



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE  
POSGRADO  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA  
SALUD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UMAES  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**ASOCIACIÓN DEL TAMOXIFENO CON EL DESARROLLO DE CATARATA EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE MAMA**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

OFTALMOLOGIA

PRESENTA

**DRA. MARIANA VELASQUEZ AGUILAR**

**DIRECTORES**

**DRA. IRMA JUDITH GUTIERREZ HERRERA**

MÉDICO NO FAMILIAR

**DRA. UENDY PEREZ LOZANO**

MÉDICO NO FAMILIAR

Puebla Pue.

2015

**Número de registro nacional: 2014-2101-064**

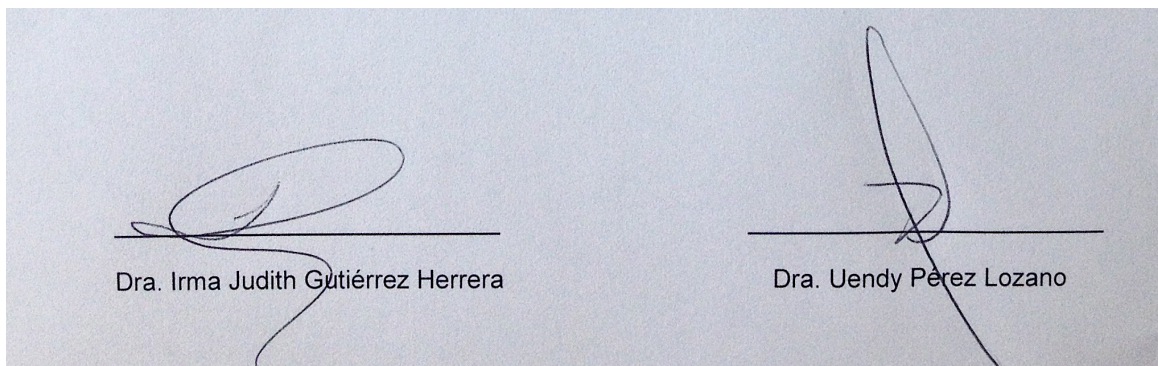
## AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Irma Judith Gutierrez Herrera y Uendy Pérez Lozano, directores de la tesis titulada: **Asociación del temoxifeno con el desarrollo de catarata en pacientes con cáncer de mama**, de la Doctora Mariana Velasquez Aguilar, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla Pue. a 14 de noviembre del 2014

DIRECTORES DE LA TESIS



The image shows two handwritten signatures in black ink. The signature on the left is for Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera, and the signature on the right is for Dra. Uendy Pérez Lozano. Each signature is written over a horizontal line.

Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera

Dra. Uendy Pérez Lozano

---

Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera

---

Dra. Uendy Pérez Lozano

## RESUMEN

### ASOCIACIÓN DEL TAMOXIFENO CON EL DESARROLLO DE CATARATA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Velasquez Aguilar Mariana<sup>1\*</sup>, Gutiérrez Herrera Irma Judith<sup>2</sup>, Pérez Zolano Uendy<sup>3</sup>.

Hospital de especialidades Centro Médico Nacional "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", IMSS-Puebla; <sup>1</sup>Médico residente oftalmología 3er año; <sup>2</sup>Asesor experto, Jefe de departamento Oftalmología; <sup>3</sup>Asesor metodológico, Médico adscrito a departamento Hematología.

\*Correspondencia: [gansito\\_xes@hotmail.com](mailto:gansito_xes@hotmail.com)

**OBJETIVO:** Describir la asociación en la aparición de catarata en pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno con diagnóstico de cáncer de mama.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, con muestreo determinístico a conveniencia del investigador. Se incluyeron pacientes pertenecientes al servicio de oncología con diagnóstico de cáncer de mama bajo tratamiento con tamoxifeno en el periodo de 1 de julio 2013 a 30 de mayo 2014 del Hospital de Especialidades de Puebla. Se realizó en una valoración integral oftalmológica, describiendo hallazgos del segmento anterior y fundoscopia en la hoja de recolección de datos. Las variables estudiadas fueron: edad, presencia o ausencia de catarata, tiempo de tratamiento con tamoxifeno y agudeza visual. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de cáncer de mama y tratamiento con tamoxifeno, mayores de edad que aceptaran estar en el estudio. Los criterios de exclusión: muerte, que no aceptaran entrar al estudio, diabetes mellitus y menores de edad. Se realizó estadística descriptiva y prueba de asociación mediante exacta de Fisher.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 28 pacientes mujeres. Se encontró para variables de población y estudio: media de edad de 56.71, desviación estándar de 8.05; tiempo de tratamiento media de 30.11 con una desviación estándar de 12.92; Agudeza visual tuvo una media de 1.07 con una desviación estándar de 0.99. La prueba de asociación mostró una  $p= 0.52$  con un margen de error 5%.

**CONCLUSIÓN:** El resultado fue no estadísticamente significativo, por tanto no existe asociación entre el desarrollo de catarata y el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

## ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ANTECEDENTES	
2.1 Generales	5
2.2 Específicos	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5. PREGUNTA CIENTÍFICA	21
6. HIPÓTESIS	
6.1 Alterna	21
6.2 Nula	21
7. OBJETIVOS	
7.1 General	21
7.2 Específicos	21
8. MATERIAL Y MÉTODO	
8.1 Diseño del estudio	22
8.2 Ubicación espacio y tiempo	22
8.3 Estrategia de trabajo	22
8.4 Marco muestral	22
8.5 Diseño y tipo de muestreo	23
8.6 Tamaño de la muestra	24
8.7 Variable y escala de medición	24
8.8 Características de las variables	25
8.9 Método de recolección de datos	26
8.10 Técnica y procedimientos	26
8.11 Análisis de datos	26
9. LOGÍSTICA	
9.1 Recursos humanos	26
9.2 Recursos financieros	27
9.3 Consideraciones éticas	27
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
11. DIAGRAMA DE FLUJO	28
12. RESULTADOS	29
13. DISCUSIÓN	35
14. CONCLUSIÓN	37
15. BIBLIOGRAFÍA	38
16. ANEXOS	39

## 2. ANTECEDENTES

### 1. ANTECEDENTES GENERALES

#### ✓ CRISTALINO

##### ANATOMIA

El cristalino es un lente biconvexo que se localiza detrás de la cámara posterior y la pupila. No posee vasos, nervios o tejido conectivo. La parte anterior está en contacto con el humor acuoso del lado corneal y la posterior, con el humor vítreo limitado por la hialoides. Se separa de la cara posterior de la córnea por 3.5 mm. Se sostiene por las fibras zonulares (ligamentos suspensorios), las cuáles se originan de la región del epitelio ciliar y están formadas por fibras ricas en fibrilina que convergen en una zona circular en el cristalino a 1-2 mm del ecuador. Contribuye a 20 dioptrías de las 60 dioptrías de capacidad de enfoque del ojo (1-3).

