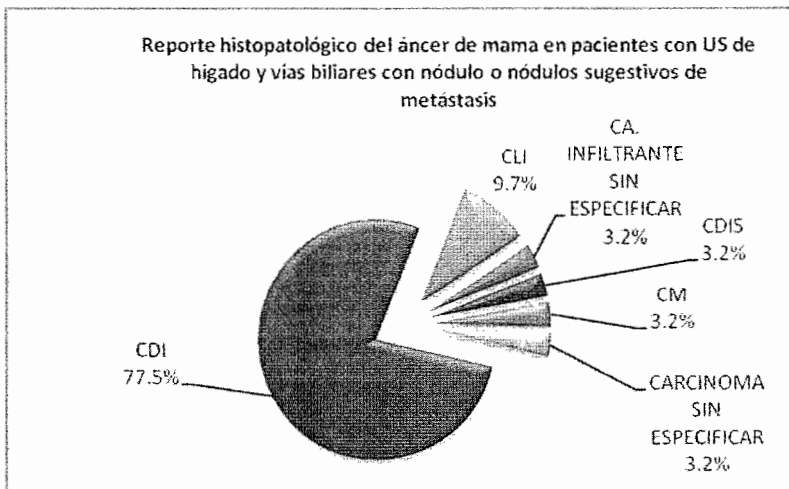


Gráfica 20

Reporte histopatológico del cáncer de mama en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

REPORTE HISTOPATOLÓGICO EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ca. Ductal Infiltrante (CDI)	24	77.5%
Ca. Lobulillar Infiltrante (CLI)	3	9.7%
Ca. Infiltrante Sin Especificar	1	3.2%
Ca. Ductal In Situ (CDIS)	1	3.2%
Ca. Mucinoso (CM)	1	3.2%
Carcinoma sin especificar	1	3.2%
TOTAL	31	100.0%

Fuente: expediente clínico



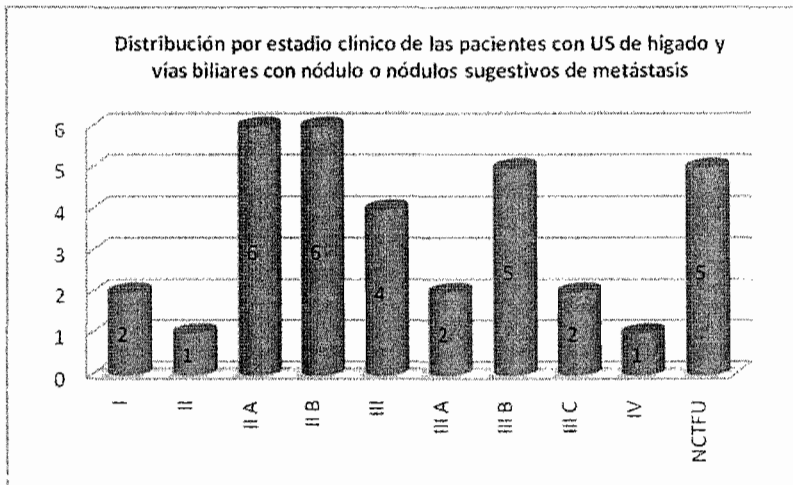


Gráfica 21

Distribución por estadio clínico de las pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

ESTADIO CLÍNICO EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	2	5.9%
II	1	3.0%
II A	6	17.6%
II B	6	17.6%
III	4	11.8%
III A	2	5.9%
III B	5	14.7%
III C	2	5.9%
IV	1	2.9%
NCTFU	5	14.7%
CLÍNICAMENTE NO ESTABLECIDO AÚN	6	
TOTAL	34	100.0%

Fuente: expediente clínico

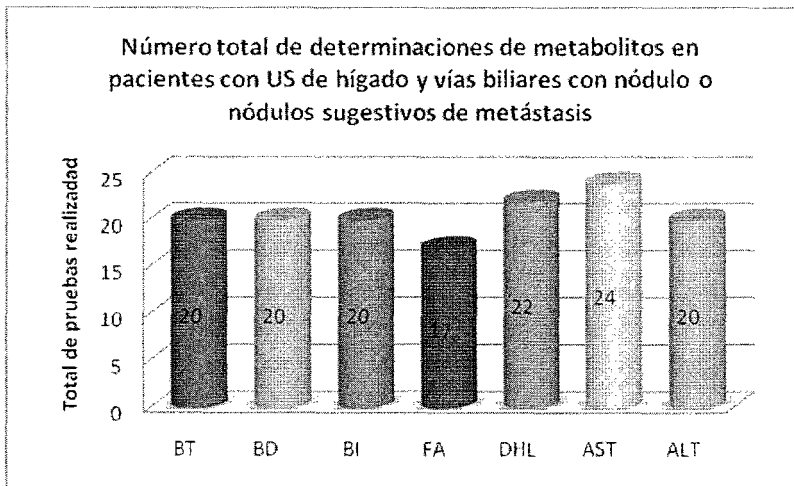


Gráfica 22

Número total de determinaciones de metabolitos en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BT	20	80.0%
BD	20	80.0%
BI	20	80.0%
FA	17	68.0%
DHL	22	88.0%
AST	24	96.0%
ALT	20	80.0%
TOTAL	25	100.0%

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

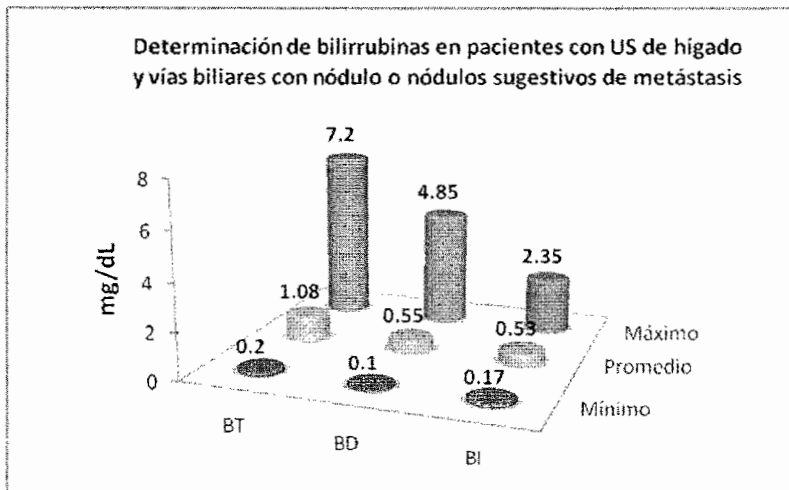


Gráfica 23

Determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
BT	0.2	1.08	7.2
BD	0.1	0.55	4.85
BI	0.17	0.53	2.35

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

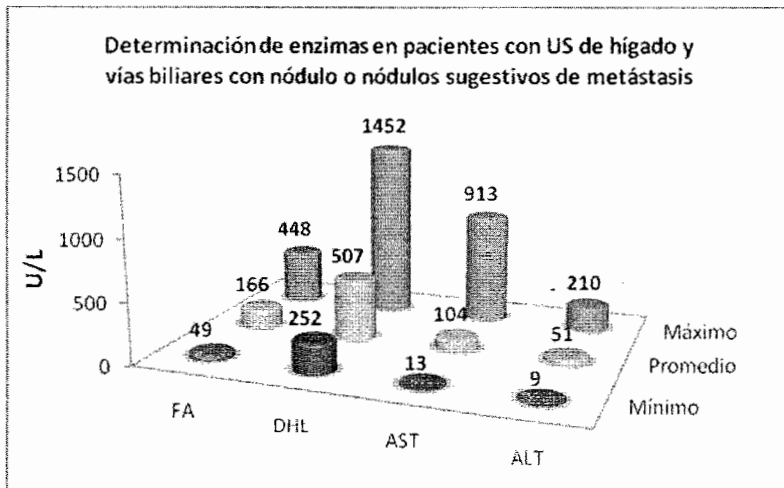


Gráfica 24

Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo o nódulos sugestivos de metástasis

DETERMINACIÓN DE ENZIMAS EN PACIENTES CON NÓDULO O NÓDULOS SUGESTIVOS DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
FA	49	166	448
DHL	252	508	1452
AST	13	104	913
ALT	9	51	210

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

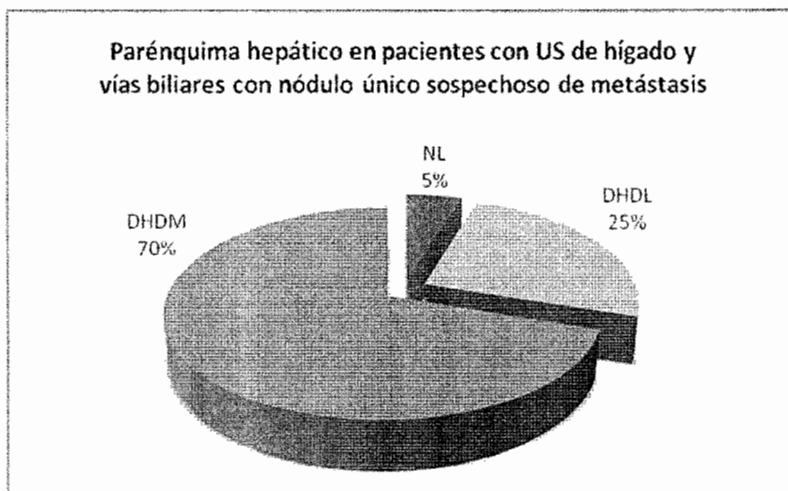


Gráfica 25

Parénquima hepático en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL (NL)	1	5.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO LEVE (DHDL)	5	25.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO MODERADO (DHDM)	14	70.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

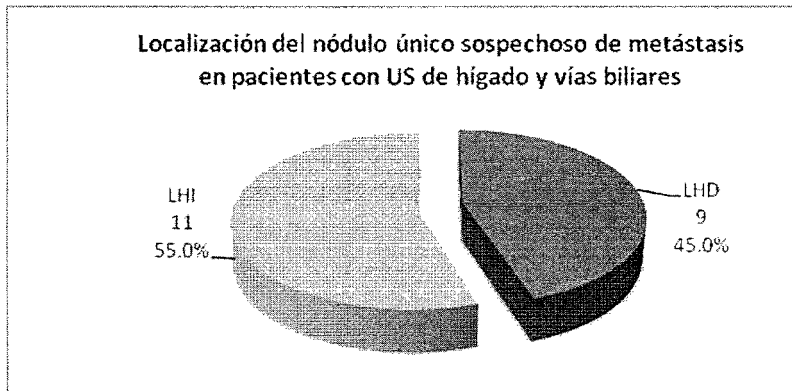


Gráfica 26

Localización del nódulo único sospechoso de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

LOCALIZACIÓN DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LHD	9	45.0%
LHI	11	55.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

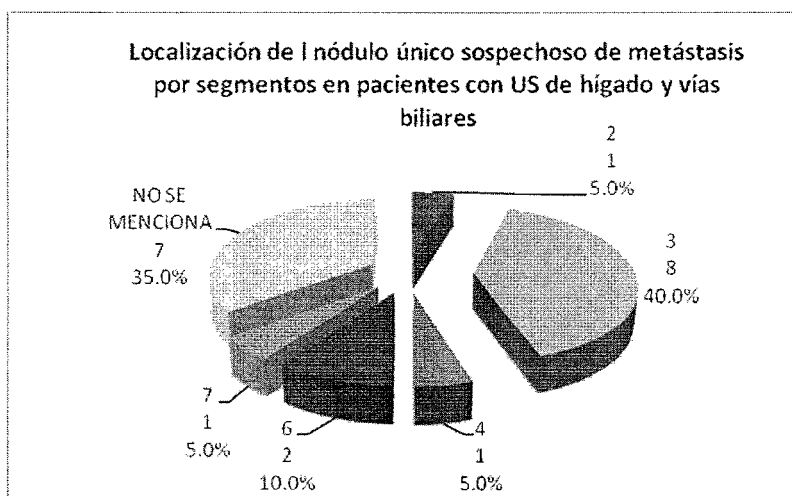


Gráfica 27

Localización del nódulo único sospechoso de metástasis por segmentos en pacientes con US de hígado y vías biliares

SEGMENTO AFECTADO EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
2	1	5.0%
3	8	40.0%
4	1	5.0%
6	2	10.0%
7	1	5.0%
NO SE MENCIONA	7	35.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

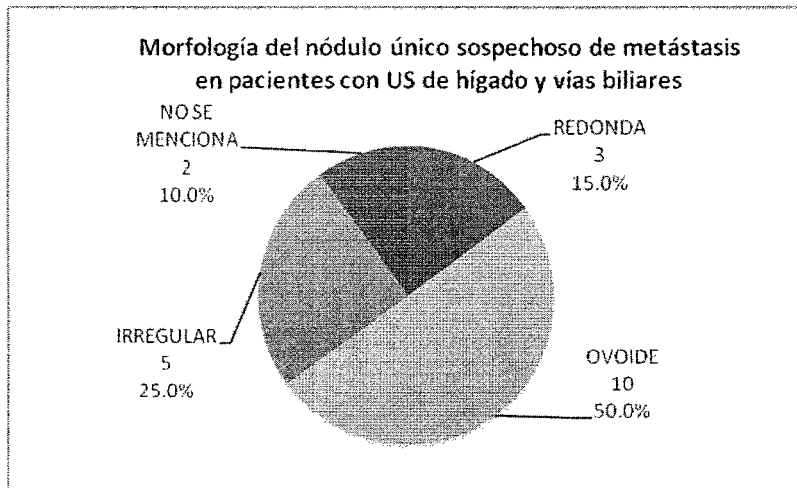


Gráfica 28

Morfología del nódulo único sospechoso de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

FORMA DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REDONDA	3	15.0%
OVOIDE	10	50.0%
IRREGULAR	5	25.0%
NO SE MENCIONA	2	10.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.



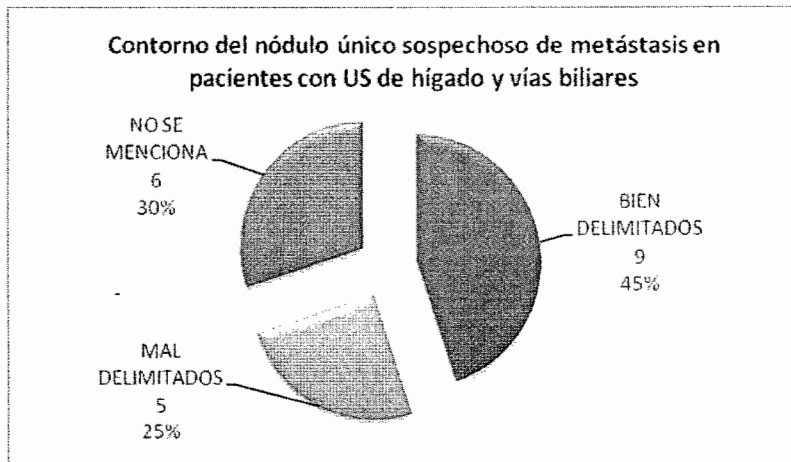


Gráfica 29

Contorno del nódulo único sospechoso de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

<b>CONTORNO DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
BIEN DELIMITADOS	9	45.0%
MAL DELIMITADOS	5	25.0%
NO SE MENCIONA	6	30.0%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: reportes de ultrasonido.

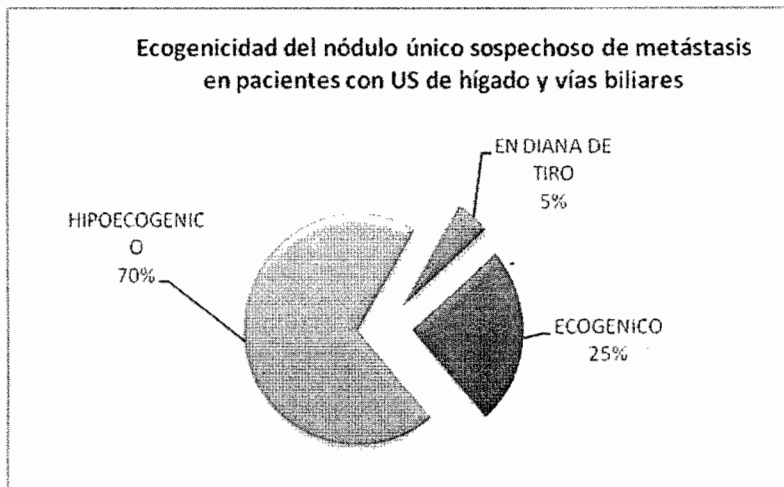


Gráfica 30

Ecogenicidad de los nódulos únicos sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

<b>ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS ÚNICOS SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS EN PACIENTES CON US DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
ECOGENICO	5	25.0%
HIPOECOGENICO	14	70.0%
EN DIANA DE TIRO	1	5.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

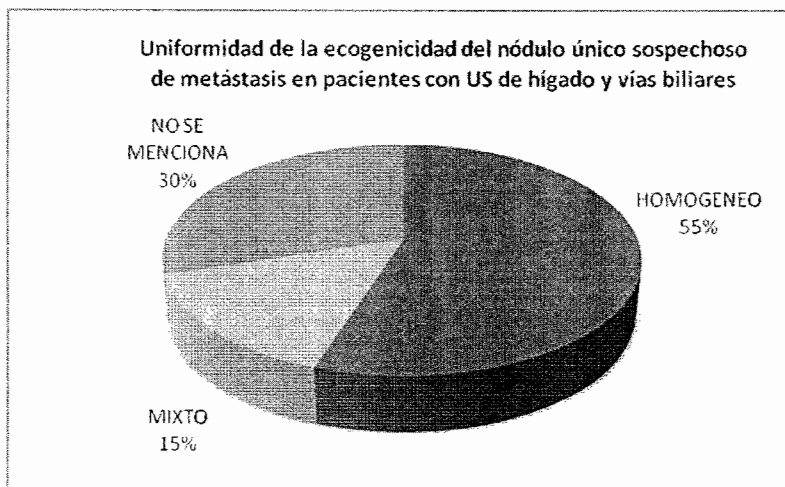


Gráfica 31

Uniformidad de la ecogenicidad del nódulo único sospechoso de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

UNIFORMIDAD DE LA ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMOGENEO	11	55.0%
MIXTO	3	15.0%
NO SE MENCIONA	6	30.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

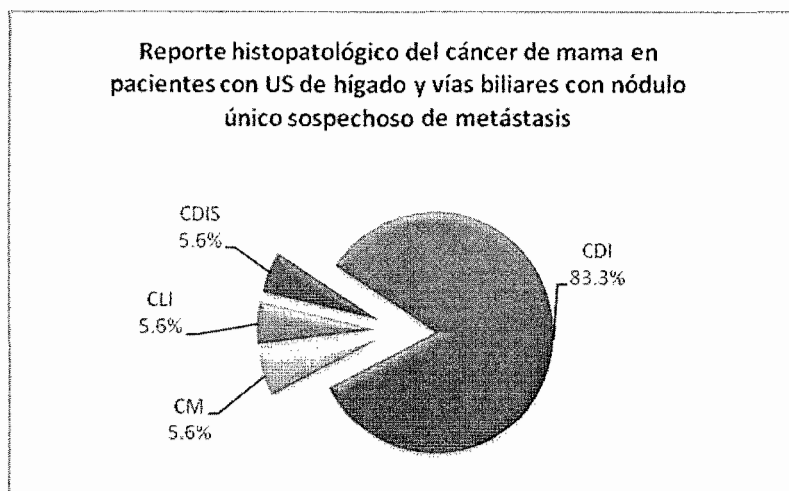


Gráfica 32

Reporte histopatológico del cáncer de mama en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