Las dimensiones del cristalino son: diámetro frontal 9-10 mm, diámetro anteroposterior 4.75 mm, radio de curvatura anterior 10 mm (en acomodación 6 mm), radio de curvatura posterior 6 mm (en acomodación 5.5 mm), y un peso de 65 mg al nacimiento, 125 mg en el primer año de vida, 150 mg en la primer década y hasta 220 mg de la segunda década hasta los 90 años. Tiene un diámetro ecuatorial de 6.5 mm al nacimiento hasta alcanzar un promedio de 9-10 mm en el adulto. Su anchura anteroposterior es de 3 mm al nacimiento llegando hasta 6 mm a los 80 años. Junto con este crecimiento se encuentra un acortamiento del radio anterior de la curvatura del cristalino, lo que aumenta su potencia óptica si no se produjera un cambio compensador en el gradiente refractivo a través de la sustancia del cristalino (2-3).

El cristalino se compone de 3 elementos principalmente: la cápsula, el epitelio y la sustancia cristaliniiana (1-2).

La cápsula está rodeada por una membrana basal elástica que sirve para contener las células epiteliales y a las fibras como una unidad estructural, además de que permite el paso de moléculas pequeñas hacia adentro y afuera del cristalino. A diferencia de otras membranas basales, la del cristalino se produce continuamente a lo largo de la vida. Es generada anteriormente por la membrana basal del epitelio y posteriormente por las membranas basales de células fibrosas. El grosor de la cápsula depende de la edad y del área medida. La región más gruesa cerca del ecuador en las superficies anterior y posterior, 21 y 23  $\mu\text{m}$  respectivamente, la más delgada se localiza en el polo posterior de 4  $\mu\text{m}$ , y en la parte anterior midiendo 14  $\mu\text{m}$ . A nivel del ecuador mide 17  $\mu\text{m}$ . la cápsula del cristalino está formada por lamelas, compuestas por colágeno tipo IV,

laminina, proteoglicano hepransulfato y entactina, así como una pequeña cantidad de fibronectina (1-3).

El epitelio del cristalino es una mono capa de células que se extiende hasta el ecuador por debajo de la cápsula anterior. Estas células son de forma cuboidal con una altura de 10-15  $\mu\text{m}$  de ancho. Su superficie basal se adhiere al cristalino, y tienen núcleos grandes e indentados, dos nucléolos y gran cantidad de poros nucleares, así como organelos. Las células adyacentes se unen por desmoronas, no habiendo restricción para difusión de moléculas. Las células epiteliales contienen actina, vimentina y tubulina. A medida que las células epiteliales se acercan al ecuador, su capacidad de proliferación aumenta (1-3).

La sustancia del cristalino está compuesta de fibras con muy poco espacio extracelular (2). En el adulto se compone de corteza y núcleo. El núcleo se subdivide en embrionario, fetal, infantil y adulto(1-3).

Las suturas se localizan en el polo anterior y posterior, encontradas en, y se forman por la desembocadura de los segmentos finales de las fibras secundarias. Cada capa de fibras secundarias formada con anterioridad al nacimiento creará una sutura en forma de "Y" erecta en la cara anterior; y en la posterior una "Y" invertida. Éstas evitan que el cristalino cambie su forma biconvexa a esférica y en el adulto se compone por una estrella de 12 o más ramas (1-3).

#### TRANSPORTE IONICO

Después de que el cristalino involuciona de la túnica vasculosa lentis, las necesidades metabólicas del cristalino son cubiertas por el acuoso y el vítreo. Como se comentó, la cápsula es permeable al agua, iones y algunas moléculas pequeñas y a algunas proteínas como la albúmina (70kD). Tanto las células como las fibras del cristalino poseen canales, bombas y transportadores que permiten el movimiento de moléculas desde el interior al exterior del cristalino.

El cristalino contiene gran cantidad de proteínas con carga negativa llamadas cristalinas. Como resultado, un gran número de cationes cargados positivamente entran a las células del cristalino para mantener cargas eléctricas neutras y la osmolaridad intracelular es mayor que a extracelular. El agua entra a la célula por ósmosis, y si esta entrada no tuviera control, la célula se rompería. Es por ello la importancia de utilización de los canales selectivos de potasio en la membrana plasmática, y cualquier molécula de sodio es sacada por la bomba  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  ATPasa. Cuando 2 iones de  $\text{K}^+$  entran a la célula, 3 iones de  $\text{Na}^+$  son sacados, de este modo la ATPasa contribuye al control de los niveles ultracelulares de  $\text{K}^+$ . El  $\text{Cl}^-$  se mantiene en equilibrio a través de la membrana celular.

Los niveles de  $\text{Na}^+$  son mayores en la corteza posterior y menores en resto del cristalino. Los niveles de  $\text{K}^+$  son mayores en las fibras anteriores (3). La distribución de estos dos iones se controla por los siguientes factores:

- La actividad de la bomba  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$  es mayor en las células epiteliales (3).
- En las células epiteliales y en las fibras se encuentran diferentes isoformas de  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$  y con diferentes actividades (3).
- El movimiento de los iones es asimétrico. El  $\text{Na}^+$  entra a través del polo anterior y posterior usando canales específicos encontrados en las fibras, se difunde a través del cristalino bajando su gradiente de concentración y es expulsado por  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$  que se encuentra en el epitelio. Los iones de  $\text{Na}^+$  que son removidos se cambia activamente por  $\text{K}^+$ , los cuales también se difunden a través del cristalino bajando su gradiente de concentración y saliendo de canales iónicos en las células epiteliales y en la superficie de las fibras (3).
- El movimiento de  $\text{Na}^+$  va de posterior a anterior y el de  $\text{K}^+$ , de anterior a posterior (3).

En el cristalino, la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  es menor al 0.1% de lo encontrado en el humor acuoso y vítreo, de tal forma que este catión funciona como mensajero intracelular. Los altos niveles de  $\text{Ca}^{++}$  en el acuoso y vítreo permiten regular también las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Debido a que las concentraciones extracelulares de  $\text{Ca}^{++}$  son altas, y que el interior de la célula es negativo, el  $\text{Ca}^{++}$  disminuye su gradiente electroquímico para entrar a las células por medio de canales no selectivos y por receptores mediados por endocitosis. La baja concentración intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  se mantiene, pues básicamente es una bomba  $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$  regulada por calmodulina, que se encuentra en las membranas celulares de las células epiteliales y fibras, la cual bombea activamente  $\text{Ca}^{++}$  hacia afuera de la célula. El mecanismo de intercambio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , depende del gradiente de sodio dentro del cristalino. Por cada 3 iones de  $\text{Na}^+$  transportados dentro, se expulsa 1 ion de  $\text{Ca}^{++}$ . El retículo endoplásmico rugoso que se encuentra en las células epiteliales y en la superficie de las fibras corticales almacena  $\text{Ca}^{++}$  al utilizar una bomba  $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$  calmodulina independiente. El pH intracelular del cristalino es de 0.7. Las células del cristalino necesitan expulsar continuamente protones, que son generados por el ácido láctico como resultado de glucólisis anaerobia. (1-3).

## METABOLISMO

El metabolismo del cristalino es complejo. El adenosintrifosfato es el principal medio de energía dentro de la célula. La mayor parte del ATP producido dentro del cristalino viene del metabolismo

anaeróbico de la glucosa. La forma reducida de fosfato dinucleótido nicotinamida adenina (NADPH) es producido por la vía de pentosa fosfato (1-3)

Aproximadamente el 90 a 95% de la glucosa que entra al cristalino normal es fosforilada en glucosa-6-fosfato en una reacción catalizada por la hexocinasa. La hexocinasa I tiene gran afinidad por la glucosa, aunque se encuentra en el núcleo en donde la existencia de ésta es reducida. El tipo II es 70% de la hexocinasa soluble del cristalino, tiene baja afinidad por la glucosa y se encuentra, predominantemente, en el epitelio y la corteza, donde los niveles de glucosa son altos. La glucosa-6-fosfato se usa en la vía glucolítica (90% de la glucosa total) o en la vía de la pentosa fosfato (10% del total de la glucosa). La hexocinasa es saturada por las concentraciones normales de glucosa y se inhibe con altos niveles de glucosa-6-fosfato, H<sup>+</sup>, citrato y ATP. Una tercera enzima que está involucrada con la vía glucolítica es inhibida por altos niveles ATP, alanina y fructosa 1,6 bifosfato. Al menos el 70% del ATP del cristalino deriva de la glucólisis anaerobia, aunque ésta vía proporciona solo 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Sin embargo, la vía aeróbica que proporciona 36 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa, se encuentra limitada por el bajo contenido de oxígeno en el cristalino. El ciclo del ácido tricarboxílico produce el 25% del ATP del cristalino, aunque solo el 3% de la glucosa pasa por éste ciclo. La mayor parte del piruvato producido en la vía glucolítica es reducido a lactato en una reacción catalizada por lactato deshidrogenasa. El lactato una vez generado no se metaboliza. Aunque la vía de la pentosa fosfato solo utiliza el 10% del total de la glucosa del cristalino, su actividad se incrementa si los niveles de glucosa están por arriba de lo normal. La función primaria de esta vía es producir la forma reducida de NADPH, un equivalente reducido en la producción de ácidos grasos y convertir glucosa en sorbitol. Esta vía también produce los azúcares necesarios para la producción de ácidos nucleicos y CO<sub>2</sub>. El producto final de esta vía es convertido en gliceraldehido-3-fosfato, el cual entra por la vía glucolítica. El 5-10% de la glucosa que no es fosforilada en glucosa-6-fosfato entra a la vía del sorbitol o se convierte en ácido glucónico. La actividad de la vía del sorbitol se incrementa si los niveles de azúcar están por arriba de lo normal. La glucosa se convierte en sorbitol por la aldosa reductasa, una enzima localizada en la capa epitelial (1-3).

## ✓ CATARATA

El cristalino es un elemento refractivo vital del ojo humano. En el 2002, la WHO (World Health Organization) estimó que una de las causas más comunes de ceguera es la catarata, que afecta a 17 millones de personas en el mundo, aproximadamente (2). El costo de la ceguera en el mundo y baja visual es de 42 billones de dólares aproximadamente. En los próximos 20 años se estima que la población mundial va incrementarse más o menos un tercio, y esto ocurrirá principalmente en los países desarrollados. Al mismo tiempo el número de personas mayores a 65 años será más del doble. Es así como entonces, habrá aproximadamente el doble de incidencia de catarata (1).

El cristalino transmite, filtra y enfoca la luz en la retina. Tiene un alto índice de refracción (capsula anterior 1.364-1.381 comparado con la capsula posterior 1.338-1.357) y es transparente por la alta concentración y orientación de las proteínas estructurales:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  cristalinianas (1). Las células del cristalino son de origen epitelial. Una única capa de células cuboides se encuentra en la superficie anterior del cristalino, debajo de la capsula, en la zona ecuatorial estas células se elongan y se diferencian en fibras celulares, y pierden su núcleo y organelos, así como su mitocondria (2-3). Entonces, la mayor parte del cristalino consta de fibras maduras que carecen de la habilidad de realizar funciones metabólicas. Las fibras se van recorriendo hacia el centro del cristalino y son comprimidas por nuevas fibras que se depositan sobre ellas. Con el tiempo ocurren cambios bioquímicos, fisiológicos y estructurales. La transparencia del cristalino es dependiente de la organización regular de las células y las proteínas intracelulares cristalinianas (1-3). Padecimientos genéticos, metabólicos, nutricionales y ambientales así como enfermedades sistémicas u oculares pueden causar cataratas; estos actores rompen con la organización celular y la homeostasis se intracelular, causando eventualmente fluctuaciones espaciales en la densidad, dispersión de la luz, alteración en la absorción de luz que comprometen la visión. Una vez dañado el cristalino tiene pocas posibilidades de repararse y regenerarse, y pierde su transparencia opacificando las fibras, formando metaplasia fibrosa, opacificación epitelial, acumulación de pigmento formación de material extracelular (1-3).

### CLASIFICACION

Clínicamente las cataratas se pueden clasificar en base a su morfología, la localización de la opacidad, en distintos tipos: capsular, subcapsular, cortical, supranuclear y nuclear (posición en corteza, núcleo y cápsula). También pueden ser mixtas y afectar a varias partes o la totalidad de

éstas. Desde el punto de vista etiológico se consideran: congénitas, del desarrollo, senil o secundaria, en ocasiones se consideran las asociadas a síndromes (TABLA 1) (3).

#### CATARATA INFANTIL

Tipo de Catarata congénita	Descripción
Polar	Involucra la corteza subcapsular y la cápsula del polo posterior y anterior. Uni o bilaterales. Causan daño visual.
Sutural o estelar	Opacidad de la sutura "Y" del núcleo fetal, no afecta visión. Bilaterales.
Coronaria	Opacidades en corteza distribuidas alrededor del ecuador, en forma de corona.
Cerúlea	Opacidad azulosa en la corteza.
Nuclear	Opacidad del núcleo embrionario y/o fetal. Bilaterales.
Capsular	Opacidades del epitelio y la cápsula anterior, con protrusión a CA.
Lamelar o zonular	Es la más común, bilateral y simétrica. Opacidades de capas o zonas específicas.
Total	Ausencia de reflejo rojo. Produce gran daño visual.
Por rubeóla	Por togavirus ARN, en infección del primer trimestre. Son opacidades nucleares blancas aperladas.

Tabla 1

#### CATARATA SENIL

La causa más común de baja visual en adultos mayores. Tiene una prevalencia de 50% entre los 65-74 años y aumenta a 70% en mayores de 75 años. Se debe al aumento de peso y grosor del cristalino, disminuyendo a su vez el poder de acomodación (TABLA 2) (3).

Tipo de Catarata senil	Descripción
Nuclear	Esclerosis y coloración amarillenta nuclear.
Cortical	Bilaterales, asimétricas. Presencia de deslumbramiento, se observan vacuolas, opacidades en forma de cuña. Evoluciona a cortical intumesciente, madura, hipermadura, morgagniana.
Subcapsular posterior	Adultos jóvenes. Se localiza en capa cortical posterior, son axiales.

Tabla 2

### CATARATA SECUNDARIA

Inducidas por medicamentos:

- ✓ Por uso de **esteroides** prolongados, formando una catarata subcapsular posterior. Se relaciona con la dosis y duración del tratamiento, así como la susceptibilidad del individuo (3).
- ✓ Fenotiacinas, que causan depósitos de pigmento en el epitelio de la cápsula anterior del cristalino. Dependientes de dosis y duración del tratamiento (3).
- ✓ Mióticos. Especialmente anticolinesterasas, teniendo incidencias de hasta 20% en aquellos que usan pilocarpina por 55 meses y 60% en los que han utilizado yodofosfolina. Inician como pequeñas vacuolas dentro de y posterior a la cápsula anterior del cristalino y el epitelio (3).
- ✓ Amiodarona: depósitos de pigmento estelares anteriores (3).
- ✓ Sales de oro: depósitos en cápsula anterior. No se utilizan más en terapia para artritis reumatoide (3).