REPORTES HISTOPATOLÓGICOS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI)	15	83.3%
Carcinoma Mucinoso (CM)	1	5.6%
Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI)	1	5.6%
Carcinoma Ductal In Situ (CDIS)	1	5.6%
TOTAL	18	100.0%

Fuente: expediente clínico

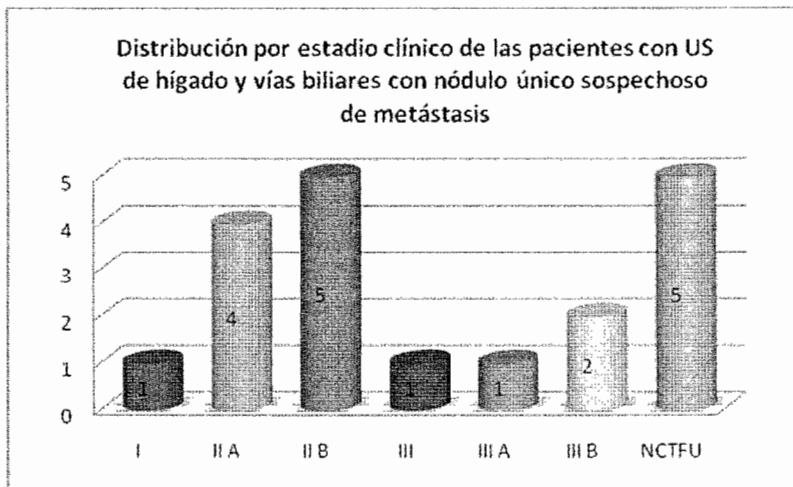


Gráfica 33

Distribución por estadio clínico de las pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

ESTADIO CLÍNICO EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	1	5.3%
II A	4	21.0%
II B	5	26.3%
III	1	5.3%
III A	1	5.3%
III B	2	10.5%
NCTFU	5	26.3%
CLÍNICAMENTE NO ESTABLECIDO AÚN	1	
TOTAL	19	100.0%

Fuente: expediente clínico

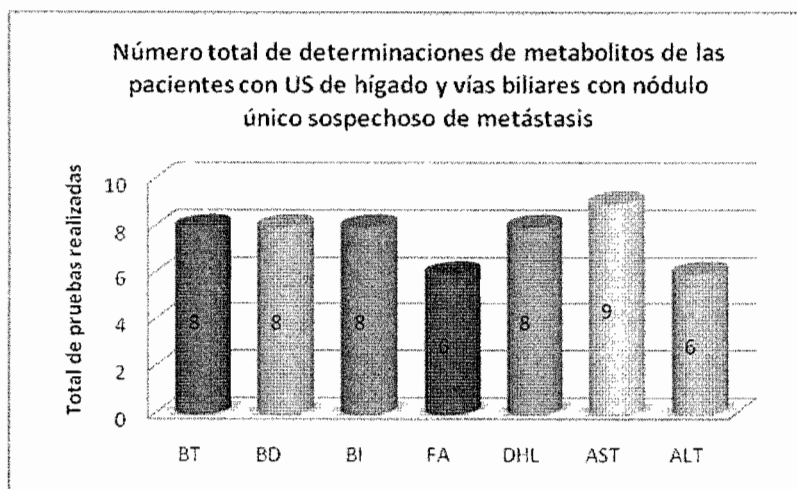


Gráfica 34

Número total de determinaciones de metabolitos de las pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BT	8	88.9%
BD	8	88.9%
BI	8	88.9%
FA	6	66.7%
DHL	8	88.9%
AST	9	100.0%
ALT	6	66.7%
TOTAL	9	100.0%

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

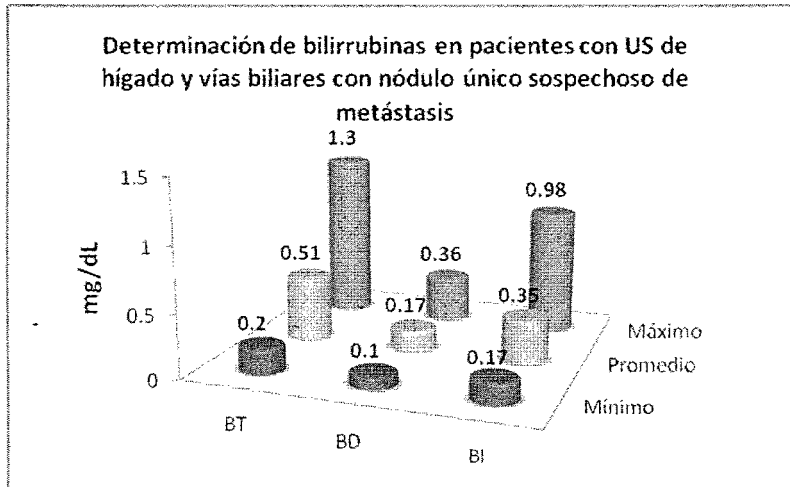


Gráfica 35

Determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
BT	0.2	0.51	1.3
BD	0.1	0.17	0.36
BI	0.17	0.35	0.98

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

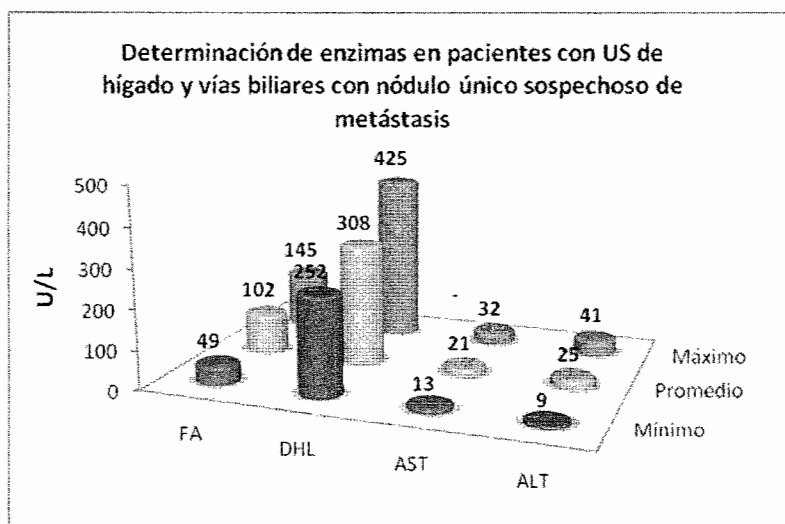


Gráfica 36

Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulo único sospechoso de metástasis

DETERMINACION DE ENZIMAS EN PACIENTES CON NÓDULO ÚNICO SOSPECHOSO DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
FA	49	102	145
DHL	252	308	425
AST	13	21	32
ALT	9	25	41

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico



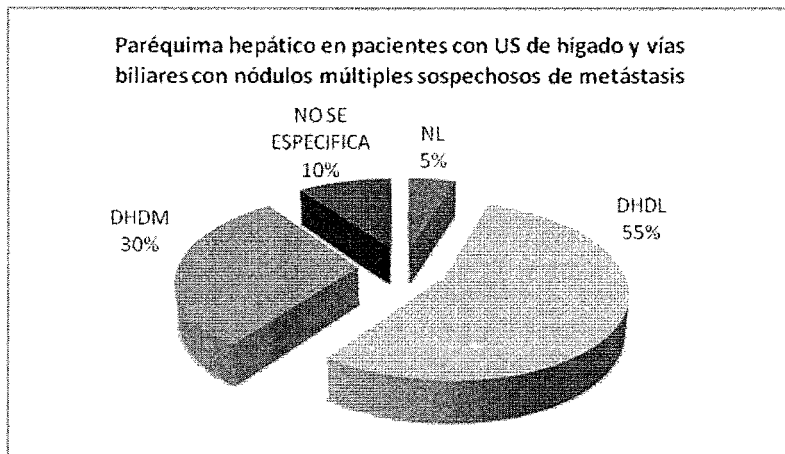


Gráfica 37

Parénquima hepático en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis

<b>PARÉNQUIMA HEPÁTICO EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
NORMAL (NL)	1	5.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO LEVE (DHDL)	11	55.0%
DAÑO HEPÁTICO DIFUSO MODERADO (DHDM)	6	30.0%
NO SE ESPECIFICA	2	10.0%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: reportes de ultrasonido.

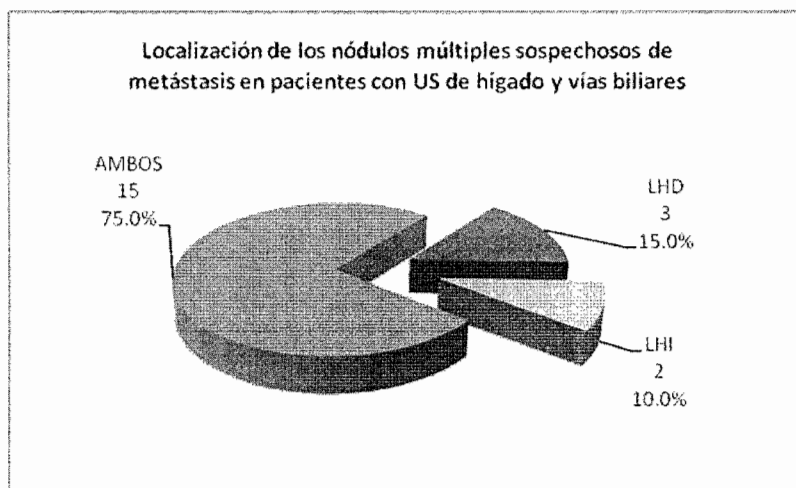


Gráfica 38

Localización de los nódulos múltiples sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

LOCALIZACIÓN DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LHD	3	15.0%
LHI	2	10.0%
AMBOS	15	75.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

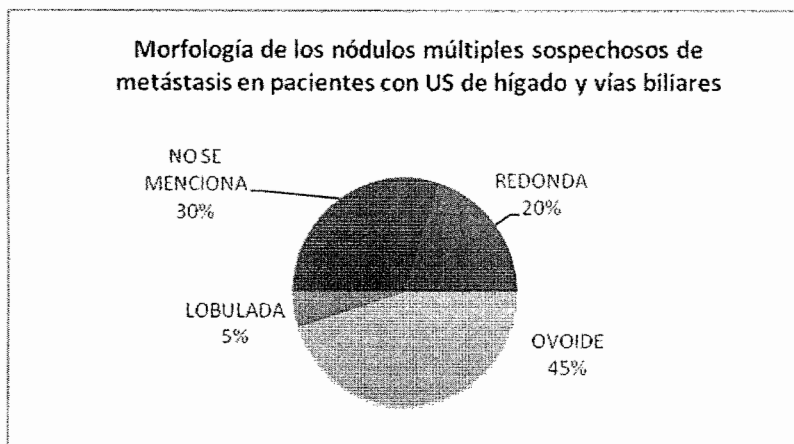


Gráfica 39

Morfología de los nódulos múltiples sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

MORFOLOGÍA DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REDONDA	4	20.0%
OVOIDE	9	45.0%
LOBULADA	1	5.0%
NO SE MENCIONA	6	30.0%
TOTAL	20	100.0%

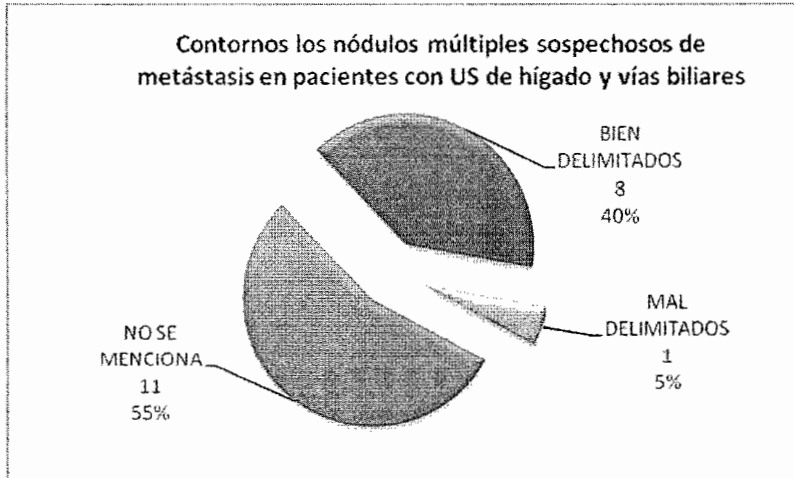
Fuente: reportes de ultrasonido.



Gráfica 40  
 Contornos de los nódulos múltiples sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

<b>CONTORNOS DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
BIEN DELIMITADOS	8	40.0%
MAL DELIMITADOS	1	5.0%
NO SE MENCIONA	11	55.0%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: reportes de ultrasonido.

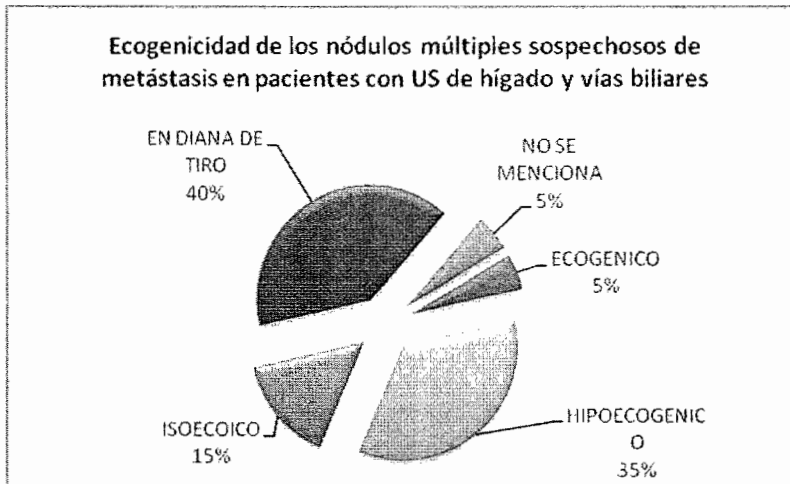


Grafica 41

Ecogenicidad de los nódulos múltiples sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

<b>ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
ECOGENICO	1	5.0%
HIPOECOGENICO	7	35.0%
ISOECOICO	3	15.0%
EN DIANA DE TIRO	8	40.0%
NO SE MENCIONA	1	5.0%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: reportes de ultrasonido.

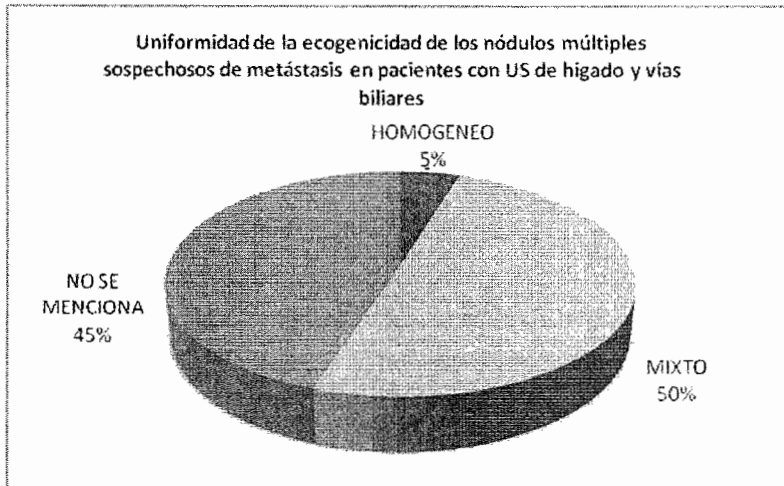


Gráfica 42

Uniformidad de la ecogenicidad de los nódulos múltiples sospechosos de metástasis en pacientes con US de hígado y vías biliares

UNIFORMIDAD DE LA ECOGENICIDAD DE LOS NÓDULOS MÚLTIPLES SOSPECHOSOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMOGENEO	1	5.0%
MIXTO	10	50.0%
NO SE MENCIONA	9	45.0%
TOTAL	20	100.0%

Fuente: reportes de ultrasonido.

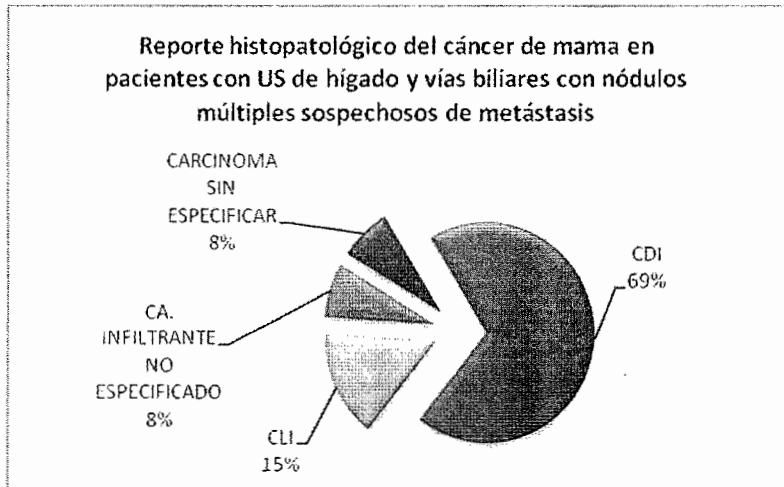


Gráfica 43

Reporte histopatológico del cáncer de mama en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.

<b>REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Ca. Ductal Infiltrante (CDI)	9	69.2%
Ca. Lobulillar Infiltrante (CLI)	2	15.4%
Ca. Infiltrante no especificado	1	7.7%
Carcinoma sin especificar	1	7.7%
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: expediente clínico

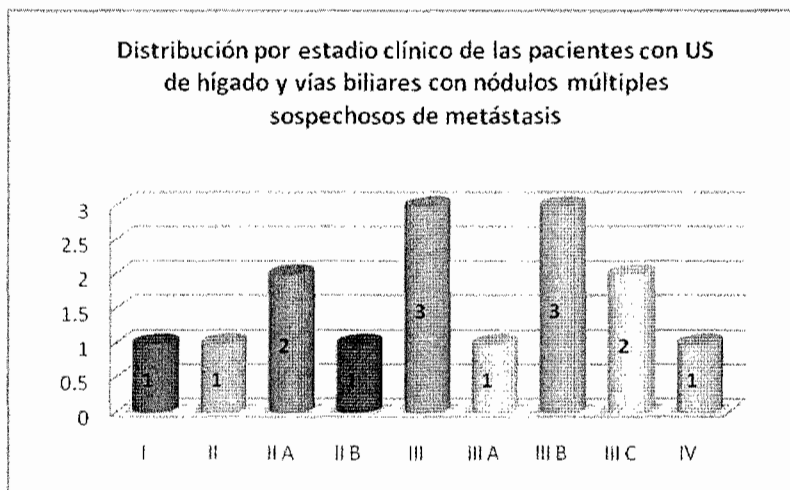


Gráfica 44

Distribución por estadio clínico de las pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.

ESTADIO CLÍNICO EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	1	6.7%
II	1	6.7%
II A	2	13.3%
II B	1	6.7%
III	3	20.0%
III A	1	6.7%
III B	3	20.0%
III C	2	13.3%
IV	1	6.6%
CLÍNICAMENTE NO ESTABLECIDO AÚN	5	
TOTAL	15	100.0%

Fuente: expediente clínico



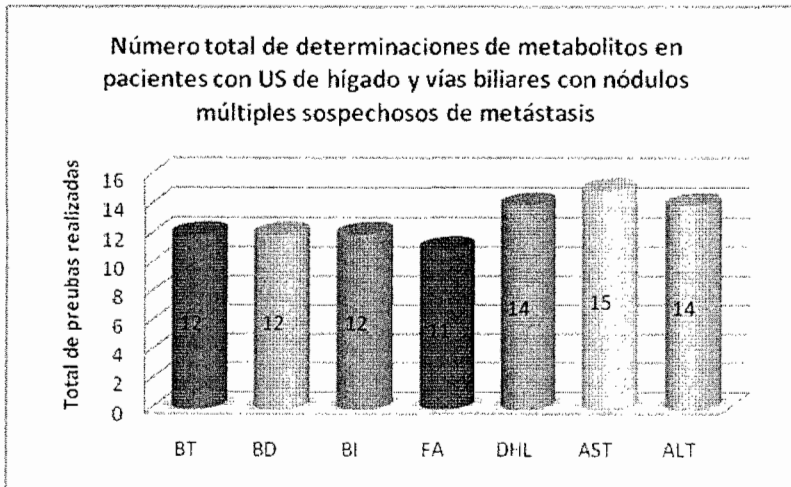


Gráfica 45

Número total de determinaciones de metabolitos en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.

PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BT	12	75.0%
BD	12	75.0%
BI	12	75.0%
FA	11	68.8%
DHL	14	87.5%
AST	15	93.8%
ALT	14	87.5%
TOTAL	16	100.0%

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

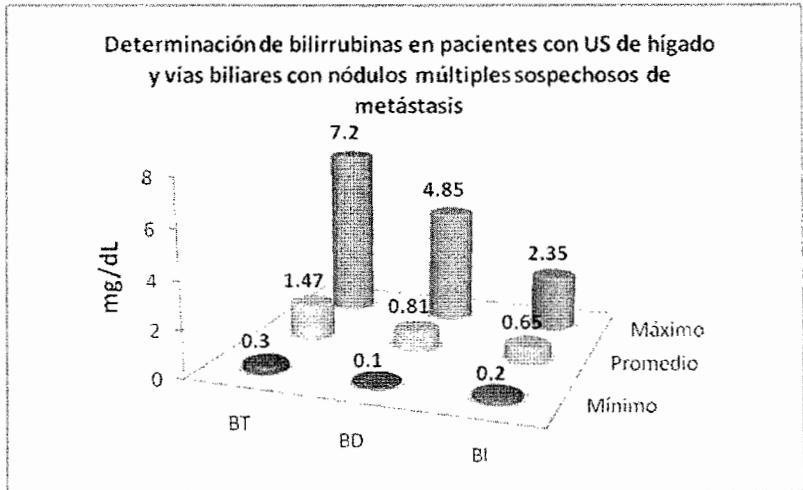


Gráfica 46

Determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.

DETERMINACION DE BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
BT	0.3	1.47	7.2
BD	0.1	0.81	4.85
BI	0.2	0.65	2.35

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

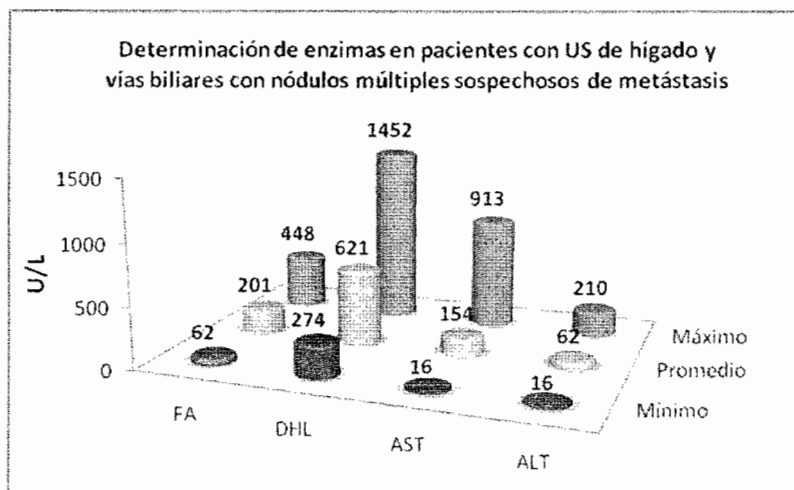


Gráfica 47

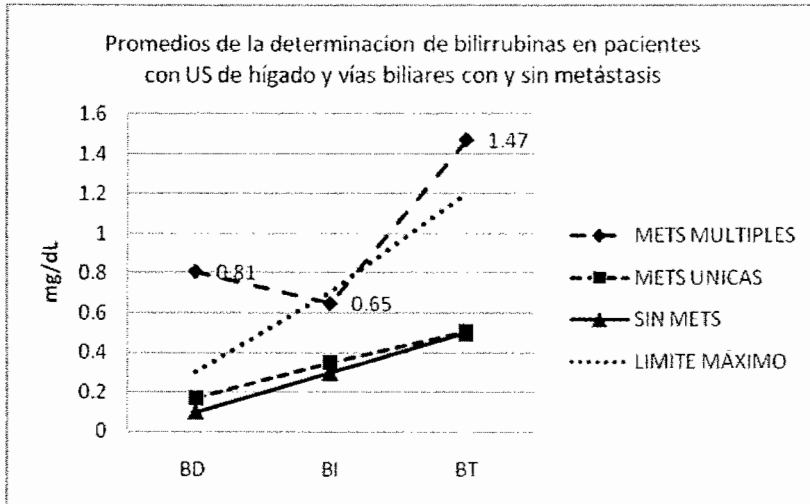
Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.

DETERMINACIÓN DE ENZIMAS EN PACIENTES CON NÓDULOS MÚLTIPLES SUGESTIVOS DE METÁSTASIS			
Metabolito	Mínimo	Promedio	Máximo
FA	62	201	448
DHL	274	621	1452
AST	16	154	913
ALT	16	62	210

Fuente: reportes de laboratorio y/o expediente clínico

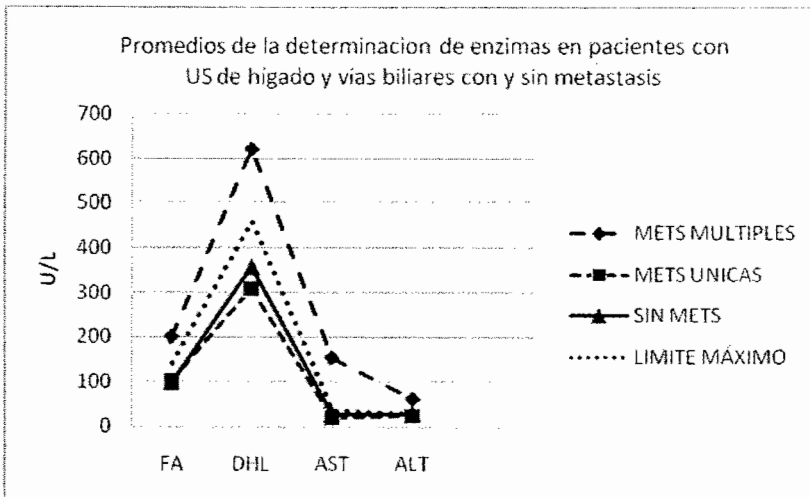


Gráfica 48  
 Promedios de la determinación de bilirrubinas en pacientes con US de hígado y vías biliares con y sin metástasis



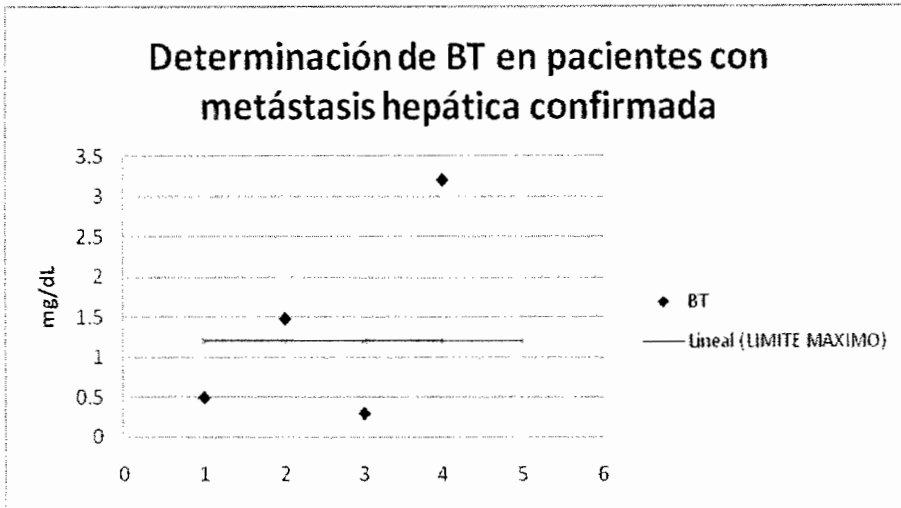
Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 49  
 Promedios de la determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con y sin metástasis



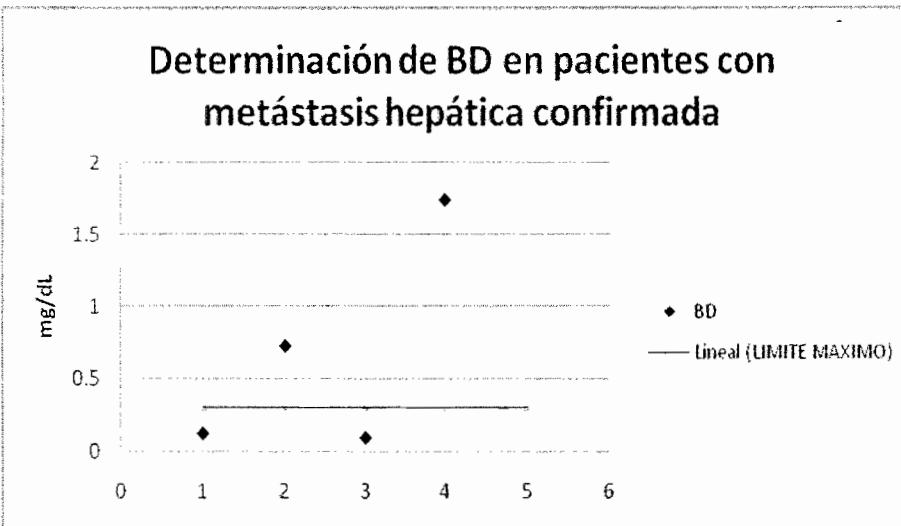
Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 50  
Determinación de BT en pacientes con metástasis hepática confirmada



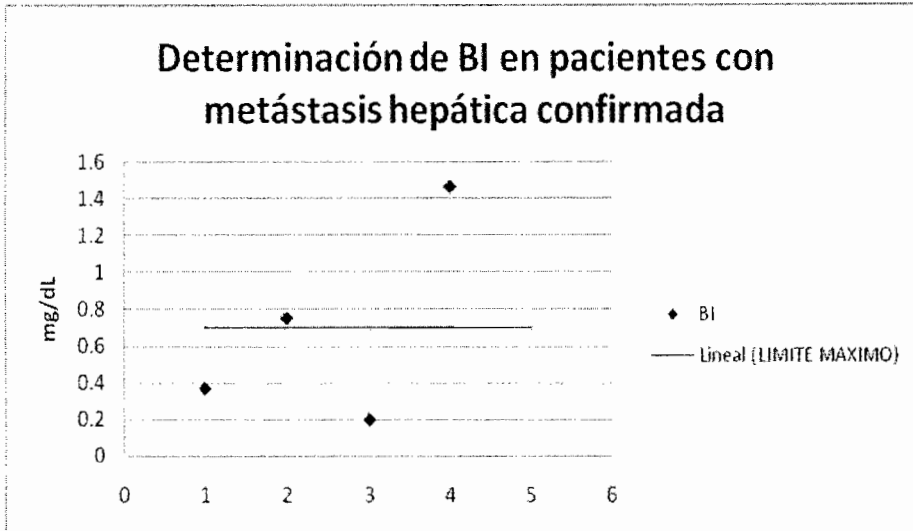
Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 51  
Determinación de BD en pacientes con metástasis hepática confirmada



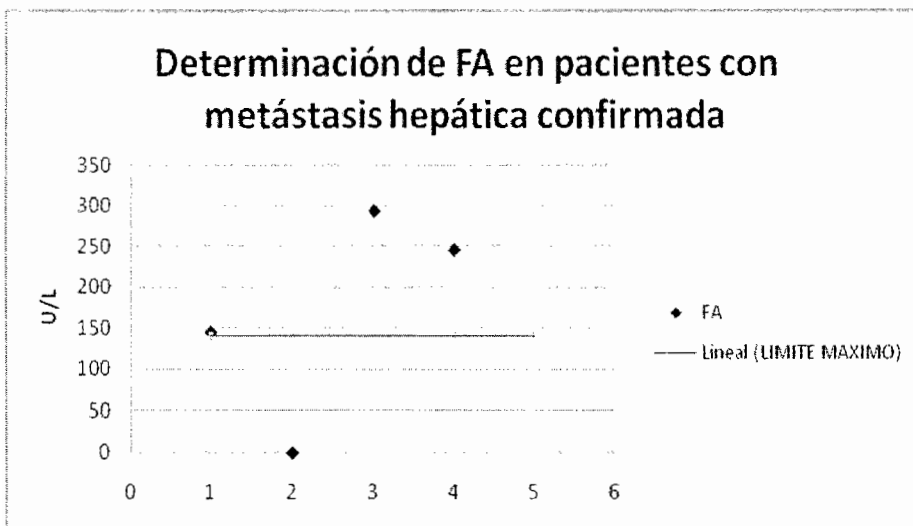
Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 52  
Determinación de BI en pacientes con metástasis hepática confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

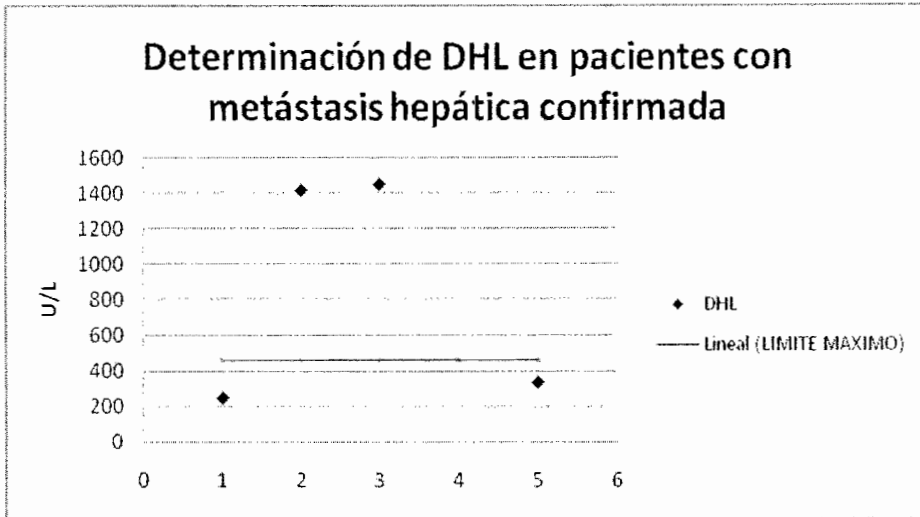
Gráfica 53  
Determinación de FA en pacientes con metástasis hepática confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 54

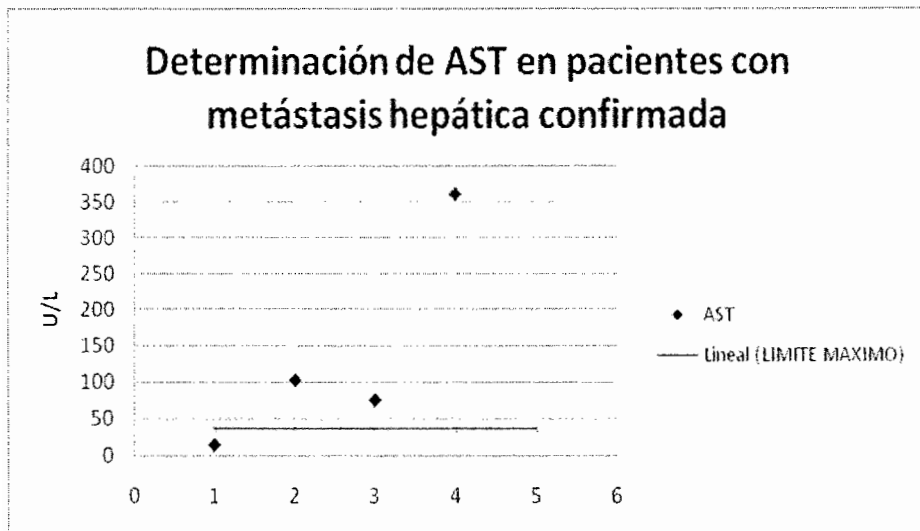
Determinación de DHL en pacientes con metástasis hepática confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 55

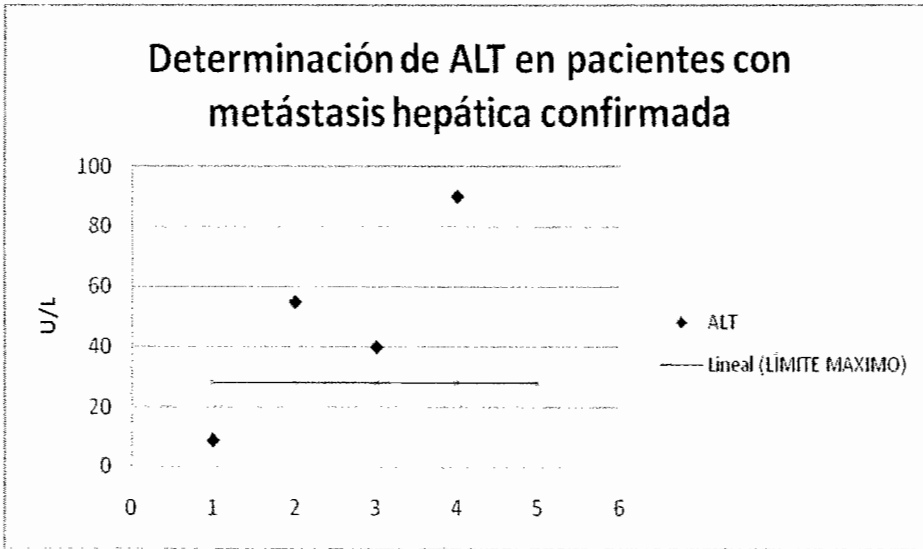
Determinación de AST en pacientes con metástasis hepática confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 56