Posterior a un traumatismo. En un trauma mecánico se observa un pigmento en collarete pupilar en la superficie anterior del cristalino llamado Anillo de Vossius. De acuerdo al traumatismo, se causa una opacidad aguda o secuela tardía, frecuentemente iniciando como una opacidad estelar o en forma de rosetas, de localización axial que involucra la cápsula posterior. Una complicación que se presenta es la subluxación o luxación del cristalino (1,3).

Inducida por radiación. Dependiente de la dosis de radiación y la edad del paciente, siendo los jóvenes más susceptibles (3). Este daño es debido a la oxidación que causan los radicales libres, hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno principalmente. Las células epiteliales son sensibles a radiación, sufriendo por ésta destrucción de las cadenas de DNA epiteliales y suprimiendo su reparación (4). No solo la radiación ionizante causa cambios, también infrarroja y ultravioleta de UW-B 290-320 nm (3).

### CATARATA METBOLICA

La principal causa de cataratas metabólicas es la Diabetes mellitus. Otras causas son la galactosemia, hipocalcemia (catarata tetánica), enfermedad de Wilson, distrofia miotónica, enfermedad de Hurler, enfermedad de Fabry, síndrome de Refsum, síndrome de Albright, hipotiroidismo, síndrome de Werner, entre muchos otros (3).

## SISTEMA DE CLASIFICACION DE OPACIDADES DEL CRISTALINO

LOCS por sus siglas en inglés (Lens Opacities Classification System) evalúa la transparencia teniendo una escala del 0 al 6 para la opalescencia y color nuclear, y del 0-5 para catarata cortical y subcapsular posterior (figura 1)(1):

- ✓ Catarata Cortical = C
- ✓ Opalescencia nuclear = ON
- ✓ Color nuclear= CN
- ✓ Catarata subcapsular posterior= P

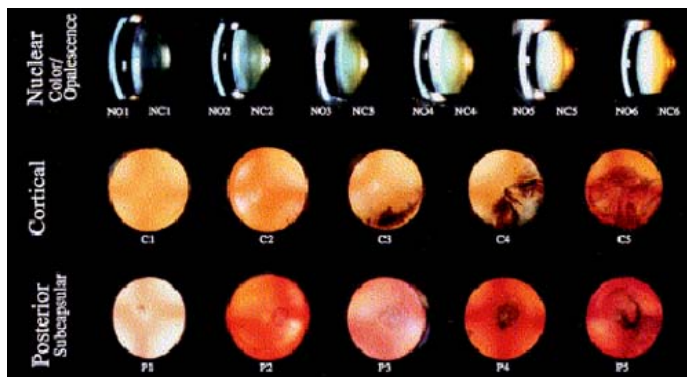


Figura 1.

## TRATAMIENTO

Las indicaciones para una cirugía de cataratas son dos principalmente: médica y óptica, esta última por problemas refractivos. Las indicaciones médicas son básicamente debido a patologías que alteran la claridad, la posición u otras condiciones como inflamación o glaucoma. Las indicaciones refractivas son, por otra parte, no consideradas como condiciones patológicas (1).

Hablando de opacidades, específicamente catarata se valora la función ocular enfocándose a la visión. La opacidad lenticular obstruye el paso de la luz, desvía la luz de su eje, reduce la sensibilidad al contraste y la cantidad de luz disponible, reduce también la calidad de resolución y la discriminación de color. Todo esto disminuye la amplitud de acomodación, particularmente en caso de presencia de esclerosis nuclear que con frecuencia resulta en alteraciones como la miopía (1).

**FACOEMULSIFICACIÓN.** En 1965, Charles Kelman propuso utilizar una herramienta con ultrasonido para fragmentar el núcleo del cristalino y permitir su extracción sin necesidad de una gran incisión. Tres eventos fueron los que permitieron sinérgicamente el desarrollo de la cirugía de facoemulsificación moderna como la conocemos: el progreso tecnológico de 1970 a 1980, las nuevas técnicas quirúrgicas (capsulorrexia) y el desarrollo de lentes intraoculares plegables de alta calidad (1).

## ✓ CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se desarrolla en 1 de cada 8 mujeres estadounidenses. Después del cáncer de piel, el cáncer mamario es el más frecuente en mujeres y como causa de muerte es apenas posterior al cáncer pulmonar. La probabilidad de sufrir cáncer de mama aumenta con el paso de los años. La edad promedio es de 61 años. La incidencia de cáncer mamario ha disminuido un poco, tal vez porque se redujo la prescripción de tratamiento de sustitución hormonal post menopáusica. La mortalidad también ha descendido en cierta medida por el reconocimiento oportuno y por el uso más frecuente de tratamiento sistémico (5,6,9).

El cáncer mamario es 3 a 4 veces más probable en mujeres con familiares de primer grado (madres, hijas o hermanas) que lo presentaron en respecto de quienes no lo tienen. El riesgo se incrementa más en cuyo cáncer materno o fraterno apareció antes de la menopausia o era bilateral o en aquellas cuyo antecedente familiar de cáncer mamario en 2 o más parientes de primer grado, así como en las de descendencia judía ashkenasi. Las nulíparas y las personas cuyo primer embarazo ha terminado ocurrió después de los 35 años tienen 1.5 veces mayor de incidencia de cáncer mamario que las multíparas. La menarquia tardía y la menopausia artificial se asocian a una menor incidencia, en tanto que la menarquía temprana (<12 años) y la menopausia natural tardía (>50 años) se incrementa con un ligero incremento del riesgo. Los cambios fibroquísticos, cuando se acompañan de alteraciones proliferativas, papilomatosis o hiperplasia epitelial atípica y densidad mamaria aumentada en la mamografía, se asocian a una mayor incidencia. La presentación en pacientes que han sufrido cáncer de mama unilateral, tienen mayor probabilidad de presentarlo en la otra mama. Las mujeres con cáncer uterino tienen mayor riesgo de cáncer mamario que el de la población general (5-6).

En Estados Unidos el cáncer mamario es más frecuente en mujeres caucásicas. La incidencia de la enfermedad en las pacientes de otras razas (negra) ha aumentado, en especial en jóvenes (6).

Se ha observado que algunos cánceres mamaros heredados tienen vínculo con un gen en el cromosoma 17, BRCA1 apareciendo hasta en 85% de mujeres con ésta mutación. Otros genes se relacionan con mayor riesgo de cáncer mamario como el BRCA2 (relacionado con un gen en el cromosoma 13) y la del p53 (1% de pacientes de cáncer mamario de menores de 40 años) (5).

Hasta ahora existen al menos 5 mutaciones de células germinales que predisponen al cáncer de mama han sido identificadas o localizadas. Estas incluyen mutaciones de los genes BRCA1, BRCA2, P53, PTEN y ATM. Las mutaciones en el BRCA1 y BRCA2 pueden provocar aumento en el riesgo de

cáncer de mama, especialmente, y cáncer de ovario. Mutaciones en la línea germinal del P53 predispone al síndrome neoplásico de Li-Fraumeni (incluyendo sarcomas infantiles y tumores cerebrales, así como cáncer de mama de inicio temprano) y aquellos en PTEN son responsables para la enfermedad de Cowden (de la cual el cáncer de mama es la característica principal). Alelos de alto riesgo probablemente pueden explicar la mayor parte de los casos de familias que tienen cuatro o más casos de cánceres (5).