Determinación de ALT en pacientes con metástasis hepática confirmada

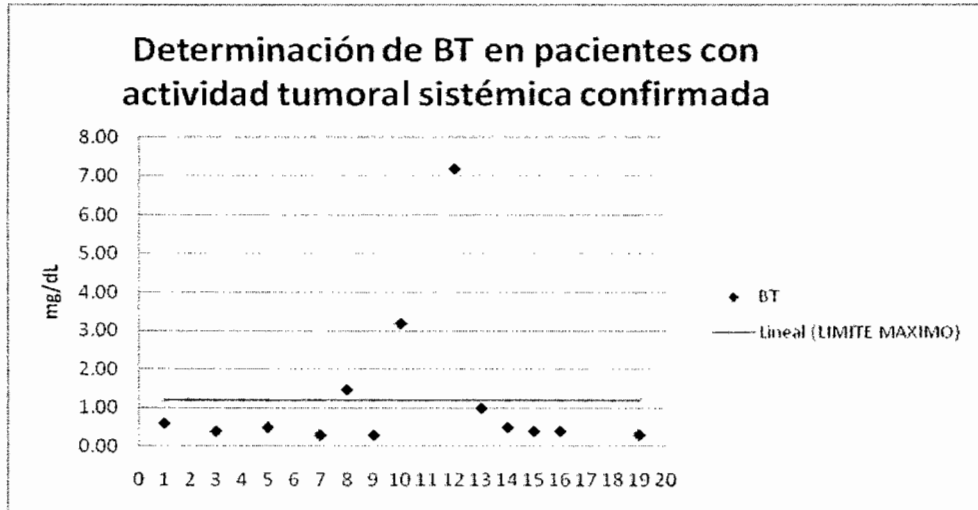


Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico



Gráfica 57

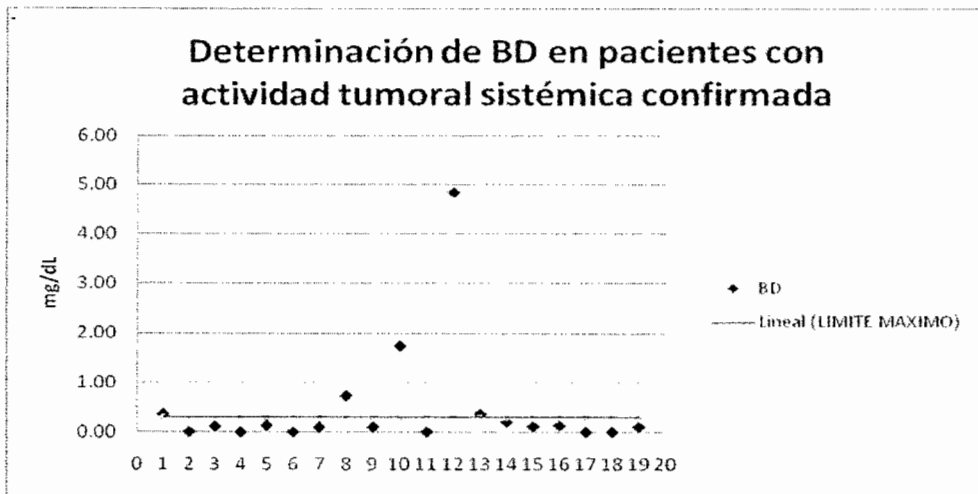
Determinación de BT en pacientes con actividad tumoral sistémica confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 58

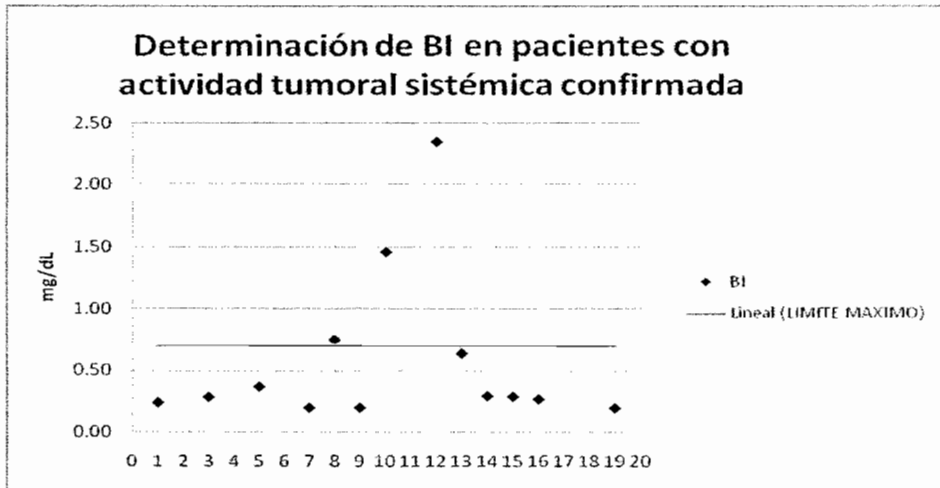
Determinación de BD en pacientes con actividad tumoral sistémica confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 59

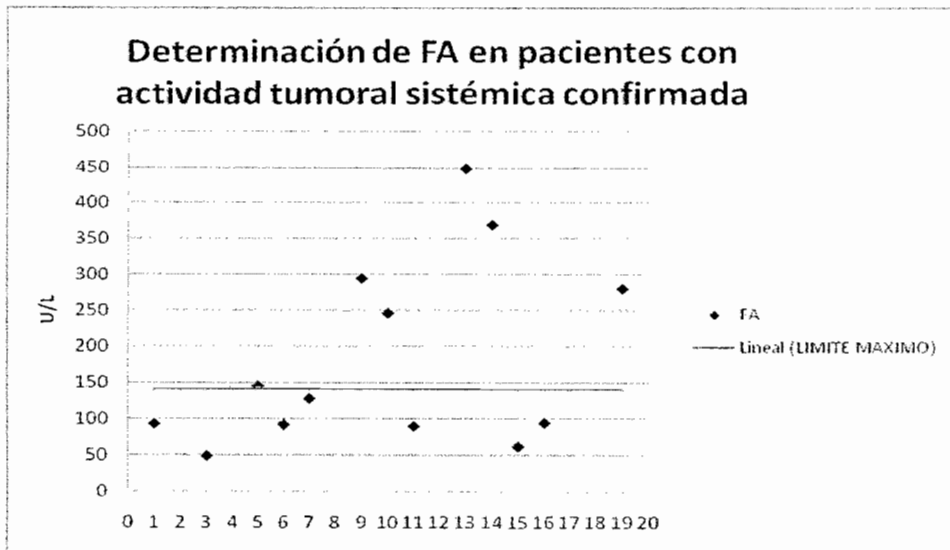
Determinación de BI en pacientes con actividad tumoral sistémica confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 60

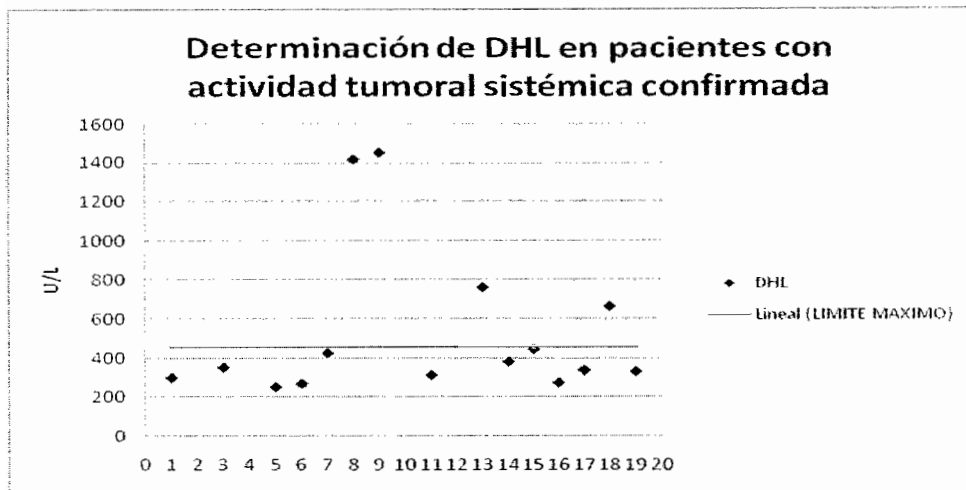
Determinación de FA en pacientes con actividad tumoral sistémica confirmada



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 61

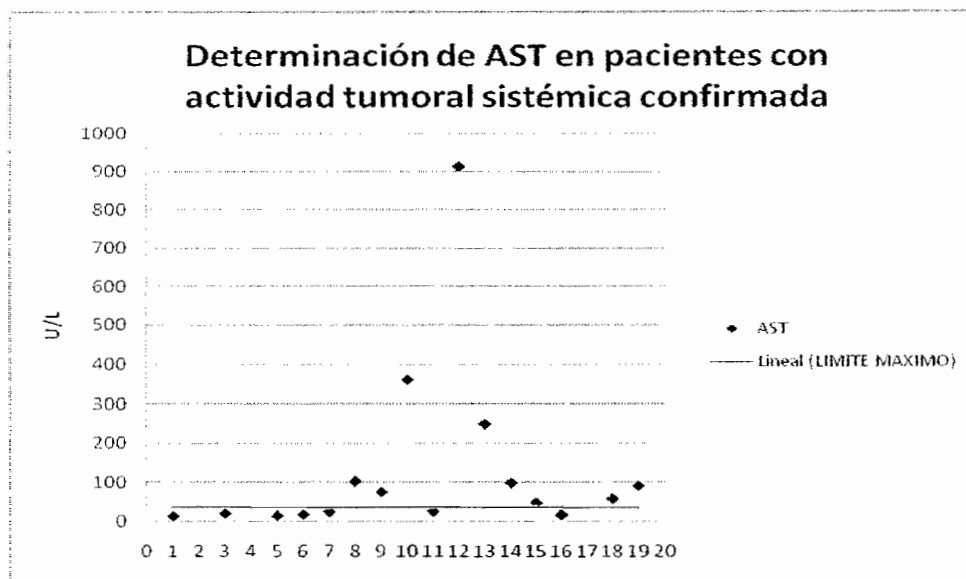
Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 62

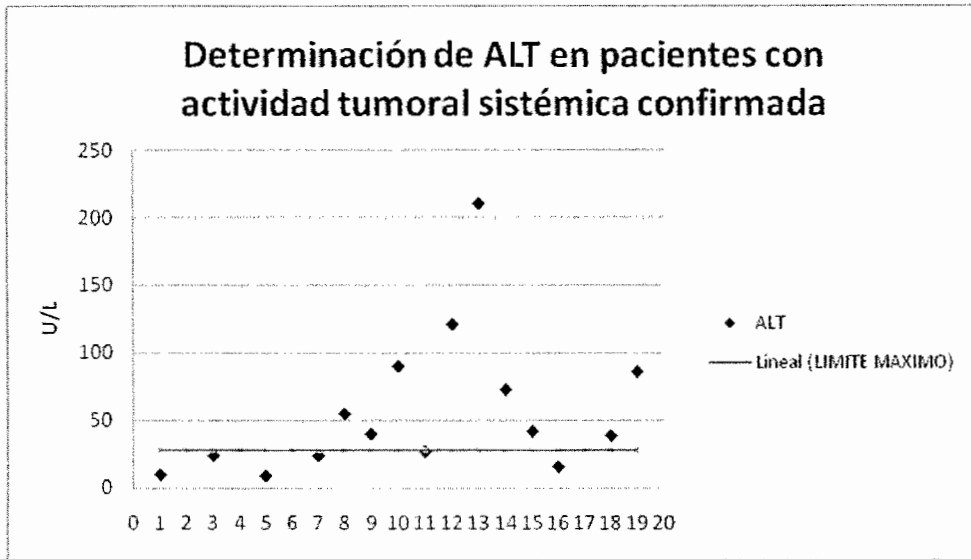
Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.



Fuente: reportes de laboratorio y expediente clínico

Gráfica 63

Determinación de enzimas en pacientes con US de hígado y vías biliares con nódulos múltiples sospechosos de metástasis.



## RESULTADOS

De enero a diciembre del 2008, se realizaron 5,082 estudios de ultrasonido general, de los cuales 2,594 (51.0%), correspondieron a estudios de hígado y vías biliares; de estos últimos 2,080 (80.0%) fueron realizados en pacientes con cáncer de mama (8 pacientes por día); que corresponden al 40.9% de todos los estudios realizados en dicha sala. La edad de las pacientes fue de 27 a 84 años (promedio de 55 años). Del registro de estudios de ultrasonido realizados en el segundo semestre de 2008, se seleccionó una muestra de pacientes con antecedente de cáncer de mama correspondiente a los meses impares, a quienes se les realizó estudio ultrasonográfico hepático, resultando en 545 pacientes. Se localizaron los reportes ultrasonográficos de todas las pacientes y los reportes de laboratorio de 220 (40.3%). Se revisaron sus reportes ultrasonográficos en los cuales se encontró que 40 (7.3%) presentaban nódulo hepático único o múltiple sugestivo de metástasis (Gráfica 1). Ultrasonográficamente el parénquima hepático se reportó en 543 (99.6%) pacientes: fue normal en 78 pacientes (14.4%), con daño hepático difuso leve (DHDL) en 231 pacientes (42.5%), daño hepático difuso moderado (DHDM) en 195 pacientes (36%), daño hepático difuso severo en 10 pacientes (1.8%) y en 29 pacientes no se especificó el tipo de daño hepático (5.3%) (Gráfica 2). Se localizó el estadio clínico de 179 (32.8%) pacientes, de los cuales 14 (7.8%) pacientes correspondieron a estadio I, 8 (4.5%) en un estadio II sin especificar, 21 (11.7%) a estadio IIA, 37 (20.7%) a estadio IIB, 17 (9.5%) a estadio III sin especificar, 34 (19%) a estadio IIIA, 23 (12.8%) a estadio IIIB, 6 (3.4%) a estadio IIIC, 4 (2.2%) a estadio IV y 15 (8.4%) pacientes en un estadio no clasificable por tratamiento fuera de la unidad (NCTFU) (Gráfica 3). En conjunto 66 (36.9%) pacientes correspondieron a las diversas categorías de a estadio II y 80 (44.7%) las del estadio III. A 220 pacientes se les realizaron de 1 a 7 determinaciones de metabolitos séricos para un total de 1224 determinaciones (5.5 por paciente). De éstas a 159 (72.3%) se les realizó bilirrubina total (BT), a 159 (72.3 %) bilirrubina directa (BD), a 154 (70%) bilirrubina indirecta (BI), a 169 (76.8%) fosfatasa alcalina (FA), a 196 (89.1%) deshidrogenasa láctica (DHL), a 212 (96.4%) aspartato transferasa (AST o TGO), a 175 (79.5%) alanino transferasa (ALT o TGP) (Gráfica 4). En este grupo de pacientes las determinaciones mínimas y máximas de los diferentes metabolitos, fueron: BT 0.20 y 7.20 mg/dL, BD 0.00 y 4.90 mg/dL, BI 0.10 y 2.40 mg/dL, FA 40 y 448 U/L, DHL 3 y 1452 U/L, AST 1 y 913 U/L, ALT 0 y 222 U/L. El promedio de la determinación de los mismos metabolitos fue de 0.50 mg/dL, 0.20 mg/dL, 0.40 mg/dL, 105 U/L, 374 U/L, 38 U/L y 32 U/L respectivamente (Gráficas 5 y 6). De acuerdo con los parámetros considerados dentro de las desviaciones estándar normales, 95 (43.2%) de los pacientes manifestaron de 1 a 6 determinaciones anormales.

Ultrasonográficamente, en 505 (92.7%) no se encontraron nódulos sugestivos de metástasis, la edad de las pacientes fue de 27 a 84 años (promedio= 55 años) y el parénquima hepático fue reportado en 503 (92.2%) pacientes: éste fue normal en 76 pacientes (15.1%), con DHDL en 215 (42.7%), DHDM en 175 pacientes (34.8%), DHDS en 10 pacientes (2.0%) y en 27 pacientes no se especificó el tipo de daño hepático (5.4 %) (Gráfica 7). Se localizó el estadio clínico de 145 (28.7%) pacientes, de los cuales 12 (8.3%) pacientes correspondieron a estadio I, 7 (4.8%) en un estadio II sin especificar, 15 (10.3%) a estadio IIA, 31 (21.4%) a estadio IIB, 13 (9%) a estadio III sin especificar, 32 (22.1%) a estadio IIIA, 18 (12.4%) a estadio IIIB, 4 (2.8%) a estadio IIIC, 3 (2.0%) a estadio IV y 10 (6.9%) pacientes en un estadio no clasificable por tratamiento fuera de la unidad (NCTFU) (Gráfica 8).

En conjunto 53 (36.6%) pacientes correspondieron a las diversas categorías del estadio II y 67 (46.2%) al estadio III. A 195 (38.6%) de las pacientes se les realizaron de 1 a 7 determinaciones de metabolitos séricos para un total de 1082 determinaciones (5.5 por paciente). De éstas a 139 (71.3%) se les realizó BT, a 139 (71.3%) BD, a 134 (68.7%) BI, a 153 (78.5%) FA, a 174 (89.2%) DHL, a 188 (96.4%) AST y a 155 (79.5%) ALT (Gráfica 9). En este grupo de pacientes las determinaciones mínimas y máximas de los diferentes metabolitos, fueron: BT 0.20 y 1.30 mg/dL, BD 0.00 y 0.40 mg/dL, BI 0.10 y 1.00 mg/dL, FA 40 y 388 U/L, DHL 3 y 1259 U/L, AST 1 y 121 U/L, ALT 0 y 222 U/L. El promedio de la determinación de los mismos metabolitos fue de 0.50 mg/dL, 0.10 mg/dL, 0.30 mg/dL, 98 U/L, 357 U/L, 29 U/L y 30 U/L respectivamente (Gráficas 10 y 11). De acuerdo con los parámetros considerados dentro de las desviaciones estándar normales, 79 (40.5%) pacientes manifestaron de 1 a 4 determinaciones anormales y 116 (59.5%) mostraron resultados normales.

De las 40 (7.3%) pacientes en quienes se reportó nódulo o nódulos sugestivos de metástasis, su edad fue de 35 a 84 años (promedio de 53.3 años) y el parénquima hepático fue normal en 2 pacientes (5%), con DHDH en 16 pacientes (40%), DHDH en 20 pacientes (50%) y en 2 pacientes no se especificó el tipo de daño hepático (5%) (Gráfica 12). Se identificaron nódulos múltiples en 20 (50%) pacientes y nódulo único en 20 (50%) pacientes (Gráfica 13). Del total de estos 8 (20%) presentaron hepatomegalia, 27 (67.5%) no presentaron hepatomegalia y en 5 (12.5%) no se mencionó el tamaño del hígado. La localización de los nódulos en 12 (30%) pacientes fue en el lóbulo hepático derecho (LHD), en 13 (32.5%) en el lóbulo hepático izquierdo (LHI), en 15 (37.5%) se distribuyó en ambos lóbulos (Gráfica 14). La localización de estas lesiones por segmentos se distribuyó de la siguiente manera: 1 (2.5%) paciente en el segmento 2, 8 (20%) en el segmento 3, 2 (5%) en el segmento 4, 2 (5%) en el segmento 6, 1 (2.5%) en el segmento 7 y en 26 (65%) no se especifica la localización de los nódulos (Gráfica 15). La forma de presentación de los nódulos fue redonda en 7 (17.5%), ovoide en 19 (47.5%), irregular en 5 (12.5%), lobulada en 1 (2.5%) y no se mencionó en 8 (20%) (Gráfica 16). Los contornos de los nódulos fueron bien delimitados en 17 (42.5%) casos, en 6 (15%) mal delimitados y en 17 (42.5%) no se mencionaron (Gráfica 17). La ecogenicidad de los nódulos fue alta en 6 (15%) pacientes, hipoecogénica en 21 (52.5%), isoecoica en 3 (7.5%), en diana de tiro en 9 (22.5%) y no se mencionó en 1 (2.5%) paciente (Gráfica 18); fue homogéneo en 12 (30%), mixto en 13 (32.5%) y no se mencionó en 15 (37.5%) (Gráfica 19). El comportamiento sónico posterior de los nódulos hepáticos fue reforzamiento en 1 (2.5%) de las pacientes y en 39 (97.5%) no se mencionó. Fue vascularizado en 5 (12.5%) de los pacientes, avascular en 7 (17.5%) y en 28 (70%) no se mencionó. Se reportó efecto de desplazamiento sobre estructuras vecinas en 1 (2.5%) caso, lobulación externa en 1 (2.5%) y en 38 (95%) no se mencionó efecto sobre estructuras adyacentes. A 31 (77.5%) pacientes se les realizaron 1 o 2 (1.2 en promedio) de 38 procedimientos quirúrgicos de diagnóstico o tratamiento de la patología mamaria, que en 23 (74.1%) casos fue mastectomía, en 7 (22.5%) fue biopsia con aguja de corte, en 5 (16.1%) biopsia sin técnica especificada, en 2 (6.4%) fue tumorectomía y en 1 (3.2%) cuadrantectomía. El resultado histopatológico de estos procedimientos fue: carcinoma ductal infiltrante (CDI) en 24 (77.5%) pacientes, carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) en 3 (9.7%) y 1 (3.2%) caso de cada uno de los siguientes: carcinoma mucinoso (CM), carcinoma ductal in situ (CDIS), carcinoma infiltrante sin especificar y carcinoma sin especificar (Gráfica 20).

Se localizó el estadio clínico de 34 (85%) pacientes, de los cuales 2 (5.9%) pacientes correspondieron a estadio I, 1 (2.9%) en un estadio II sin especificar, 6 (17.6%) a estadio IIA, 6 (17.6%) a estadio IIB, 4 (11.8%) a estadio III sin especificar, 2 (5.9%) a estadio IIIA, 5 (14.7%) a estadio IIIB, 2 (5.9%) a estadio IIIC, 1 (3.0%) a estadio IV y 5 (14.7%) pacientes en un estadio no clasificable por tratamiento fuera de la unidad (NCTFU) (Gráfica 21). En conjunto 13 (38.2%) pacientes correspondieron a las diversas categorías del estadio II y 13 (38.2%) al estadio III. A 29 (72.5%) pacientes se les realizaron entre 1 y 3 (1.6 en promedio) de 47 diferentes estudios adicionales de imagen que en 16 (55.2%) pacientes correspondió a tomografía computarizada (TC), en 15 (51.7%) a gammagrama óseo, en 7 (24.1%) a radiografía de tórax (Rx Tx), en 6 (20.7%) a serie ósea metastásica (SOM), en 2 (6.9%) a SPECT y en 1 (3.4%) a ultrasonido en otra unidad hospitalaria. A 25 pacientes se les realizaron de 1 a 7 determinaciones de metabolitos séricos para un total de 143 determinaciones (5.7 por paciente). De éstas a 20 (80%) se les realizó BT, BD y BI, a 17 (68%) FA, a 22 (88%) DHL, a 24 (96%) AST, a 20 (80%) ALT (Gráfica 22). En este grupo de pacientes las determinaciones mínimas para BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT fueron de 0.20 mg/dL, 0.10 mg/dL, 0.17 mg/dL 49 U/L, 252 U/L, 13 U/L y 9 U/L, respectivamente; las determinaciones máximas de las mismas fueron: 7.20 mg/dL, 4.85 mg/dL, 2.35 mg/dL, 488 U/L, 1452 U/L, 913 U/L y 210 U/L; y el promedio de cada una fue: 1.08 mg/dL, 0.55 mg/dL, 0.53 mg/dL, 166 U/L, 507 U/L, 104 U/L y 51 U/L respectivamente (Gráficas 23 y 24). De acuerdo con los parámetros considerados dentro de las desviaciones estándar normales, 16 (64%) pacientes manifestaron de 1 a 6 determinaciones anormales. De éstas 40 pacientes, 28 (70%) tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de US: 4 (14.3%) tenían sospecha exclusivamente por laboratorio, 16 (57.1%) exclusivamente por clínica y 8 (28.6%) por ambos. A 17 pacientes (42.5%) se les realizaron diversos procedimientos de imagen con la intención de corroborar el hallazgo ultrasonográfico el cual se identificó en 9 (52.9%) casos; de estos 5 (55.6%) correspondieron a actividad tumoral y 4 (44.4%) a diversas patologías benignas. De los 28 pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido, sólo en 5 (17.9%) esta actividad se corroboró por dos o más métodos de imagen, pero 19 (67.9%) fueron manejadas como con actividad tumoral sistémica (hepática o a otro nivel) posterior a la evaluación ultrasonográfica. Todos estos últimos casos tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo a la solicitud del estudio de ultrasonido.

De las 20 pacientes en quienes se reportó nódulo único sugestivo de metástasis, su edad fue de 35 a 76 años (promedio= 53.3 años) y el parénquima hepático fue normal en 1 paciente (5%), con DHDL en 5 pacientes (25%) y DHDM en 14 pacientes (70%) (Gráfica 25); 17 (85%) no presentaron hepatomegalia y en 3 (15%) no se mencionó el tamaño del hígado. Los nódulos se localizaron en 9 (45%) pacientes en el LHD y en 11 (55%) en el LHI (Gráfica 26). La localización de estas lesiones por segmentos se distribuyó de la siguiente manera: 1 (5%) paciente en el segmento 2, 8 (40%) en el segmento 3, 1 (5%) en el segmento 4, 2 (10%) en el segmento 6, 1(5%) en el segmento 7 y en 7 (35%) no se especifica la localización de los nódulos (Gráfica 27). La forma de presentación de los nódulos fue redonda en 3 (15%), ovoide en 10 (50%), irregular en 5 (25%) y no se menciona en 2 (10%) (Gráfica 28). Los contornos de los nódulos fueron bien delimitados en 9 (45%) casos, en 5 (25%) mal delimitados y en 6 (30%) no se menciona (Gráfica 29).

La ecogenicidad de los nódulos fue ecogénica en 5 (25%) pacientes, hipoeogénica en 14 (70%) y en diana de tiro en 1 (5%) (Gráfica 30); fue homogéneo en 11 (55%), mixto en 3 (15%) y no se mencionó en 6 (30%) (Gráfica 31). El comportamiento sónico posterior de los nódulos hepáticos fue reforzamiento en 1 (5%) y en 19 (95%) no se mencionó. Se observaron 2 (10%) nódulos vasculares, 5 (25%) avasculares y en 13 (65%) no se mencionó la vascularidad. El efecto de los nódulos hepáticos sobre las estructuras vecinas se mencionó con desplazamiento en 1 (5%) caso, con lobulación externa en 1 (5%) y en 18 (90%) no se mencionó. A 18 (65%) pacientes se les realizaron 1 o 2 (1.1 en promedio) de 21 procedimientos quirúrgicos de diagnóstico o tratamiento de la patología mamaria que en 13 (72.2%) casos fue mastectomía, en 4 (22.2%) biopsia sin especificar técnica, en 2 (11.1%) biopsia con aguja de corte, 1 (5.5%) con tumorectomía y uno con cuadrantectomía. El resultado histopatológico de estos procedimientos fue: CDI en 15 (83.3%) pacientes y 1 (5.6%) caso de cada uno de los siguientes: CLI, CDIS y CM (Gráfica 32). Se localizó el estadio clínico de 19 (95%) pacientes, de los cuales 1 (5.3%) paciente correspondió a estadio I, 4 (21.0%) a estadio IIA, 5 (26.3%) a estadio IIB, 1 (5.3%) a estadio III sin especificar, 1 (5.3%) a estadio IIIA, 2 (10.5%) a estadio IIIB, y 5 (26.3%) pacientes en un estadio no NCTFU (Gráfica 33). En conjunto 9 (47.3%) pacientes correspondieron a las diversas categorías del estadio II y 4 (21.1%) al estadio III. A 16 (80%) pacientes se les realizaron entre 1 y 3 (1.5 en promedio) de 25 diferentes estudios adicionales de imagen que en 11 (68.7%) pacientes correspondió a tomografía computarizada (TC), en 7 (43.7%) a gammagrama óseo, en 4 (25.0%) a serie ósea metastásica y un (6.2%) caso para cada uno de los siguientes: radiografía de tórax (Rx Tx), SPECT y US en otra unidad hospitalaria. A 9 pacientes se les realizaron de 3 a 7 determinaciones de metabolitos séricos para un total de 53 determinaciones (5.8 por paciente). De éstas a 8 (88.9%) se les realizó BT, BD, BI y DHL, a 6 (66.7%) FA, a 9 (100%) AST y a 6 (66.7%) ALT (Gráfica 34). En este grupo de pacientes las determinaciones mínimas y máximas de los diferentes metabolitos, fueron: BT 0.20 y 1.30 mg/dL, BD 0.10 y 0.36 mg/dL, BI 0.17 y 0.98 mg/dL, FA 49 y 145 U/L, DHL 252 y 425 U/L, AST 13 y 32 U/L, ALT 9 y 41 U/L. El promedio de la determinación de los mismos metabolitos fue de 0.51 mg/dL, 0.17 mg/dL, 0.35 mg/dL, 102 U/L, 308 U/L, 21 U/L y 25 U/L respectivamente (Gráficas 35 y 36). De acuerdo con los parámetros considerados dentro de las desviaciones estándar consideradas normales, 5 (55.6%) pacientes manifestaron de 1 a 3 determinaciones anormales. De éstas 20 pacientes, 13 (70%) tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de US: 1 (7.7%) tenía sospecha exclusivamente por laboratorio, 10 (76.9%) exclusivamente por clínica y 2 (15.4%) por ambos. A 12 pacientes (60%) se les realizaron diversos procedimientos de imagen con la intención de corroborar el hallazgo ultrasonográfico, el cual se identificó en 4 (33.3%) casos; de éstos, 1 (25%) correspondió a actividad tumoral y 3 (75%) a diversas patologías benignas (2 pacientes con hemangioma y 1 con quistes hepáticos); el caso corroborado de actividad tumoral hepática tenía sospecha clínica previa. De los 13 pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido, sólo en 1 (7.7%) esta actividad se corroboró por dos o más métodos de imagen, pero 7 (53.8%) fueron manejadas como con actividad tumoral sistémica (hepática o a otro nivel) posterior a la evaluación ultrasonográfica. Todos estos últimos casos tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo a la solicitud del estudio de ultrasonido.



De las 20 pacientes en quienes se reportaron nódulos múltiples sugestivos de metástasis, su edad fue de 36 a 84 años (promedio= 54 años) y el parénquima hepático fue normal en 1 paciente (5%), con DHDL en 11 pacientes (55%), DHDM en 6 pacientes (30%), y no se especificó en 2 (10%) pacientes (Gráfica 37); 8 (40%) presentaron hepatomegalia, 10 (50%) no presentaron hepatomegalia y en 2 (10%) no se mencionó el tamaño del hígado. Los nódulos se localizaron en 3 (15%) pacientes en el LHD, en 2 (10%) en el LHI y en 15 (75%) en ambos lóbulos (Gráfica 38). La forma de presentación de los nódulos fue redonda en 4 (20%), ovoide en 9 (45%), lobulada en 1 (5%) y no se mencionó en 6 (30%) (Gráfica 39). Los contornos de los nódulos fueron bien delimitados en 8 (40%) casos, en 1 (5%) mal delimitados y en 11 (55%) no se mencionó (Gráfica 40). La ecogenicidad de los nódulos fue ecogénica en 1 (5%) caso, hipoecogénica en 7 (35%), isoecoico en 3 (15%), en diana de tiro en 8 (40%) y no se mencionó en 1 (5%) caso (Gráfica 41); fue homogénea en 1 (5%), mixta en 10 (50%) y no se mencionó en 9 (45%) (Gráfica 42). En ningún caso se mencionó su comportamiento sónico posterior. Fueron vascularizados 3 (15%) casos, avasculares 2 (10%) y en 15 (75%) no se mencionó. El efecto de los nódulos hepáticos sobre las estructuras vecinas no se mencionó en ningún caso. A 13 (65%) pacientes se les realizaron 1 o 2 (1.3 en promedio) de 17 procedimientos quirúrgicos de diagnóstico o tratamiento de la patología mamaria que en 10 (76.9%) casos fue mastectomía, en 5 (38.4%) fue biopsia con aguja de corte, en 1 (7.6%) biopsia sin técnica especificada y en 1 tumorectomía. El resultado histopatológico de estos procedimientos fue: CDI en 9 (69.2%) pacientes, CLI en 2 (15.4%), y 1 (7.7%) caso de cada uno de los siguientes: carcinoma infiltrante sin especificar y carcinoma sin especificar (Gráfica 43). Se localizó el estadio clínico de 15 (75%) pacientes, de los cuales 1 (6.7%) paciente correspondió a estadio I, 1 (6.7%) en un estadio II sin especificar, 2 (13.3%) a estadio IIA, 1 (6.7%) a estadio IIB, 3 (20%) a estadio III sin especificar, 1 (6.7%) a estadio IIIA, 3 (20%) a estadio IIIB, 2 (13.3%) a estadio IIIC y 1 (6.6%) a estadio IV (Gráfica 44). En conjunto 4 (26.7%) pacientes correspondieron a las diversas categorías de un estadio II y 9 (60%) a las del estadio III. A 13 (65%) pacientes se les realizaron entre 1 y 3 (1.7 en promedio) de 22 diferentes estudios adicionales de imagen que en 8 (61.5%) pacientes correspondió a gammagrama óseo, en 6 (46.2%) a radiografía de tórax (Rx Tx), en 5 (38.5%) a TC, en 2 (15.4%) a serie ósea metastásica y en 1 (7.7%) a SPECT. A 16 pacientes se les realizaron de 3 a 7 determinaciones de metabolitos séricos para un total de 90 determinaciones (5.6 por paciente). De éstas a 12 (75%) se les realizó BT, BD y BI, a 11 (68.8%) FA, a 14 (87.5%) DHL y ALT y a 15 (93.8%) AST (Gráfica 45). En este grupo de pacientes las determinaciones mínimas y máximas de los diferentes metabolitos, fueron: BT 0.30 y 7.20 mg/dL, BD 0.10 y 4.85 mg/dL, BI 0.20 y 2.35 mg/dL, FA 62 y 448 U/L, DHL 274 y 1452 U/L, AST 16 y 913 U/L, ALT 16 y 210 U/L. El promedio de la determinación de los mismos metabolitos fue de 1.47 mg/dL, 0.81 mg/dL, 0.65 mg/dL, 201 U/L, 621 U/L, 154 U/L y 62 U/L respectivamente (Gráficas 46 y 47). De acuerdo con los parámetros considerados dentro de las desviaciones estándar normales, 11 (68.8%) pacientes manifestaron de 2 a 6 determinaciones anormales. De éstas 20 pacientes, 15 (75%) tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de US: 3 (20%) tenían sospecha exclusivamente por laboratorio, 6 (40%) exclusivamente por clínica y 6 (40%) por ambos. A 5 pacientes (25%) se les realizaron diversos procedimientos de imagen con la intención de corroborar el hallazgo ultrasonográfico, el cual se identificó en los 5 casos; de éstos, 4 (80%) correspondieron a actividad tumoral y 1 (20%) a esteatosis hepática.

De los 15 pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido, sólo en 4 (26.7%) esta actividad se corroboró por dos o más métodos de imagen, pero 12 (80%) fueron manejadas como con actividad tumoral sistémica (hepática o a otro nivel) posterior a la evaluación ultrasonográfica. Todos estos últimos casos tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo a la solicitud del estudio de ultrasonido.

## ANALISIS DE RESULTADOS

El 51% de los estudios que se realizan en la sala de ultrasonido general son de hígado y vías biliares y el 80% de éstos se realizan en pacientes con cáncer de mama, por lo que el 40.9% de todos los estudios se realizan por esta indicación. La edad promedio de las pacientes fue de 55 años. De los estudios realizados, el 7.3% mostraron un hallazgo sugestivo de metástasis. El parénquima hepático mas frecuentemente observado fue el de DHDL (42.5%) y el de DHDM (35.9%). Los estadios clínicos mas frecuentes fueron II (36.9%) y III (44.7%). Se realizaron en promedio 5.5 determinaciones de metabolitos séricos por paciente, de las cuales las más frecuentemente obtenidas fueron AST, DHL, ALT y FA.

De las pacientes en quienes no se encontraron hallazgos ultrasonográficos sospechosos de actividad tumoral hepática, el parénquima hepático mas frecuentemente reportado fue el de DHDL (42.7%) y el de DHDM (34.8%). Los estadios clínicos mas frecuentes fueron II (36.6%) y III (46.2%). Se realizaron en promedio 5.5 determinaciones de metabolitos séricos por paciente, de las cuales las más frecuentemente obtenidas fueron AST, DHL, ALT y FA. Ciento dieciséis (59.5%) pacientes mostraron resultados de laboratorio normales. El promedio de la determinación sérica de los metabolitos analizados fue BT 0.50 mg/dL, BD 0.10 mg/dL, BI 0.30 mg/dL, FA 98 U/L, DHL 357 U/L, AST 29 U/L y ALT 30 U/L.

De las 40 pacientes en quienes se reportó sospecha ultrasonográfica de metástasis hepáticas, el parénquima hepático mas frecuentemente observado fue el de DHDM (50%) y el de DHDL (40%). El 50% de este grupo presentó nódulo único y el otro 50% presentó nódulos múltiples. El 20% de las pacientes presentaron hepatomegalia. Los nódulos se distribuyeron en forma homogénea en el parénquima hepático; su morfología más frecuente fue ovoide, seguida de redonda e irregular; sus contornos mas frecuentemente fueron bien delimitados; su ecogenicidad interna fue homogénea en 30% y mixta en 32.5%, siendo hipococicos en 52%, en diana de tiro en 22.5% y ecogénico en 15%; en la mayor parte de los casos no se reportó comportamiento sónico posterior, vascularidad o efecto sobre estructuras adyacentes. Se conoció el reporte histopatológico de la patología mamaria en el 77.5% de las pacientes, de los cuales el CDI se identificó en 77.4% y CLI en 9.7%. Los estadios clínicos mas frecuentes fueron II y III, en 38.2% para cada grupo. Al 72.5% de los pacientes se les realizaron estudios adicionales de imagen que predominantemente fueron TC, gammagrama óseo y Rx Tx. Se realizaron en promedio 5.7 determinaciones de metabolitos séricos por paciente, de las cuales las más frecuentemente obtenidas fueron DHL, AST y ALT.

De las 20 pacientes en quienes se reportó nódulo único sospechoso de de metástasis hepática, el parénquima hepático mas frecuentemente observado fue el de DHDM (70%) y el de DHDL (25%). El 85% no presentaron hepatomegalia. Los nódulos se distribuyeron en forma homogénea en ambos lóbulos del parénquima hepático; su morfología más frecuentemente fue ovoide en el 50%, seguida de la irregular y redonda; sus contornos mas frecuentemente fueron bien delimitados; su ecogenicidad interna fue homogénea en 55% y mixta en 15%, siendo hipococicos en 70%, ecogénico en 25% y en diana de tiro en 5%; en la mayoría de los casos no se reportó el comportamiento sónico posterior, la vascularidad ni efecto sobre estructuras adyacentes, respectivamente. Se conoció el reporte histopatológico de la patología mamaria del 65% de las pacientes, de los cuales el CDI se identificó en el 83.3%.

Los estadios clínicos más frecuentemente reportados fueron II (47.4%) y el NCTFU (26.3%). Al 80% de los pacientes se les realizaron estudios adicionales de imagen que predominantemente fueron TC, gammagrama óseo y SOM. Se realizaron en promedio 5.8 determinaciones de metabolitos séricos por paciente, de las cuales las más frecuentemente obtenidas fueron BD, BT, BI, DHL y AST. Al 45% de las pacientes se les realizó por lo menos 1 determinación sérica de BT, BD, BI, FA, DHL, AST ó ALT, que en promedio se encontraron dentro de los límites normales. El 72% de las pacientes tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de US: 8% exclusivamente por laboratorio, 77% exclusivamente por clínica y 15% por ambos. El nódulo ultrasonográficamente visible se corroboró en el 33% de los casos en otros estudios de imagen, en donde el 25% correspondió a actividad tumoral y el resto a diversas patologías benignas. De los 13 pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido, 53% fue manejado como con actividad tumoral sistémica aunque solo en el 8% esta actividad se corroboró en algún método de imagen. El caso en el que se corroboró actividad tumoral sistémica posterior a la realización del ultrasonido, también tenía sospecha clínica y de laboratorio previa a la solicitud del estudio, el nódulo se localizó en el LHI, se observó también en TC contrastada (53 días posteriores a la realización del US), su morfología ultrasonográfica era típicamente maligna (redonda, bien delimitada, ecogenicidad mixta en diana de tiro), medía 40 x 35 x 27 mm, el hígado mostraba parénquima con DHDH, la paciente había sido diagnosticada con cáncer de mama el 15/01/2002 (carcinoma mucinoso coloide e intraductal in situ), su estadio clínico fue NCTFU; fue tratada con mastectomía radical modificada el 04/05/2005; mostraba FA elevada (145 U/L) 49 días después de la realización del estudio de US.