Los datos más confiables para estimar la probabilidad de que una mujer con alto riesgo de mutación pueda desarrollar un cáncer de mama en su vida provienen de estudios basados en poblaciones no seleccionadas (5).

**DETECCION Y DIAGNÓSTICO.** El síntoma cardinal en 70% de pacientes es la detección de una tumoración, casi siempre indolora en la exploración. Otros síntomas son secreción en pezón, erosión, retracción, aumento de volumen o prurito, eritema o aumento de la mama. La pérdida de peso se relaciona con metástasis sistémica el cuadrante superoexterno es en 60% el lugar más frecuente de presentación (5).

La clave para el diagnóstico es la exploración manual por la mujer y por un médico en caso de sospecha, seguido en orden de relevancia por la ecografía y el ultrasonido mamario. El importante hacer la detección de ganglios para descartar metástasis. Se realiza cuantificación de antígeno carcinoembrionario CEA y el CA 15-3 o CA 27-29 como marcadores de cáncer mamario recurrente. El diagnóstico final se hace por estudio histopatológico por medio de biopsia (5).

**Tabla 31-3 Clasificación y pronóstico**

**Clasificación TNM**

- *Tumor primario*

Tis Intraepitelial o invasión de la lámina propia (intramucoso)

T1 Invasión de la submucosa

T2 Invasión de la muscular propia, sin sobrepasarla

T3 Invasión de la serosa o grasa pericólica

T4 Invasión de órganos adyacentes y/o cavidad peritoneal

- *Afectación ganglionar*

N0 Ausencia

N1 Afectación de 1-3 ganglios

N2 Afectación de 4 o más ganglios

- *Metástasis a distancia*

M0 Ausencia

M1 Presencia

Estadios				Supervivencia a 5 años
Estadio 0	Tis	N0	M0	95-100%
Estadio I	T1-2	N0	M0	80-90%
Estadio II	T3-4	N0	M0	50-75%
Estadio III	T1-4	N1-2	M0	25-45%
Estadio IV	T1-4	N0-2	M1	< 5%

Tis: carcinoma in situ.

**Tabla 3.**

BIOMARCADORES. Debe determinarse el estado de receptor para estrógeno (ER) y receptor para progesterona (PR) así como el estado de HER 2/neu del tumor al momento de la biopsia. La presencia o ausencia de los receptores son clave para el tratamiento, puesto que aquellos con positividad para ellos muestran una respuesta más favorable. Hasta 60% con cáncer metastásico responden a la manipulación hormonal si los tumores tienen ER o PR. Un elemento más que es evaluado es la presencia y cantidad del oncogén HER-2/neu, pues éste predice la respuesta a trastuzumab (5).

## TRATAMIENTO

TRATAMIENTO PRIMARIO. En Estados Unidos el estándar de atención en cáncer mamario etapas I, II y en fase III es la resección quirúrgica con radiación adyuvante o tratamiento sistémico (5) (Tabla 3).

RESECCIÓN QUIRÚRGICA. Se utiliza la técnica ya sea lupectomía, mastectomía radical o parcial (5).

TRATAMIENTO SISTEMICO ADYUVANTE. La finalidad de éste, incluidos los fármacos moduladores hormonales y la quimioterapia citotóxica, es eliminar las células cancerosas que han escapado de los ganglios linfáticos mamaros y axilares en forma de micrometástasis. Actualmente los oncólogos utilizan quimioterapia complementaria para las pacientes que tienen nódulos positivos y negativos y mayor riesgo y administran el tratamiento hormonal en todos los casos de cáncer mamario invasor positivo para los receptores hormonales, a menos que este contraindicado. En general la quimioterapia reduce la probabilidad de recurrencias en un 30%, y la modulación hormonal reduce el riesgo de recurrencias en un 40 y 50% (cáncer con receptor hormonales) (5).

1. Quimioterapia. El tratamiento sistémico mejora la supervivencia, en ocasiones reduce la recurrencia locales cuando se decide conservar la mama, mientras que la manipulación reduce la aparición de cáncer en la mama contralateral, así como las recurrencias homolaterales (5)
2. Terapia dirigida. El trastuzumab, anticuerpo monoclonal que se une a los receptores HER-2/neu es eficaz en la combinación con la quimioterapia en pacientes con cáncer mamario incipiente y metastásico con sobreexpresión de HER-2/neu. Se usa en combinación con docetaxel, carboplatino y ciclofosfamida. El tratamiento hormonal complementario es eficaz para reducir 25% de recurrencias y mortalidad en pacientes con ER positivos sin importar menopausia. Los más utilizados son es el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa

(anastrozol), y se recomienda en algunos casos iniciar con los inhibidores de aromatasa antes que tamoxifeno debido a los menores efectos adversos y riesgo de padecer cáncer contralateral, a pesar del aumento de osteopenia (5).

3. Terapia neoadyuvante. Es la prescripción de terapia hormonal o quimioterapia previa a resección de tumor primario. Permite en la mayoría de los casos la conservación de la mama porque disminuye el tamaño del tumor (5).

#### TRATAMIENTO PALIATIVO

1. Radioterapia. Tratamiento de lesiones locales avanzadas, en metástasis óseas aisladas, recurrencia en pared torácica, metástasis cerebrales y compresión aguda de la médula espinal (5).
2. Tratamiento dirigido.
  - a. Paciente pre menopáusica
    - i. Tratamiento hormonal primario. El más utilizado es el tamoxifeno (SERM: modulador selectivo de receptores estrogénicos) en dosis 20 mg diarios VO (5-6).
    - ii. Tratamiento hormonal secundario o terciario. Se utiliza un inhibidor de la aromatasa (anastrozol) o tamoxifeno o un progestágeno (megestrol) (5).
  - b. Paciente postmenopáusica
    - i. Tratamiento hormonal primario. Inhibidor de aromatasa o tamoxifeno (5)
    - ii. Tratamiento hormonal secundario o terciario. Inhibidor de aromatasa o tamoxifeno (5).
3. Quimioterapia. Los fármacos citotóxicos son usados en caso de: metástasis visceral, si hay avance de enfermedad o avance pese a tratamiento hormonal con respuesta, si el tumor es negativo a receptores estrogénicos. Algunos utilizados son: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, capecitabina, paclitaxel +albumina+ doxorubicina, etc. (5).

✓ **FARMACOLOGIA**

• TAMOXIFENO

Tamoxifeno (TAM) es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que está siendo usado comúnmente durante las dos últimas décadas para el tratamiento y prevención del cáncer de mama teniendo una eficacia demostrada en la reducción del riesgo de cáncer de mama del 50%. Además, en 1998, la FDA americana también aprobó el uso de TAM para la prevención de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. TAM actúa como antiestrogénico en tejido mamario interfiriendo con la actividad de los estrógenos, hormonas femeninas que promueven el crecimiento de las células cancerosas en la mama. Debido a su efecto agonista parcial, TAM ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y óseo. Su uso durante 5 años en dosis de 20 mg/día es la pauta considerada estándar. Tamoxifeno es metabolizado en las células del hígado para producir tres distintos metabolitos: 4-hidroxi-TAM, N-dimetil-TAM y 4-hidroxi-N-dimetil-TAM. Tanto la molécula de tamoxifeno como sus tres metabolitos son consideradas SERMs (*selective estrogen receptor modulator*) debido a su capacidad de unirse a los receptores de estrógenos en el ADN. En estudios *in vivo* se ha comprobado que los SERMs compiten con los estrógenos para unirse a sus receptores, lo que resulta en una atenuación de la respuesta celular mediada por estrógenos. Se ha observado que tanto la eficacia como la toxicidad de TAM varían enormemente entre individuos, debido a que el metabolismo de TAM presenta una gran variabilidad interindividual. TAM ha demostrado una reducción casi a la mitad de la tasa de recurrencia de cáncer de mama así como una reducción de un tercio de la tasa de mortalidad (7,12) (Figura 2).