De las 20 pacientes en quienes se reportaron nódulos múltiples sospechosos de de metástasis hepática, el parénquima hepático más frecuentemente observado fue el de DHDL (55%) y el de DHDH (30%). El 40% presentaron hepatomegalia. Los nódulos se distribuyeron en ambos lóbulos del parénquima hepático; su morfología más frecuentemente fue ovoide (45%) seguida de la redonda; sus contornos mas frecuentemente fueron bien delimitados; su ecogenicidad interna fue mixta en 50% y homogénea en 5%, siendo en diana de tiro en 40%, hipocogenico en 35% e isoecoica en 15%. En el 75% de los casos no se reportó vascularidad. En ningún caso se mencionó comportamiento sónico posterior ni efecto sobre estructuras adyacentes. Se conoció el reporte histopatológico del 65% de las pacientes, de los cuales el CDI se identificó en el 69.2% y CLI en el 15.4%. Los estadios clínicos mas frecuentes fueron el III (60%) y II (26.7%). Al 65% de los pacientes se les realizaron estudios adicionales de imagen que predominantemente fueron gammagrama óseo y Rx Tx. Al 80% de las pacientes se les realizaron por lo menos 2 determinaciones séricas de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y/o ALT, de los cuales el promedio de BI fue normal y el de BT, BD, FA, DHL, AST y ALT se observó por arriba de los límites máximos normales. El 75% de las pacientes tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de US: 20% exclusivamente por laboratorio, 40% exclusivamente por clínica y 40% por ambos. Los nódulos ultrasonográficamente visibles se corroboraron en el 25% de los casos en otros estudios de imagen, en donde el 80% correspondió a actividad tumoral y el resto a diversas patologías benignas. De los 15 pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido, 80% fue manejado como con actividad tumoral sistémica aunque solo en el 27% esta actividad se corroboró en otros métodos de imagen.

De los 4 casos en que se corroboró actividad tumoral sistémica posterior a la realización del ultrasonido, previo a la solicitud del estudio de ultrasonido de hígado y vías biliares, 3 pacientes tenían sospecha clínica y por laboratorio de actividad tumoral sistémica y 1 sólo sospecha clínica; 1 caso presentaba DHDm, 2 DHDL y uno DHD sin especificar; 2 mostraron hepatomegalia; los nódulos se distribuyeron en ambos lóbulos, 2 fueron redondos, 1 ovoide, otro lobulado, presentaron diámetros entre 14 y 73 mm; en 2 sus contornos eran bien delimitados, en 2 no se mencionaron sus contornos, en todos ellos su ecogenicidad fue mixta de predominio hipoeoico en un caso, de predominio ecogénico en otro y 2 con morfología en diana de tiro; en 3 casos los nódulos hepáticos se corroboraron con TC de abdomen y otro con SPECT (realizados entre 16 y 56 días alrededor del estudio de US). A las pacientes se les realizó diagnóstico de cáncer de mama en febrero del 2002 (estadio IIB), septiembre del 2007 (IIIA), abril del 2006 (NCTFU) y noviembre del 1999 (IIA); 2 correspondieron con CDL, 1 con CLI y otro con carcinoma sin especificar; un caso mostraba niveles elevados de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT (69 días posteriores a la realización de US y no se obtuvo FA), el segundo caso mostró elevación en los niveles de FA, DHL, AST y ALT y niveles normales de BT, BD, BI (7 días previos a la realización del US), el tercer caso presentó niveles elevados de BT, BD, BI, FA, AST y ALT (15 días posteriores a la realización del US, no se obtuvo DHL); del cuarto caso sólo se encontró una determinación normal de DHL obtenida 21 días previos a la realización del US y no se encontraron otras determinaciones.

En las Gráficas 48 y 49 se demuestra que las pacientes con nódulos múltiples hepáticos identificados en el ultrasonido, mostraron determinaciones de metabolitos séricos más altas del límite máximo y más altas que las pacientes que presentaron nódulo único o no mostraron ningún nódulo. Al mismo tiempo se observa que las determinaciones séricas de estas últimas pacientes se encuentran por debajo de los límites máximos.

En las Gráficas 50 a 56 se muestran las determinaciones de los metabolitos séricos de las 5 pacientes en quienes se corroboró en algún otro método de imagen que el hallazgo ultrasonográfico resultó efectivamente en actividad tumoral. Se observa que casi todas las pacientes mostraron elevación por arriba del límite máximo en al menos un parámetro, excepto en una paciente, en quien sólo se obtuvo DHL y no pudimos conocer los valores de otros metabolitos (Gráfica 54, paciente 5).

En las Gráficas 57 a 63 se muestran las determinaciones de los metabolitos séricos de las 19 pacientes en quienes se corroboró actividad tumoral sistémica hepática o a otro nivel. Se observa que casi todas las pacientes mostraron elevación por arriba del límite máximo en al menos un parámetro, excepto en 6 pacientes, que mostraron resultados de laboratorio dentro de límites normales. Una de ellas es la mencionada arriba en quien sólo se conoció una determinación; en dos sólo se obtuvo determinación de enzimas y en las otras se obtuvo el panel completo. Todas estas pacientes tuvieron algún antecedente clínico que sugiriera actividad tumoral sistémica.

## CONCLUSIONES

1. El 66% de las pacientes con hallazgo ultrasonográfico sugestivos de metástasis hepática, mostraron una determinación anormal de alguno de los metabolitos séricos estudiados, predominantemente en los resultados de las pruebas de BD, FA, DHL, AST y ALT.
2. Mas del 50% de los estudios que se realizan en la sala de US general son de hígado y vías biliares.
3. El 80% de los estudios de hígado y vías biliares que se realizan son indicados por antecedente de cáncer de mama.
4. Más del 40% de los estudios realizados en la sala de ultrasonido general son realizados en pacientes con antecedente de cáncer de mama.
5. La edad media de las pacientes atendidas para la realización de ultrasonido de hígado y vías biliares por cáncer de mama es de 55 años.
6. El parénquima hepático mas frecuentemente identificado es DHDL y DHDM.
7. Los estadios clínicos de cáncer de mama más frecuentemente identificados fueron II y III.
8. El 7.3% de los estudios de hígado y vías biliares realizados presentaron algún hallazgo sugestivo de metástasis, que encuentra entre el 5 y 12% que la literatura reconoce como prevalencia de metástasis hepáticas en las pacientes con cáncer de mama, lo cual sugiere que el ultrasonido de hígado y vías biliares ha sido empleado para detección de metástasis hepáticas, independientemente del estado clínico de las pacientes.
9. Ultrasonográficamente, los nódulos hepáticos sugestivos de metástasis se presentaron como único o múltiple en la misma proporción.
10. A las pacientes a quienes se les realizó ultrasonido de hígado y vías biliares por cáncer de mama, también se les realizaron, en promedio 5.5 determinaciones de metabolitos séricos de los cuales los más frecuentemente solicitados fueron AST, DHL, ALT y FA.
11. Ultrasonográficamente, los nódulos únicos hepáticos fueron hipoeoicos, homogéneos, ovoides, de contornos bien delimitados, se localizaron en ambos lóbulos hepáticos y rara vez mostraron hepatomegalia; en el 75% de estas pacientes, en el 83% su diagnóstico de base era CDI; al 70% se les realizan otros estudios adicionales de imagen (TC y gammagrama), que sugiere que se realizaron con la intención es demostrar la presencia del nódulo.
12. Las pacientes con nódulos hepáticos múltiples vistos en ultrasonido, presentaban hepatomegalia y los nódulos tuvieron ecogenicidad mixta de predominio hipoeoico, aspecto en diana de tiro, se distribuyeron en ambos lóbulos y su morfología fue ovoide. Al 60% de estas pacientes se les realizaron estudios adicionales de imagen, como gammagrama óseo y radiografía de tórax, y menos frecuentemente TC de abdomen, lo que sugiere que la intención era buscar actividad tumoral en otros sitios diferentes al hígado.

13. Al 38% de las pacientes a quienes se les realizó ultrasonido de hígado y vías biliares sin encontrar evidencia que sugiriera nódulo metastásico, se les realizó por lo menos 1 determinación sérica de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT, que en promedio fue normal.
14. Al 45% de las pacientes con nódulo hepático único se les realizó por lo menos 1 determinación sérica de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT que en promedio fue normal.
15. Al 80% de las pacientes con nódulos hepáticos múltiples se les realizaron por lo menos 2 determinaciones séricas de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT, de los cuales el promedio de BT, BD, FA, DHL, AST y ALT estuvieron por arriba de los límites máximos normales.
16. Los promedios en las determinaciones de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT de las pacientes con ultrasonido de hígado y vías biliares sin evidencia de nódulo metastásico y las que tuvieron nódulo único, fueron semejantes y estuvieron por debajo de los límites considerados como máximos.
17. El promedio de las determinaciones de BT, BD, FA, DHL, AST y ALT de las pacientes con ultrasonido de hígado y vías biliares con nódulos múltiples, fue más elevado que el de las pacientes sin nódulo o con nódulo único y estuvo por arriba de los límites considerados como máximos.
18. El 84% de las pacientes con nódulos hepáticos únicos o múltiples, tenían sospecha clínica o de laboratorio de actividad tumoral sistémica previo al estudio de ultrasonido.
19. Previo a la solicitud del estudio de ultrasonido de hígado y vías biliares, el 72% de las pacientes con nódulo hepático único y el 75% de las pacientes con nódulos múltiples, tenían sospecha clínica o por laboratorio de actividad tumoral sistémica; en las primeras, el 33% de los casos el nódulo se corroboró en otros estudios de imagen y fue considerado metastásico en 25%; en las segundas el 25% de los casos el nódulo se corroboró en otros estudios de imagen y fue considerado metastásico en 80%.
20. De los pacientes con sospecha de actividad tumoral previa al estudio de ultrasonido y que mostraron nódulo hepático único, el 53% fue manejado posteriormente como con actividad tumoral sistémica, aunque sólo en el 8% esta actividad se corroboró en algún otro método de imagen; para los pacientes con nódulos hepáticos múltiples estas cifras fueron de 80% y 27%, respectivamente, todo lo cual indica el apego mayor a los criterios clínicos y menor a los de auxiliares de diagnóstico por imagen para decidir el manejo de las pacientes.
21. En todos los casos en que se corroboró actividad tumoral sistémica posterior a la realización del ultrasonido, las pacientes presentaban sintomatología sugestiva de dicha actividad y/o elevación de alguna de las determinaciones de BT, BD, BI, FA, DHL, AST y ALT.
22. Los nódulos hepáticos únicos, ultrasonográficamente visibles, rara vez se manejaron clínicamente como enfermedad metastásica, a menos que su morfología fuera heterogénea con centro ecogénico y periferia hipocóica (en diana de tiro), que se acompañara de sintomatología sugestiva de actividad metastásica, elevación en la determinación de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT y que fuera visible en otro método de imagen.

23. Los nódulos hepáticos múltiples, ultrasonográficamente visibles, frecuentemente se manejaron clínicamente como enfermedad metastásica, aún cuando no se corroborara su presencia en otros métodos de imagen y siempre se acompañaron de sintomatología sugestiva de actividad metastásica y en la mayoría de los casos de elevación en la determinación de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT.
24. La actividad tumoral sistémica se presentó en pacientes con estadios clínicos II, III y NCTFU, con diagnóstico de cáncer de mama realizado entre 2 y 10 años previos y predominantemente con diagnóstico de cáncer de mama de CDI, aunque también se observó en CLI, CM y otros carcinomas sin estirpe especificada.
25. Sugerimos la realización de ultrasonido de hígado y vías biliares en pacientes con cáncer de mama exclusivamente para estadificación al momento del diagnóstico, así como en los casos en que la vigilancia médica descubra sintomatología que sugiera actividad tumoral o que las pruebas de BT, BD, FA, DHL, AST o ALT se encuentren elevadas.
26. No se recomienda la realización de ultrasonido de hígado y vías biliares como método de detección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de mama sin sintomatología que sugiera actividad tumoral sistémica y con determinaciones séricas de BT, BD, FA, DHL, AST y ALT normales.
27. El 59.5% (116 casos) de la pacientes sin hallazgo ultrasonográfico sugestivo de metástasis, mostraron resultados de laboratorio normales y el motivo de la solicitud del estudio es desconocida y no fue investigada.
28. Las pacientes con nódulos múltiples hepáticos identificados en el ultrasonido, mostraron determinaciones de metabolitos séricos más altas del límite máximo y más altas que las pacientes que presentaron nódulo único o no mostraron ningún nódulo. Estas últimas pacientes se encuentran por debajo de los límites máximos.
29. Casi todas las determinaciones de los metabolitos séricos de las 5 pacientes en quienes se corroboró en algún otro método de imagen que el hallazgo ultrasonográfico resultó efectivamente en actividad tumoral, mostraron elevación por arriba del límite máximo en al menos un parámetro, excepto en una paciente, en quien sólo se obtuvo DHL y no pudimos conocer los valores de otros metabolitos, lo que pudieron estar o no elevados.
30. Las determinaciones de los metabolitos séricos de las 19 pacientes en quienes se corroboró actividad tumoral sistémica hepática o a otro nivel, mostraron elevación por arriba del límite máximo en al menos un parámetro, excepto , excepto en 6 pacientes, que mostraron resultados de laboratorio dentro de límites normales: en una de ellas sólo se conoció una determinación y no conocimos el valor del resto de los parámetros (que pudieron ser altos o no); en dos sólo se obtuvo determinación de enzimas y desconocemos los valores de las bilirrubinas (que pudieron ser altos o no) y en las otras se obtuvo el panel completo y fe normal. Aún así, todas estas pacientes tuvieron algún antecedente clínico que sugiriera actividad tumoral sistémica, los cuales fueron objeto de un estudio detallado en este trabajo.



UMAE Gineco-obstetricia No. 3  
 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
 FECHA DE US

ULTRASONIDO ABDOMINAL

VARIABLE	CONDICION							
HEPATOMEGALIA	SI			NO				
PARENQUIMA	NORMAL		DHDL		DHDM		DHDS	ESTEATOSIS GEOGRÁFICA
NÓDULOS	SI			MÚLTIPLE			SI	
	ÚNICO							
LOCALIZACIÓN	LHD			LHI			AMBOS	
SEGMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8
FORMA	REDONDA			OVOIDE			IRREGULAR	
TAMAÑO DE (LA ÚNICA O LA DE MAYOR TAMAÑO)	LA MAYOR		OTRAS		< 5 mm		>5 mm	
	___ X ___ mm		entre ___ y ___ mm					
CONTORNOS	BIEN DELIMITADOS				MAL DELIMITADOS			
ECOGENICIDAD	ECOGENICO	HIPOECOICO		DIANA	CALCIFICADO		QUISTICO	MIXTA
COMPORTAMIENTO SÓNICO POSTERIOR	REFORZAMIENTO		SOMBRA		NINGUNO		NO SE MENCIONA	
VASCULARIDAD	NO			CENTRAL				
	SI			PERIFERICA				
EFECTO SOBRE ESTRUCTURAS ADYACENTES	COMPRIMEN			DESPLAZAN			SIN EFECTO	
OTROS MÉTODOS DE IMAGEN	FECHA							
	TIPO							
PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO DIRIGIDO AL DX. DE CA. DE MAMA	FECHA							
	TIPO							
PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO DIRIGIDO A LAS LESIONES HEPÁTICAS	FECHA							
	TIPO							
TRATAMIENTOS RECIBIDOS ANTES Y DESPUES DEL DX DE METS	FECHA							
	TIPO							
OBSERVACIONES								

NOMBRE \_\_\_\_\_ NSS \_\_\_\_\_  
 EDAD \_\_\_\_\_ años SEXO: Fem \_\_\_\_\_ Masc \_\_\_\_\_

ESTADIO		FECHA DE DX. DE CA. DE MAMA
---------	--	-----------------------------

LABORATORIO: \_\_\_\_\_ FECHA DE OBTENCIÓN \_\_\_\_\_  
 FECHA DE REPORTE \_\_\_\_\_

PRUEBA SEROLOGICA	VALOR OBTENIDO	VALOR DE REFERENCIA		VALOR ALTO	VALOR NORMAL	VALOR DISMINUIDO
GGT		HOMBRES	< 1.00 μKAT/L			
		MUJERES	< 0.67 μKAT/L			
BILIRRUBINA TOTAL		0.20 – 0.30 mg/dL				
BILIRRUBINA DIRECTA		0.20 – 1.20 mg/dL				
BILIRRUBINA INDIRECTA		0.00 – 0.70 mg/dL				
FOSFATASA ALCALINA		HOMBRES	40-130 U/L			
		MUJERES	35- 105 U/L			
DESHIDROGENASA LACTICA		240 – 480 U/L				
AST (TGO)		HOMBRES	Hasta 40 U/L			
		MUJERES	Hasta 32 U/L			
ALT (TGP)		HOMBRES	Hasta 41 U/L			
		MUJERES	Hasta 33 U/L			

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

## GRAFICA DE GANT

### PLANEACIÓN Y REALIZACIÓN

	Diciembr e Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Febrero 2010
<i>Redacción de protocolo.</i>								
<i>Presentación al comité y aprobación</i>								
<i>Captura de datos</i>								
<i>Análisis estadísticos de resultados</i>								
<i>Redacción de tesis</i>								
<i>Presentación de tesis</i>								
<i>Publicación de tesis</i>								

## ANEXO I.

### PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO

#### GGT (Gammaglutamiltransferasa) (12,13)

##### FUNCIÓN

Test *in vitro* para la determinación cuantitativa de la gammaglutamiltransferasa (GGT) en suero y plasma humanos con analizadores automáticos de química clínica.

##### GENERALIDADES

La gammaglutamiltransferasa contribuye al diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepatobiliares. La actividad enzimática de la GGT constituye frecuentemente el único parámetro que aumenta con enfermedades de este tipo y es uno de los indicadores más sensibles.

En 1969 Szasz describió la primera determinación cinética de la GGT en suero. En 1983 la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó el procedimiento estandarizado para determinar la GGT, que incluyen una concentración de sustrato optimizada, el empleo de NaOH, el tampón de glicilglicina y un reactivo iniciador. La IFCC confirmó sus recomendaciones y las amplió para 37°C en el año 2002.

##### PRINCIPIO DEL TEST

Prueba enzimática colorimétrica.

Muestra y adición de R1 (tampón/glicilglicina)

Adición de R2 (sustrato) e inicio de la reacción:

La gammaglutamiltransferasa transfiere el grupo  $\gamma$ -glutamil de la L- $\gamma$ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida a la glicilglicina. La cantidad de 5-amino-2-nitrobenzoato liberada es proporcional a la actividad de la GGT y puede medirse fotométricamente.

##### VALORES TEORICOS

Estudio sobre el intervalo de referencia a 37°C (corregido en el año 2005).