Tamoxifeno es primariamente convertido en dos metabolitos distintos: N-dimetil-TAM y 4-hidroxi-TAM. Cualquiera de los dos tiene capacidad de convertirse en 4-hidroxi-N-dimetil-TAM. 4-hidroxi-TAM ha sido considerado el principal metabolito activo de TAM debido a su alta afinidad por los receptores de estrógenos y por su potencial de 30 a 100 veces mayor que el propio tamoxifeno en suprimir, la proliferación celular en tumores de mama. Sin embargo, hay otro metabolito de TAM, 4-hidroxi-N-dimetil-TAM, también llamado **endoxifeno**. (1) La formación de endoxifeno tiene lugar gracias a la oxidación de TAM y formándose como intermediario mayoritario N-dimetil-TAM (NDM), (2) endoxifeno tiene un potencial antiestrógeno *in vitro* que es 4 veces superior al de 4-hidroxi-TAM y alcanza concentraciones plasmáticas 6 veces mayores que 4-hidroxi-TAM en pacientes que están siendo tratadas con TAM. En pacientes con dicho tratamiento, que los dos metabolitos más abundantes en el plasma son N-dimetil-TAM y

endoxifeno siendo éste último el que presenta una afinidad por el receptor de estrógenos 100 veces mayor que N-dimetil-TAM o el propio TAM (12).

El receptor de estrógenos, diana de TAM, está codificado por los genes ESR1 y ESR2 localizados en los cromosomas 6 y 14 respectivamente. La expresión de ER d5, variante resultante de la pérdida del exón 5 en el proceso postranscripcional, se ha visto significativamente aumentada en tumores mamarios con respecto a tejido normal. Por tanto, se podría sospechar que la presencia de la variante Erd5, no reconocible por TAM, dificultaría la eficacia del tratamiento. La ciclina D1 (CCND1) parece estar implicada en la activación de la expresión de los receptores de estrógenos ya que su amplificación se ha visto significativamente asociada a una mayor probabilidad de recurrencia, lo que también podría usarse como un marcador idóneo para justificar y predecir la terapia con TAM. El gen CYP17A1 se encuentra asociado con los niveles de estrógenos circulantes y, por tanto, parece tener consecuencias en la terapia con TAM. Algunas variantes alélicas se han visto relacionadas con un incremento en los niveles plasmáticos de estradiol y, por tanto, con un mayor riesgo de padecer una esteatosis hepática inducida por TAM (12).

Se ha comprobado, en estudios experimentales, la acción bloqueadora sobre los canales de cloro a nivel del cristalino utilizando cristalinos de bovinos en medios de cultivo isotónicos, hipertónicos e hipotónicos, pues al afectar estos canales se observan cambios en la densidad y claridad del cristalino. En este estudio se corroboró que el bloqueo de los canales es reversible si se quita el estímulo rápidamente. Es por ello que se ha propuesto dicho mecanismo del tamoxifeno como causa de la formación de catarata (14).

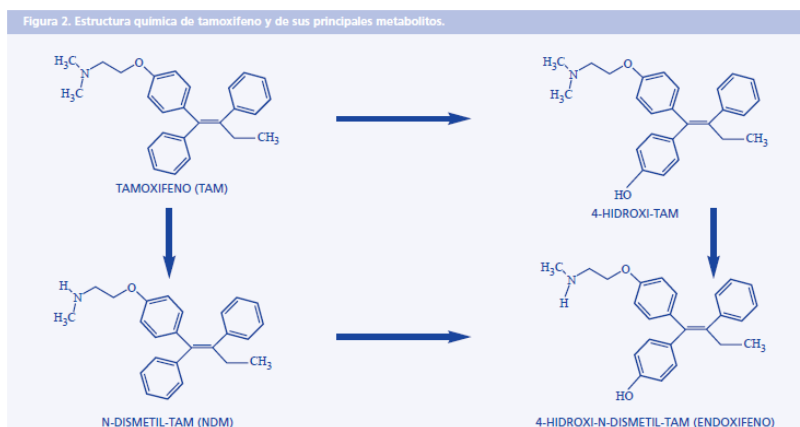


Figura 2.

## 2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

No existe ningún artículo en México en el que se describa si existe una asociación entre el desarrollo de catarata y el tamoxifeno utilizado en los pacientes con cáncer de mama.

Existen artículos relacionados con la descripción en general de los cambios oculares desde la superficie hasta el nervio óptico por quimio o endocrino o quimio/endocrinoterapia, sin embargo la mayoría son del área oncológica. En el área oftalmológica, los artículos van relacionados a alteraciones de superficie o retinianas en pacientes que reciben el tratamiento. Y dichos estudios van encaminados a los cambios retinianos o coriorretinianos. Sin embargo no son muchos.

En 2006, el SURVEY OF OPHTHALMOLOGY realizó una revisión en la cual describe las complicaciones oculares por quimioterapia sistémica, el cual sirve de referencia para muchos otros estudios (11). Sin embargo, no se enfoca a un área especial.

En 2011, el Current Eye Research realiza otra revisión similar, en el que se amplía un poco más sobre las alteraciones visuales y solo se explica el mecanismo de acción de los fármacos de forma más concreta (9).

De igual manera, el American Cancer Society realiza un estudio descriptivo sobre la población internacional de forma aleatorizada que recibían quimioterapia asociada a tamoxifeno o raloxifeno, para ver los efectos adversos de esta terapia adyuvante (10). Pero nuevamente se describen los cambios de manera general.

El JCI, en 1994 realizó un estudio en el que se describe como el tamoxifeno bloquea los canales de cloro, mostrando así un posible mecanismo por el cual los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con éste fármaco desarrollan catarata (13).

Se han realizado estudios en animales para comprobar dicha asociación, y se han dado reportes de casos de aquellos pacientes que se encuentra en tratamiento con tamoxifeno desarrollan catarata, sin embargo, no se ha hecho algún estudio descriptivo o de otra índole para documentar el desarrollo de catarata asociado al uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.

Es por ello que en este protocolo buscaremos la asociación que existe específicamente de la catarata y su desarrollo en pacientes que reciben tamoxifeno por cáncer de mama.

### **3. JUSTIFICACION**

El cáncer de mama es considerado un problema de salud pública. La incidencia y frecuencia de éste nos hace poner atención y tener en cuenta su relevancia para la población femenina. Las complicaciones que conlleva son muchas, tanto como la enfermedad en sí, como aun después de recibir un tratamiento y lo que éste propicia. No solo afecta al paciente, sino a la familia y con ello, a la sociedad.

Creo que es de suma importancia realizar una valoración oftalmológica en estas pacientes, pues como se manifiesta en los antecedentes descritos antes en éste trabajo, la afección que sufren es variable. Y como es bien sabido, antes la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama buscaba preservar la vida, cosa que actualmente se ha logrado y se ha mejorado además la calidad de vida. Actualmente se observan más los efectos colaterales del tratamiento.

El mecanismo de acción de los fármacos utilizados principalmente, altera a nivel ocular las bombas que permiten la bioquímica y fisiología adecuada del ojo. Éstas, como ya lo hemos mencionado, van desde la superficie corneal y su lágrima, hasta la retina y nervio óptico, pasando por todas las dimensiones del globo ocular.

Existe poca bibliografía oftalmológica que estudie este problema, y en México, en nuestra institución no existe alguna.

Considero que es importante realizar este estudio para tener referencia de la asociación que existe en nuestra población que padece cáncer mamario bajo tratamiento con tamoxifeno y el desarrollo de catarata.

### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el servicio de oftalmología de la UMAE Puebla “Manuel Ávila Camacho” una de las patologías más valoradas es la Catarata. Valoramos pacientes enviados desde otras unidades y que pertenecen a nuestra población.

La catarata es una de las patologías que afecta la visión de forma progresiva, y al inicio casi imperceptible. Dentro de la clasificación de éstas, se encuentra la secundaria a fármacos.

Del servicio de Oncología no hemos recibido pacientes para valoración dirigida y sería conveniente realizar este estudio, buscando así ver la frecuencia de cataratas en estas pacientes.

Este estudio tiene como propósito ver la asociación del desarrollo de catarata en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

## **5. PREGUNTA CIENTIFICA**

¿Existe asociación entre el tamoxifeno que reciben los pacientes con cáncer de mama y el desarrollo de catarata?

## **6. HIPOTESIS**

### **6.1 HIPOTESIS ALTERNATIVA**

Existe asociación entre el desarrollo de catarata y el recibir tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.

### **6.2 HIPOTESIS NULA**

No existe asociación entre el desarrollo de catarata y el recibir tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 OBJETIVOS GENERALES**

Describir la asociación del desarrollo de catarata en pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno en cáncer de mama.

### **7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir la frecuencia del desarrollo de catarata en pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno en cáncer de mama.
- Describir la asociación de la duración del tratamiento con tamoxifeno con el desarrollo de catarata en pacientes con cáncer de mama.
- Describir el tipo de catarata desarrollada en los pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno en cáncer de mama.
- Describir la agudeza visual en los pacientes que desarrollen catarata bajo tratamiento con tamoxifeno en cáncer de mama.

## **8. MATERIAL Y METODOS**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

#### **DESCRIPTIVO**

- Por la participación del investigador: observacional
- Por la temporalidad del estudio transversal
- Por la direccionalidad : prospectivo
- Por la información obtenida: prolectivo
- Por la institucionalidad: unicéntrico
- Por el tipo de población: homodémico.

### **8.2 UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO**

En este trabajo se estudiarán los pacientes del servicio de Oftalmología de la UMAE Gral. De división “Manuel Ávila Camacho” IMSS- Puebla, que vayan a recibir tamoxifeno por cáncer de mama, durante el periodo de tiempo comprendido del mes de julio del 2013 a mayo de 2014.

### **8.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO**

A los pacientes del servicio de Oncología de la UMAE “Manuel Ávila Camacho” en Puebla, en el periodo establecido, que sean captados bajo tratamiento con tamoxifeno por cáncer de mama y que cumplan con los criterios de inclusión se le invitará a pertenecer al grupo de estudio y de ser aceptado se les solicitará su consentimiento informado con la firma del mismo.

- Se analizarán los resultados mediante estadística descriptiva y analítica

- Se evaluarán los resultados y se publicarán las conclusiones.

### **8.4 MARCO MUESTRAL**

#### **8.4.1 POBLACIÓN FUENTE**

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho”.

#### 8.4.2. POBLACIÓN ELEGIDA

Se estudiarán los pacientes del servicio de Oncología del IMSS UMAE “Manuel Ávila Camacho” Puebla que reciban TAMOXIFENO por cáncer de mama detectado en el periodo de julio de 2013 a mayo de 2014.

#### 8.4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

##### 8.4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que sean diagnosticadas con cáncer de mama.
- Pacientes que no hayan tenido tratamientos previos por cáncer.
- Pacientes con cáncer de mama diagnosticado en tratamiento con tamoxifeno.
- Pacientes que pertenezcan al servicio de Oncología del UMAE “Manuel Ávila Camacho” IMSS Puebla.
- Pacientes que acepten ingresar al protocolo de estudio.

##### 8.4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo por cáncer.
- Carencia de información de tratamiento oncológico recibido.
- Pacientes menores de edad.
- Portadores de Diabetes mellitus tipo 2 de 2 años de diagnóstico.

##### 8.4.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Haber recibido radioterapia antes o durante observación.
- Pacientes que fallezcan antes del término del estudio.
- Pacientes que no llenen la hoja de recolección de datos completa.

#### 8.5 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Determinístico.

## 8.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes que acudan a la consulta externa cumpliendo criterios de inclusión durante el periodo de julio 2013 a mayo 2014.

## 8.7 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

### VARIABLES DE POBLACION

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Hoja de recolección

### VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Catarata	Cualitativa	Nominal Binaria	si/no	Lámpara de hendidura
Tipo catarata	Cualitativa	Ordinal No binaria	1=Cortical 2= Posterior 3= Opalescencia nuclear/ Color nuclear	Lámpara de hendidura
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa	Discreta	Meses	Hoja de recolección
Agudeza visual	Cuantitativa	Continua	Escala decimal	Carta Snellen

### VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Otros fármacos	Cualitativa	Nominal binaria	Si/no	Hoja de recolección

## 8.8 CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES

**Variable independiente:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que requieren tratamiento con tamoxifeno.

**Variable dependiente:** edad de la paciente, uso o no de quimioterapia, relación con la catarata y tipo de la misma, variaciones en la agudeza visual.

### **AGUDEZA VISUAL (AV):**

-DEFINICION CONCEPTUAL: Límite de discriminación espacial

-DEFICIÓN OPERACIONAL: capacidad del sistema visual de detectar, percibir, describir o identificar objetos espaciales en adecuadas condiciones de iluminación.

-ESCALA: decimales

### **CATARATA:**

-DEFINICION CONCEPTUAL: opacificación del cristalino.

-DEFICIÓN OPERACIONAL: opacidad total o parcial del cristalino observada bajo biomicroscopía.

-ESCALA: clasificación de LOCS III

### **TAMOXIFENO:**

-DEFINICION CONCEPTUAL: fármaco modulador selectivo del receptor de estrógenos utilizado en tratamiento de cáncer de mama.

-DEFICIÓN OPERACIONAL: fármaco utilizado en el tratamiento para cáncer de mama

### **TIEMPO DE TRATAMIENTO:**

-DEFINICION CONCEPTUAL: tiempo transcurrido desde que el paciente inicia el tratamiento con tamoxifeno al momento de la medición.

-DEFICIÓN OPERACIONAL: tiempo transcurrido desde que el paciente inicia el tratamiento con tamoxifeno al momento de la medición.

-ESCALA: meses

### **OTROS FARMACOS RECIBIDOS:**

-DEFINICION CONCEPTUAL: quimioterapia u hormonoterapia que haya recibido previamente el paciente.