Hombres	0.17 – 1.19 $\mu$ kat/L	10-71 U/L
Mujeres	0.10 – 0.70 $\mu$ kat/L	6-42

##### VALORES CONSENSUALES

Hombres	<1.00 $\mu$ kat/L	<60 U/L
Mujeres	<0.67 $\mu$ kat/L	<40 U/L

#### DESHIDROGENASA LACTICA (12).

La LDH se determina en el diagnóstico y tratamiento de diversas hepatopatías tales como la hepatitis vírica aguda, cirrosis y metástasis hepáticas, así como también en cardiopatías tales como el infarto del miocardio y en afecciones, tumores pulmonares y renales.

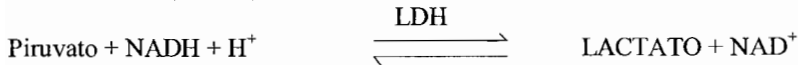
En 1956 Wacker y col. describieron un método para determinar la LDH empleando el lactato como sustrato y NAD como coenzima. El presente método se deriva de la formulación recomendada por la Sociedad Alemana de Química Clínica (DGKC) en 1972 y ha sido mejorado en cuanto al rendimiento y la estabilidad.

## PRINCIPIO DEL TEST

Test UV según un método estandarizado

Muestra y adición de R1 (tampón/piruvato)

Adición de R2 (NADH) e inicio de la reacción:



La lactato deshidrogenasa cataliza la conversión de piruvato a lactato. NADH se oxida a NAD. La velocidad de reducción de NADH, directamente proporcional a la actividad de LDH, se mide fotométricamente.

## REACTIVOS-SOLUCIONES DE TRABAJO

R1 Tampón fosfato: 68 mmol/L, ph 7.5; piruvato  $\geq 0.73$  mmol/L; estabilizadores y conservantes.

R2 NADH  $\leq 1.1$  mmol; estabilizadores y conservantes.

## VALORES TEORICOS

Valores teóricos en adultos a 37°C (calculados):

240 – 480 U/L (4,00-8,00  $\mu$ Kat/L)

Se ha empleado el factor 2.00 para convertir los valores del intervalo de referencia de 25 °C a 37°C.

## FOSFATASA ALCALINA (12,13)

### USO

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la fosfatasa alcalina (ALP; E.C: 3.1.3.1.) en suero y plasma humanos con analizadores automáticos de química clínica.

### GENERALIDADES

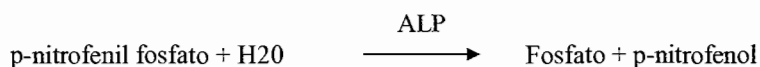
La fosfatasa alcalina consta de cuatro genotipos estructurales en suero: el tipo hígado-huesos-riñones, el tipo intestinal, el tipo placentario y la variante de las células germinales. La fosfatasa alcalina se halla en los osteoblastos, los hepatocitos, los riñones, el bazo, la placenta, la próstata, los leucocitos y en el intestino delgado. El tipo hígado-huesos-riñones es de particular importancia. La actividad de la fosfatasa alcalina aumenta en todas las formas de la colestasis, sobre todo en la ictericia obstructiva. Su actividad también se incrementa por enfermedades del esqueleto tales como la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo, la raquitis y la osteomalacia, en fracturas y tumores malignos. En niños y adolescentes se observa frecuentemente un fuerte incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina, pues cuando el crecimiento óseo se acelera, la actividad de los osteoblastos aumenta. El método de determinación fue descrito primeramente por King y Armstrong modificado por Ohmori así como por Bessey, Lowry y Brock, y mejorado por Hausamen y cols. En 1983 la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó un método estandarizado para determinar la fosfatasa alcalina con una concentración de sustrato óptima y el empleo de 2-amino-2metil-1 propanol con cationes (magnesio/cinc) como tampón. EL test aquí descrito ha sido desarrollado a partir de estas recomendaciones y ha sido mejorado en cuanto al rendimiento y la estabilidad.

## PRINCIPIO DEL TEST

Prueba colorimétrica según un método estandarizado.

Muestra y adición de R1 (tampón/activadores).

Adición de R2 (sustrato) e inicio de la reacción:



En presencia de iones de magnesio y de cinc, las fosfatasas desdoblan el p-nitrofenilfosfato a fosfato y p-nitrofenol. El p-nitrofenol liberado es proporcional a la actividad de la ALP y se mide fotométricamente.

## REACTIVOS- SOLUCIONES DE TRABAJO

R1 2-amino-2metil-1propanol: 1,12mol/L, pH 10,44 (30 °C) acetato de magnesio: 2,4d9 mmol/L; sulfato de zinc: 0,50 mmol/; acido N-(2-Hidroxietil) etelendiamino triacetico: 2,49 mmol/L.

R2 p-nitrofenilfosfato: 99,5 mmol/L, pH 8,50 (25°C); conservantes.

## VALORES TEORICOS

(VALORES MEDIDOS A 37°C)

ADULTOS	U/L	μKat/L
Hombres (n=221)	40-129	0.67-2.15
Mujeres (n=229)	35-104	0.58-1.74

VALORES DE CONSENSO	U/L	μKat/L
Hombres	40-130	0.67-2.17
Mujeres	35-105	0.58-1.75

## AST (ASAT/GOT) TEST DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA ACORDE CON LA IFCCC CON/SIN ACTIVACIÓN POR FOSFATO DE PIRIDOXAL (12,13).

### USO

Prueba in vitro destinada a la determinación cuantitativa de la aspartato aminotransferasa (AST) en suero y plasma humanos en analizadores automáticos de química clínica.

### GENERALIDADES

La aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámica oxalacética) pertenece al grupo de las transaminasas que, por transferencia de grupos amino, catalizan la interconversión de los aminoácidos a los α-cetoácidos correspondientes y viceversa. La aspartato aminotransferasa se encuentra en numerosos tejidos del organismo humano. Si bien la mayor actividad de la AST se registra en el miocardio, su actividad es significativa en el cerebro, el hígado, la mucosa gástrica, el tejido adiposo, el músculo esquelético y los riñones. La AST está presente en el citoplasma y en las mitocondrias. En caso de daños graves, la cantidad de enzimas mitocondriales liberada aumenta. Altas concentraciones de transaminasas pueden indicar un infarto al miocardio, hepatopatías, distrofia muscular y lesiones orgánicas.

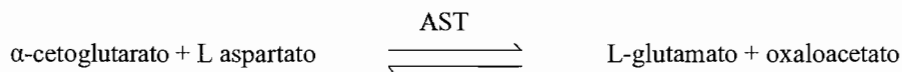
En 1995, Karmen y al. describieron la primera determinación cinética de la actividad de la AST en suero. En 1977 y 1980, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó procedimientos estandarizados para determinar la AST, que incluyen una concentración de sustrato optimizada, el empleo de tampones TRIS, la incubación previa simultánea de suero y tampón para evitar reacciones secundarias con NADH, el inicio de la reacción con sustrato y la activación optativa por pirodoxalfosfato. En el año 2002, la IFCC confirmó sus recomendaciones y las extendió para 37°C. El presente método se deriva de la formulación recomendada por la IFCC y ha sido mejorado en cuanto al rendimiento y la estabilidad.

#### PRINCIPIO DEL TEST.

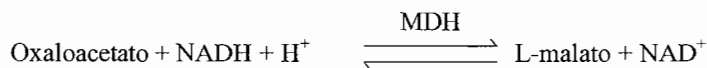
Test UV según un método estandarizado

Muestra y adición de R1 (tampón/enzima/coenzima).

Adición de R2 (alfa-cetoglutarato) e inicio de la reacción:



La enzima AST cataliza esta reacción de equilibrio. El incremento de oxaloacetato se determina en la reacción indicadora que es catalizada por la malato-deshidrogenasa.



NADH se oxida a NAD<sup>+</sup>. La tasa de disminución de NADH, que se mide fotométricamente, es directamente proporcional a la tasa de formación de oxaloacetato y con ello, a la actividad de la AST.

#### VALORES TEORICOS

De acuerdo al método estándar optimizado (comparable con el método IFCC, sin activación por pirodoxal fosfato).

	U/L	μkat/L
Hombres	Hasta 40	Hasta 0.67
Mujeres	Hasta 32	Hasta 0.53

#### ALT (ALAT/GTP) (12, 13)

##### USO

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la alanina aminotransferasa (ALT) en suero o plasma humano en analizadores automáticos de Química Clínica Roche.

##### GENERALIDADES

La alanina aminotransferasa (glutamato piruvato transaminasa) pertenece al grupo de las transaminasas que, por transferencia de grupos amino, catalizan la conversión de los aminoácidos a los α-cetoácidos correspondientes y viceversa. Aunque la mayor actividad de la alanina aminotransferasa se registra en el hígado, también se observa una actividad significativa en los riñones, el corazón, el músculo esquelético, el páncreas, el bazo y el tejido pulmonar.

Altas concentraciones de transaminasas pueden ser índice de infarto del miocardio, hepatopatías, distrofia muscular y lesiones orgánicas. La ALT generalmente no presenta una actividad elevada en suero, salvo en caso de enfermedades del parénquima hepático, pues es una enzima mas específica del hígado que la AST.

En 1956, Wroblewski y LaDue describieron la primera determinación cinética de la ALT en suero. En 1977 y 1980, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) recomendó métodos estandarizados para determinar la ALT, con una concentración de sustrato optimizada, el empleo de tampones TRIS, la incubación previa simultanea de suero y tampón para evitar reacciones secundarias con NADH, el inicio de la reacción con sustrato y activación por piridoxalfosfato. En el año 2002, la IFCC confirmo sus recomendaciones y las extendió para 37C. El presente método se deriva de la formulación recomendada por la IFCC y ha sido mejorado en cuanto al rendimiento y la estabilidad.

### PRINCIPIO DEL TEST

Test UV según un método estandarizado.

El piridoxalfosfato es una coenzima que transfiere el grupo amino de un aminoácido (alanina) al correspondiente  $\alpha$ -cetoácido. El  $\alpha$ -cetoácido es convertido así a ácido L-glutámico. Simultáneamente la alanina se convierte a piruvato. Con la adición de piridoxalfosfato a la mezcla de reacción queda garantizada la actividad catalítica máxima de la enzima. La adición de  $\alpha$ -cetoglutaratato garantiza la liberación de piridoxalfosfato, de modo que la reacción de las transaminasas vuelve a activarse. El aumento de piruvato se determina en la reacción indicadora es catalizada por la lactato deshidrogenasa.

La tasa en que disminuye la NADH, que se mide fotométricamente es directamente proporcional a la tasa de formación del piruvato y con ello, a la actividad de la ALT.

### VALORES TEORICOS

De acuerdo al método estándar optimizado (comparable con el método IFCC sin activación por piridoxal fosfato)

Hombres	Hasta 41 U/L	Hasta 0.68 $\mu$ kat/L
Mujeres	Hasta 33 U/L	Hasta 0.55 $\mu$ kat/L

### BILIRRUBINA DIRECTA (12,14)

#### USO

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina directa en suero y plasma humanos en los analizadores automáticos de toche de química clínica.

#### GENERALIDADES

La bilirrubina se forma en el sistema reticuloendotelial por la desintegración normal y patológica de los eritrocitos. La determinación de bilirrubina se emplea para diagnosticar hepatopatías, detectar la anemia hemolítica y evaluar la severidad de la hepatitis.

Desde la introducción del método diazoico para la determinación de la bilirrubina por Ehrlich en 1883, se han propuesto diferentes modificaciones para mejorar la reacción. Con el método de Malloy-Evelyn, por ejemplo, el metanol cataliza la reacción azo-acopladora de la bilirrubina indirecta y mantiene así mismo la azobilirrubina en solución. Una de las graves desventajas de este método consiste en que, si bien la proteína puede ser precipitada por el metanol, con ello se pueden obtener valores falsos disminuidos.



En 1938, Jendrassik y Grof presentaron un análisis con el que se obtenían resultados confiables. Las ventajas de este método respecto del procedimiento de Evelyn-Malloy incluyen una mayor precisión y una interferencia reducida de los pigmentos. El método de la bilirrubina directa de Roche Diagnostics se basa en el procedimiento de Jendrassik-Grof.

#### PRINCIPIO DEL TEST

Test colorimétrico.

Muestra y adición de R1 (EDTA/NaCl)

Adición de R2 (ácido sulfanílico diazotizado) e inicio de la reacción: El ácido sulfanílico diazotizado (producido por la reacción del nitrito de sodio acidificado con el ácido sulfanílico) reacciona con la bilirrubina para formar una azobilirrubina. En el test de la bilirrubina directa, solo la bilirrubina conjugada reacciona con el ácido sulfanílico diazotizado.

Bilirrubina + ion de diazonio  $\longrightarrow$  azobilirrubina.

La intensidad cromática del colorante azoico rojo es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa (conjugada) que se mide fotométricamente.

#### INTERVALO DE MEDICION

0.1 – 10 mg/dl (1.71-171  $\mu$ mol/L)

#### VALORES TEORICOS

Bilirrubina directa <0.30 mg/dL (<5.1  $\mu$ mol/L)

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su colectivo de pacientes y en caso necesario establecer sus propios intervalos de referencia.

#### **BILIRRUBINA INDIRECTA (12, 14)**

Resultante del cálculo matemático consistente en la resta de la bilirrubina directa a la bilirrubina total.

#### VALORES TEORICOS PARA EL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA NO. 3.

Bilirrubina indirecta: 0.00 – 0.70 mg/dL

#### **BILIRRUBINA TOTAL (12, 14)**

##### USO

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina total en suero y plasma de adultos y neonatos en analizadores automáticos Roche de química clínica

##### GENERALIDADES

La bilirrubina se forma en el sistema reticuloendotelial por la desintegración normal y patológica de los eritrocitos. La determinación de bilirrubina se emplea para diagnósticas hepato patías, detectar la anemia hemolítica y evaluar la severidad de la hepatitis.

Desde la introducción del método diazoico para la determinación de la bilirrubina por Ehrlich en 1883, se han propuesto diferentes modificaciones para mejorar la reacción. Con el método de Malloy-Evelyn, por ejemplo el metanol cataliza la reacción azo-acopladora de la bilirrubina indirecta y mantiene asimismo azobilirrubina en solución. Una de las graves desventajas de este método consiste en que, si bien la proteína puede ser precipitada por el metanol, con ello se pueden obtener valores falsos disminuidos.

En 1938 Jendrassik y Grof presentaron un análisis con el que se obtenían resultados confiables. Sin embargo, la implementación de este método es complicada y requiere varios pasos de pipeteo.

La presente determinación sigue el método creado por Wahlefeld en el cual el uso de detergente permite acelerar la reacción y prevenir la precipitación de proteína. En un medio con un pH ácido, la bilirrubina se acopla muy rápidamente al diazorreactivo tetrafluoroborato de 2,5-diclorofenildiazonio (DPD) y forma la consiguiente azobilirrubina. Este procedimiento es sencillo y ofrece una buena correlación el método Jendrassik-Grof.

#### PRINCIPIO DEL TEST

Test colorimétrico.

Muestra y adición de R1 (detergente/ácido clorhídrico)

Adición de R2 (diazorreactivo e inicio de la reacción: La bilirrubina indirecta es liberada por acción del detergente. En una solución fuertemente ácida que contiene sol de 2,5-diclorofenildiazonio (DPD), la bilirrubina total se acopla y forma la azobilirrubina.

Bilirrubina + ión diazonio  $\longrightarrow$  azobilirrubina.

La intensidad del rojo del pigmento azoico formado es directamente proporcional a la concentración de la bilirrubina total y puede determinarse fotométricamente.

#### REACTIVOS- SOLUCIONES DE TRABAJO

R1 Detergente/ácido clorhídrico 120 mmol/l

R2 Sol 2,5-diclorofenildiazonio: 3.0 mmol/l

#### VALORES TEORICOS

Intervalo de referencia según Thomas

Bilirrubina total: hasta 1.1 mg/dl (18.8  $\mu$ mol/l)

Intervalo de referencia según Sherlock y Meites.

Adultos y niños hasta 1.0 mg/dl (17.1  $\mu$ mol/l)

## ANEXO II

### Estadificación TNM para cáncer de mama (4)

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para clasificación clínica que para la patológica. Si las mediciones son hechas por la exploración física el examinador deberá usar los criterios más altos (T1, T2 y T3). Si se usan otras mediciones como mastográficas o patológicas se pueden usar parámetros más bajos de T1. Los tumores deberían ser medidos con incrementos de 0.1 cm. (CNNC).

#### T-TUMOR PRIMARIO

TX	El Tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
	Tis (DCIS)    Carcinoma ductal in situ
	Tis (LCIS)    Carcinoma lobular in situ
	Tis (Paget)    Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

Nota: La enfermedad de paget asociada a tumor se clasifica en función del tamaño del tumor

T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
	T1 mic.        microinvasión < 0.1 cm de diámetro máximo

La microinvasión es la extensión de células cancerígenas a través de la membrana a los tejidos adyacentes con un foco no mayor de 0.1 cm. Si hay múltiples focos solo se utiliza el de mayor tamaño a efectos de clasificación de microinvasión (no utilizar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión debe registrarse, tal como se hace con los carcinomas múltiples invasivos.

	T1a    diámetro máximo mayor de 0.1 cm., pero menor o igual a 0.5 cm.
	T1b    diámetro máximo mayor de 0.5 cm. , pero menor o igual a 1 cm.
	T1c    diámetro máximo mayor de 1 cm., pero menor o igual a 2cm
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm., pero menor o igual a 5 cm.
T3	Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel solo como se describe en T4a a T4d

La pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato mayor, pero no los músculos pectorales

- T4a Extensión a pared torácica
- T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o presencia de ganglios cutáneos satélites confinados en la misma mama
- T4c T4a y T4b conjuntamente
- T4d Carcinoma inflamatorio

El carcinoma inflamatorio se caracteriza por una induración cutánea difusa con un borde erisipeloide y generalmente no se puede palpar ninguna masa subyacente. Si al realizar la clasificación anatomopatológica de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d), la biopsia de la induración es negativa y no existe cáncer primario localizado que se pueda medir, la categoría T es pTx. Las categorías T1, T2, T3 pueden coexistir con la presencia de depresiones cutáneas, retracción de pezón o cualquier otra alteración cutánea exceptuando las descritas en las categorías T4b y T4d, sin que ello afecte la clasificación.

## N-GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

- NX Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar (extirpación previa)
- N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales.
- N2 Metástasis en ganglios linfáticos axilares fijos o en ganglios de mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes\* en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
  - N2a metástasis de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijados entre ellos o a otras estructuras
  - N2b metástasis solo en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes\* y en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente aparentes\*
- N3 Metástasis en linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares, o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes\* y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidente, o metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares o de la cadena de la mama interna.
  - N3a metástasis de ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
  - N3b metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos y axilares ipsilaterales
  - N3c metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Nota: \*Clínicamente aparente: detectados por examen clínico o por estudios radiológicos (excluyendo linfoescintigrafía) o examen anatomopatológico visibles a simple vista.

## M-METASTASIS A DISTANCIA

- Mx Las metástasis a distancia no se pueden evaluar  
M0 No hay evidencia de metástasis a distancia  
M1 Metástasis a distancia

## AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: \*T1 incluye T1 mic

## TAMOXIFENO

El tamoxifeno es el prototipo de una clase de fármacos denominada moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE o SERMs), que tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos simultáneamente sobre varios tipos de tejidos. La estructura química del tamoxifeno es parecida a la del dietilstilbestrol, pero el tamoxifeno posee una cadena lateral que le confiere su actividad antiestrogénica. El tamoxifeno es también parecido al clomifeno, otro antiestrógeno.

El tamoxifeno se utiliza como tratamiento de primera intención en el cáncer de mama, tanto en el hombre como en la mujer postmenopáusicas. En las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, el tratamiento con tamoxifeno puede ser una alternativa a la extirpación quirúrgica de la mama. Los pacientes con tumores positivos a los receptores estrogénicos (tumores ER-positivos) son los que mejor pueden beneficiarse de este fármaco. Los efectos del tamoxifeno en tumores de mama ER-negativos se encuentran todavía en fase de investigación.

El tamoxifeno está indicado como tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama después de una mastectomía total, una mastectomía parcial, disección axilar e irradiación. Los beneficios de una terapia combinada de tamoxifeno con otros fármacos se encuentran todavía en fase de investigación.

Otros efectos clínicos del tamoxifeno, potencialmente beneficiosos, incluyen la reducción de las concentraciones de colesterol, la reducción de la incidencia de infartos de miocardio y de osteoporosis.

**Mecanismo de acción:** el tamoxifeno posee propiedades agonistas y antagonistas sobre los receptores estrogénicos (ER). El tamoxifeno se fija a estos receptores induciendo sobre los mismos un cambio conformacional. Como consecuencia, la expresión de los genes que dependen de estos receptores queda bloqueada o alterada. El resultado final es una reducción de la actividad de la DNA-polimerasa, un deterioro en la utilización de timidina, un bloqueo de la captación de estradiol y una respuesta estrogénica disminuida. La mayor parte de la actividad del tamoxifeno se observa cuando la célula tumoral se encuentra en la fase G-2 del ciclo, comportándose el tamoxifeno como citostático.

**Farmacocinética:** el tamoxifeno se administra oralmente y se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. Las concentraciones máximas se observan a las 4-5 horas. La biodisponibilidad de dos dosis de 10 mg distribuidas a lo largo del día es equivalente a la de una dosis de 20 mg. Una vez absorbido, el fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo y se metaboliza extensamente en el hígado por el citocromo P450. El metabolito más importante es el N-desmetiltamoxifeno, con propiedades terapéuticas similares al tamoxifeno. Además, se han identificado otros dos metabolitos menos importantes. Después de dosis repetidas, el tamoxifeno alcanza un estado de equilibrio al cabo de 8 semanas, lo que sugiere que su metabolito más importante tendría una semi-vida de 14 días.

El tamoxifeno experimenta un cierto grado de circulación enterohepática y tanto el fármaco inicial como su metabolito se excretan sobre todo en las heces. La mayor parte de los productos de eliminación son conjugados, siendo sólo del 30% la parte sin conjugar. Debido a que no hay excreción renal, no son necesarios reajustes de las dosis en los enfermos renales. Por el contrario, los sujetos con éstasis biliar pueden necesitar una reducción de la dosis. Sin embargo, no se han publicado directrices para estos reajustes en función de la fosfatasa alcalina o de la bilirrubina,

## **INDICACIONES Y POSOLOGIA**

### **Tratamiento del cáncer de mama:**

Mujeres adultas 20—40 mg/día por vía oral en dos dosis/día. La reducción de la mortalidad es mayor y de la recurrencia es menor en las mujeres con tumores de mama ER-positivos que hayan sido tratadas durante 5 años que en las tratadas durante períodos más cortos. No hay evidencias de las dosis > 20 mg/día sean más efectivas. Las mujeres con tumores de mama ER-positivos pueden encontrar beneficios adicionales en un tratamiento combinado de tamoxifeno con quimioterapia. De igual forma, el tamoxifeno utilizado como adyuvante reduce el riesgo de un tumor de mama contralateral

### **Tratamiento del cáncer de mama metastásico en el hombre y en la mujer postmenopáusia:**

Adultos: 20—40 mg/día por vía oral divididas en dos dosis al día.

### **Carcinoma del conducto in situ después de mastectomía y radioterapia para reducir el riesgo de un tumor invasivo:**

Mujeres adultas: 20 mg por vía oral una vez al día durante 5 años (la eficacia de este tratamiento ha sido demostrada en el estudio NSABP B-24, en cual la incidencia de cancer de mama invasivo fué reducido en un 43% por el tamoxifen en relación con los controles.

### **Prevención de tumores de mama en mujeres con factores de riesgo:** (estos son: historia familiar de cáncer de mama; 2 o más biopsias benignas y hallazgos de hiperplasia atípica):

Mujeres adultas a partir de los 35 años: 20 mg por vía oral una vez al día durante 5 años

## **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**

Al igual que con otros estrógenos, existen evidencias de un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, incluyendo una trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) durante el tratamiento con tamoxifeno. Si además se utilizan otros fármacos quimioterápicos, el riesgo puede aumentar. Por lo tanto, el tamoxifeno está contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante a base de warfarina o en mujeres con historia de trombosis o embolia pulmonar.

El tamoxifeno está clasificado dentro de la categoría D de riesgo para el embarazo. Este fármaco está contraindicado en mujeres embarazadas durante los cuatro primeros meses de la gestación. Se han comunicado casos de teratogénesis, con malformaciones fetales de los órganos reproductivos, muerte fetal, abortos espontáneos y hemorragias vaginales en mujeres expuestas al tamoxifeno en los primeros meses de embarazo

Como ocurre con otros estrógenos, la administración de tamoxifeno conlleva un riesgo de cáncer de endometrio y de cambios endometriales incluyendo la presencia de pólipos e hiperplasia. Por lo tanto, en pacientes con hiperplasia endométrica está desaconsejado el uso del tamoxifeno. En cualquier caso, se recomienda acudir al ginecólogo de forma rutinaria durante el tratamiento con tamoxifen o si se observan irregularidades de la menstruación, hemorragias vaginales anormales o dolor pélvico,

El tamoxifeno deberá utilizarse con precaución en aquellos pacientes en los que exista una depresión de la médula ósea (es decir en caso de neutropenia, leucopenia, o trombocitopenia). Además, se recomiendan análisis de sangre periódicos, incluyendo recuento de plaquetas, en los pacientes tratados con tamoxifeno.

Se han comunicado hiperlipoproteinemias severas y otras anomalías de las lipoproteínas en los pacientes tratados con tamoxifen de forma crónica. Periódicamente se deberán practicar determinaciones de colesterol y lipoproteínas en sangre.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con tamoxifeno suelen ser ligeras y pasajeras. En general, basta la reducción de la dosis para aliviar los efectos adversos más severos. Los síntomas de tipo menopáusico (sofocos, síntomas menstruales, sudores, náusea, etc) ocurren con cierta frecuencia pero, por lo general no requieren discontinuar el tratamiento. Estos efectos han sido observados en un 60-70% de los casos. Las náuseas/vómitos pueden ser aliviados mediante la administración de un antiemético.

También se han observado amenorrea, dismenorrea, irregularidades menstruales, hemorragias vaginales, flujo vaginal e irritación, aunque por lo general no se necesita reducir la dosis o discontinuar el tratamiento.

Se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de útero en las mujeres tratadas durante 5 años con tamoxifen, aunque este aumento es pequeño en relación con los controles. La posibilidad de un cáncer de útero es mayor en mujeres de más de 50 años y con dosis de 20-40 mg/día durante más de 2 años. Aunque en un estudio con dosis de tamoxifen de 40 mg/día durante 2—5 años se observaron tres casos de cáncer de hígado, es incierto que el uso de este fármaco pueda aumentar el riesgo para este u otros tipos de cáncer.



El tamoxifeno puede ocasionar trombosis, embolia pulmonar o ictus al disminuir la actividad de la antitrombina III en un 10% y aumentar las cantidades de globulina. Se han comunicado algunos casos de trombosis venosas profundas en el estudio NSABP P-1, eventos que se produjeron al cabo de una media de 25 meses de tratamiento (rango 1 a 63 meses).

No es frecuente observar la supresión de la médula ósea, pero sí se han descrito anemia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia durante el tratamiento con tamoxifeno. En algunos casos se han observado recuentos de plaquetas entre 50,000—100,000/mm<sup>3</sup>, o incluso menos en mujeres tratadas de cáncer de mama con tamoxifeno. También se ha descrito algún caso de pancitopenia y neutropenia severas.

Puede ocurrir un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubinemia y se han comunicado casos de colestasis, hepatitis, necrosis hepática y otras alteraciones hepáticas que, aunque muy raras, pueden ser fatales. La hiperlipidemia, manifestada como hipertrigliceridemia, ocurre muy rara vez, siendo muy raros los casos de pancreatitis.

Otras reacciones adversas, que tienen lugar en >2% de los pacientes incluyen tos, depresión, edema, fatiga, dolor musculoesquelético y rash. En < 2% de los pacientes también se han descrito retención de líquidos, pérdida de peso y aumento de la creatinina.

Las reacciones de tipo anafiláctico son extremadamente raras. Sin embargo, se han comunicado casos de angioedema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y rash penfigoide. La alopecia, en caso de ocurrir, es reversible y desaparece al interrumpir el tratamiento

## **ANASTRAZOL**

El anastrozol es un potente inhibidor no esteroideo de la aromatasas, altamente selectivo y potente y representa la cuarta generación de este tipo de fármacos. A diferencia de la aminoglutetimida, un inhibidor de la aromatasas de una generación anterior, el anastrozol no inhibe la síntesis de esteroides adrenales y por tanto, los pacientes tratados con este fármaco no requieren glucocorticoides o mineralcorticoides de sustitución. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión de androstendiona a estrona a través del complejo del enzima aromatasas en los tejidos periféricos; posteriormente, la estrona se convierte en estradiol. Se ha demostrado que la reducción de los niveles circulantes de estradiol produce un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama. Empleando un método altamente sensible, en mujeres postmenopáusicas, el anastrozol a una dosis de 1 mg/día originó una supresión de estradiol superior al 80%. Los datos actuales avalan el empleo de anastrozol como una terapia alternativa a acetato de megestrol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que ha progresado tras un tratamiento previo con tamoxifeno u otros antiestrógenos. El anastrozol no posee actividad progestogénica, androgénica ni estrogénica. Dosis diarias de hasta 10 mg de anastrozol no presentan ningún efecto sobre la secreción de cortisol ni de aldosterona, determinada antes o después del test estándar de estimulación de la ACTH, por lo que no se necesitan suplementos corticoides.

**Mecanismo de acción:** el anastrozol inhibe la aromatasas, la enzima que cataliza el paso final de la síntesis de estrógenos de una forma selectiva y competitiva sin otros efectos agonistas o antagonistas de otros esteroides. La formación de esteroides adrenales no es afectada por el anastrozol. En las mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulantes es la conversión de andrógenos a estrógenos por la aromatasas de los tejidos periféricos, sobre todo de la grasa. La inhibición de la aromatasas ocasiona una reducción de estrógenos superior a la que se consigue por ablación quirúrgica de los ovarios. La inhibición de la biosíntesis de estrógenos es una de las formas de restringir el crecimiento tumoral en tumores dependientes de estrógenos. El tratamiento crónico con anastrozol reduce las concentraciones de estrógenos circulantes en un 80% y el fármaco también es capaz de inhibir la producción de estrógenos en la célula tumoral. El anastrozol no tiene ningún efecto sobre la función del sistema nervioso central, autonómica o neuromuscular.

**Farmacocinética:** La absorción de anastrozol es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). El anastrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa, pero no la extensión de la absorción. No se espera que este ligero cambio en la tasa de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio durante el tratamiento diario con un comprimido de anastrozol. Aproximadamente el 90-95% de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estado de equilibrio se obtienen después de 7 dosis. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de anastrozol sean dependientes del tiempo o de la dosis. La farmacocinética de anastrozol es independiente de la edad en mujeres postmenopáusicas. No se ha estudiado la farmacocinética en niños. Solamente el 40% de anastrozol se une a las proteínas plasmáticas. El anastrozol es ampliamente metabolizado en mujeres postmenopáusicas, excretándose inalterado menos del 10% de la dosis en orina durante las 72 horas después de su administración. El metabolismo de anastrozol se produce por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación, excretándose los metabolitos principalmente por vía renal. El metabolito principal en plasma no inhibe la aromatasas. El aclaramiento aparente de anastrozol por vía oral en voluntarios con cirrosis hepática estable o insuficiencia renal estuvo comprendido en el rango observado en voluntarios sanos. No parece, por lo tanto, que se sean necesarios reajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### **Toxicidad:**

- Toxicidad aguda: en los estudios de toxicidad aguda en roedores, la dosis letal media de anastrozol fue superior a 100 mg/kg/día por vía oral y a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. En un estudio de toxicidad aguda oral en el perro, la dosis letal media fue superior a 45 mg/kg/día.
- Toxicidad crónica: los estudios de toxicidad a dosis múltiples se realizaron en ratas y perros. En los estudios de toxicidad no fueron establecidos los niveles de no efecto de anastrozol, pero los efectos observados a dosis baja (1 mg/kg/día) y a dosis media (3 mg/kg/día, en perro; 5 mg/kg/día, en rata) se relacionaron con las propiedades farmacológicas o de inducción enzimática de anastrozol y no estuvieron acompañados por cambios significativos tóxicos o degenerativos.

- Mutagenicidad: estudios de toxicología genética con anastrozol muestran que no es mutagénico ni clastogénico.
- Toxicología reproductiva: la administración oral de anastrozol a ratas y conejos hembras preñadas no causó efectos teratogénicos a dosis de hasta 1,0 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente. Los efectos observados (aumento en el tamaño placentario de ratas y fracaso de la preñez en conejos hembra) estaban relacionados con la acción farmacológica del compuesto. La supervivencia de las camadas de ratas tratadas con anastrozol a dosis de 0,02 mg/kg/día y superiores (a partir del día 17 de preñez hasta el día 22 después del parto) estuvo comprometida. Estos efectos estaban relacionados con los efectos farmacológicos del compuesto sobre el parto. No existieron efectos adversos en el comportamiento ni en la actividad reproductiva de la primera descendencia atribuibles al tratamiento materno con anastrozol.
- Carcinogenesis: un estudio de oncogenicidad a 2 años en rata originó un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos uterinos del estroma en hembras y de adenomas del tiroides en machos sólo a dosis altas (25 mg/kg/día). Estos cambios se presentaron a una dosis que representa 100 veces la exposición obtenida con las dosis terapéuticas humanas, y no se consideran clínicamente relevantes con el tratamiento de pacientes con anastrozol. Un estudio de oncogenicidad a 2 años en ratón originó la inducción de tumores benignos de ovario y una alteración en la incidencia de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más fallecimientos como resultado de los linfomas). Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la aromataasa en ratón y no son clínicamente relevantes en el tratamiento de pacientes con anastrozol.

## INDICACIONES Y POSOLOGIA

Tratamiento del cáncer de mama: el anastrozol está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas, cuya enfermedad ha progresado tras la terapia con tamoxifeno u otros antiestrógenos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una previa respuesta clínica positiva a tamoxifeno. Las dosis son de 1 mg una vez al día por vía oral

## CONTRAINDICACIONES

El empleo de anastrozol está contraindicado en: mujeres premenopáusicas; mujeres embarazadas o durante periodo de lactancia. El anastrozol está clasificado dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. Los estudios en animales han mostrado que el anastrozol produce abortos y retrasos en el desarrollo fetal. Se deberán vigilar los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.). En los pacientes con alteración hepática moderada o grave, por ejemplo con cirrosis por abuso de alcohol, se ha observado una reducción del aclaramiento del anastrozol de un 30% aunque las concentraciones plasmáticas del fármaco permanecieron dentro de los niveles de normalidad.; pacientes con hipersensibilidad conocida a anastrozol

No se deberá administrar Anastrozol junto con terapia que incluya estrógenos, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica.

No se recomienda la administración de Anastrozol en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal.

No se dispone de datos que avalen el uso seguro de Anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, o en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min.).

## **REACCIONES ADVERSAS**

El anastrozol ha sido generalmente bien tolerado. Normalmente, los efectos adversos han sido de leves a moderados, con sólo escasas retiradas del tratamiento como causa de los mismos. La acción farmacológica de anastrozol puede aumentar ciertos efectos esperados, tales como: sofocos que se producen en el 12.6% de los pacientes, sequedad e irritación vaginales que se producen durante las primeras semanas de tratamientos y debilitamiento del cabello. Igualmente, el anastrozol puede estar asociado con alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), astenia, somnolencia, cefaleas o erupciones cutáneas. Se ha comunicado infrecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con anastrozol. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional. Se observaron tromboembolismos en el 3.5% de los pacientes tratados con anastrozol, una incidencia menor que la observada con tamoxifeno (6.5%) o megestrol (4.7%) No se ha establecido una relación causal entre anastrozol y los efectos tromboembólicos; no obstante en los ensayos clínicos la frecuencia de estos efectos no fue significativamente diferente entre 1 mg de anastrozol y acetato de megestrol, aunque la incidencia fue menor con una concentración del primer fármaco de 10 mg. En pacientes con cáncer de mama avanzado, muchas de las cuales presentaban metástasis hepáticas y/u óseas, se han comunicado cambios en las pruebas de la función hepática (elevación de gamma-GT o, con menor frecuencia, de la fosfatasa alcalina), no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios. En los ensayos clínicos con anastrozol, también se han observado ligeros aumentos del colesterol total.

## BIBLIOGRAFIA

1. **RODRIGUEZ S**, Capurso G. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:585-93
2. **MACK M**, Straub R, Eichler K, Sollner O, Lehnert T, Vogl T. Breast Cancer Metastases in Liver: Laser-induced Interstitial Thermotherapy—Local Tumor Control Rate and Survival Data. *Radiology* 2004; 233:400–409
3. Detección y atención integral del cáncer de mama. Guía técnica, México 2004.
4. **CARLSON R**, Allred C, Anderson B et. al. BREAST CANCER, Practice Guidelines in Oncology - v.2.2008
5. **DUSHYANT V**, Sanjeeva P. Imaging the Liver. *The Oncologist* 2004;9:385-397.
6. **HOE A**, Royle G, Taylor I. Breast liver metastases—incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991;84:714-716
7. **BAKER M**, Pelley R. Hepatic Metastases: Basic Principles and Implications for Radiologists. *Radiology* 1995; 197:329-337.
8. **ROBINSON P**. Imaging liver metastases: current limitations and future prospect. *The British Journal of Radiology*, 73(2000), 234-241.
9. **SHERLOCK S**, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System, 11 ed. Italy 2002; Blackwell Science, Cap 31, pp 537-561.
10. **YAMADA T**, Tadataka, Alpers D, Laine L, Kaplowitz N, Owyang Ch. Powell D. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 4th Ed (May 2003): Lippincott Williams & Wilkins Publishers
11. **KUNTZ E**, Kuntz H-D. Hepatology principles and Practice, 2da. Ed. Springer, Germany, 2006. Cap 37, pp 795-809
12. **HENRY J**, Davey F, Herman Ch, McPherson R, Pincus M, Threatte G, Woods G, El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico, Marban, España 2005.
13. **AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION**. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367–1384
14. **DUFOUR D**. Laboratory Guidelines For Screening, Diagnosis And Monitoring Of Hepatic Injury. *Laboratory Medicine Practice Guidelines 2000(12):1-60*.
15. **PERKINS G**, Slater E, Sanders G, Prichard J, Serum Tumor Markers. *AAPF* (15) 2003; 68,6:1075-1082.
16. **RUMAK C**, Wilson S, Charboneau W. Diagnóstico por ecografía, 2da. ed. Marban, España; 2005, Cap 4, pp 87-62.