-DEFICIÓN OPERACIONAL: fármacos como 5- fluoruracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, anastrozol, paclitaxel, docetaxel, otros que haya recibido el paciente y los cuales deberá especificar en hoja de recolección.

-ESCALA: si/no

### **8.9 METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se llenará la hoja de recolección de datos en cada revisión

### **8.10 TECNICA Y PROCEDIMIENTO**

Una vez que el paciente llegue al servicio de Oftalmología, se le aplicara la hoja de recolección de datos. Posteriormente se valorara la Agudeza Visual (AV) y Capacidad Visual (CV) mediante las cartas de Snellen. Posteriormente se realizara valoración del segmento anterior sin y con dilatación pupilar farmacológica.

### **8.11 ANALISIS DE DATOS**

Se utilizará estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizará la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos.

Para las variables cualitativas se aplicará el cálculo de porcentajes y proporciones.

Se realizará prueba de asociación para determinar si existe correlación, entre las variables.

## **9. LOGÍSTICA**

### **9.1 Recursos Humanos**

- Investigador principal.
- Asesores expertos

## 9.2 Recursos Materiales

- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico
- Lámpara de hendidura
- Carta de agudeza visual tipo Snellen
- Tropicamida- Fenilefrina solución oftálmica
- Cama de fondo Carl-Zeiss

## 9.3 Recursos Financieros

- Recursos propios del investigador principal
- Recursos del Hospital de Especialidades Puebla.

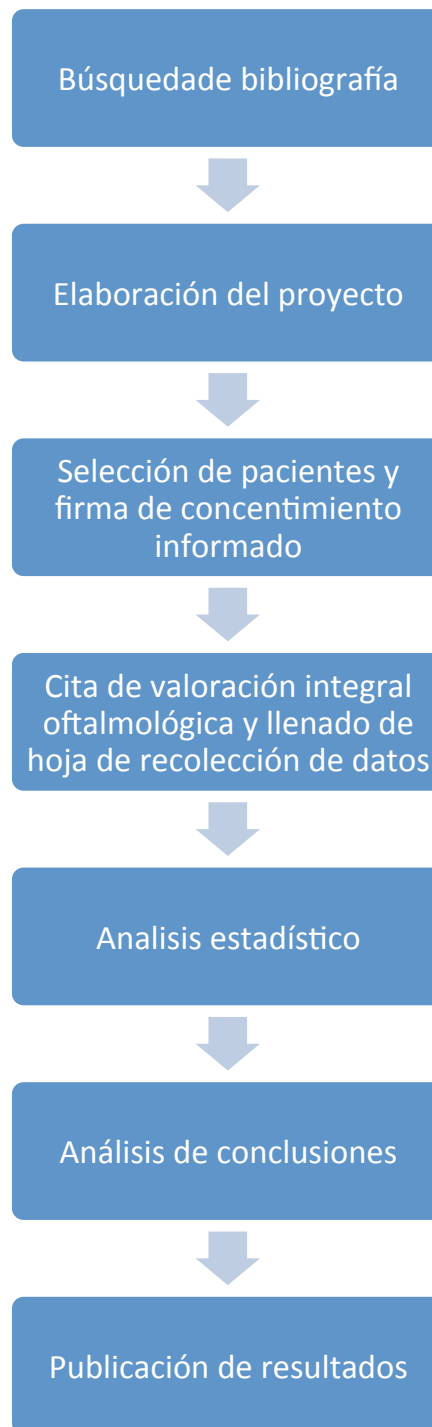
## 9.4 Consideraciones éticas

El presente protocolo de ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 y modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se solicitará consentimiento informado por escrito y firmado.

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Feb 13	Mar 13	May 13	Jun 13	Jul 13	Sep 13	Oct 13	Nov 13	Ene 14	Feb 14	Mar 14	Jun 14	Jul 14
Recopilación bibliográfica	x	X											
Elaboración del proyecto		X											
Desarrollo de investigación			x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Captura de información												X	
Análisis de datos													X
Redacción de resultados													X
Estructura de la tesis													X

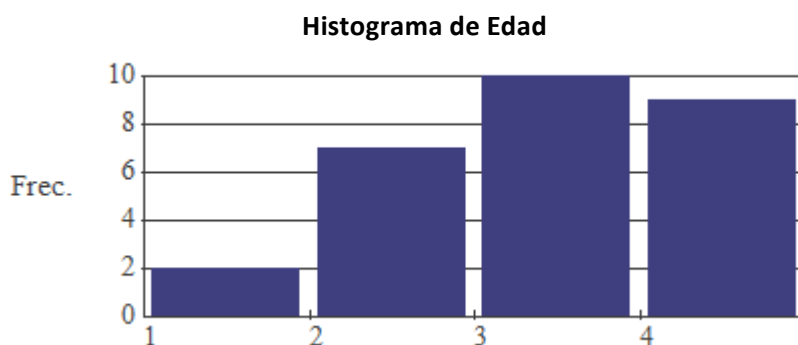
## 11. DIAGRAMA DE FLUJO



## 12. RESULTADOS

- **Edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama bajo tratamiento con tamoxifeno**

Se obtuvo un rango de edad de 38 a 69 años (*Gráfica 1, Tabla 1*) con una media de 56.64, mediana 58, moda 58, varianza 60.66, desviación estándar de 7.79 y coeficiente de variación de 14.07.



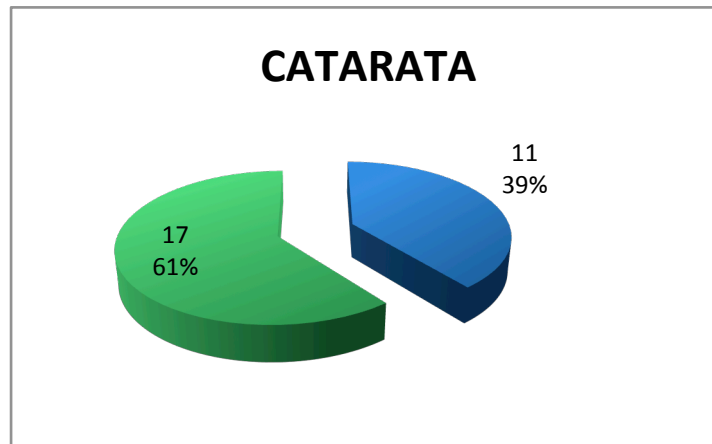
*Gráfica 1. Gráfica que muestra los rangos de edad de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno*

Columna	Intervalos	Frecuencia
<b>1</b>	38 - 45.75	2
<b>2</b>	45.75 - 53.5	7
<b>3</b>	53.5 - 61.25	10
<b>4</b>	61.25 - 69	9

*Tabla 1. Rango de edades de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno*

- **Pacientes que presentaron catarata en tratamiento con tamoxifeno con diagnóstico de cáncer de mama**

De un total de 28 pacientes (Fotografía 1), se observaron 11 pacientes con catarata durante el estudio equivalente al 39% (Gráfica 2). Se encontró una proporción de 0.036 para catarata cortical siendo un 3.6%. Una proporción de 0.107 para catarata nuclear equivalente a 10.7%, y 0.25 en cuanto a catarata posterior equivalente a 25% (Fotografía 2)(Gráfica 3).



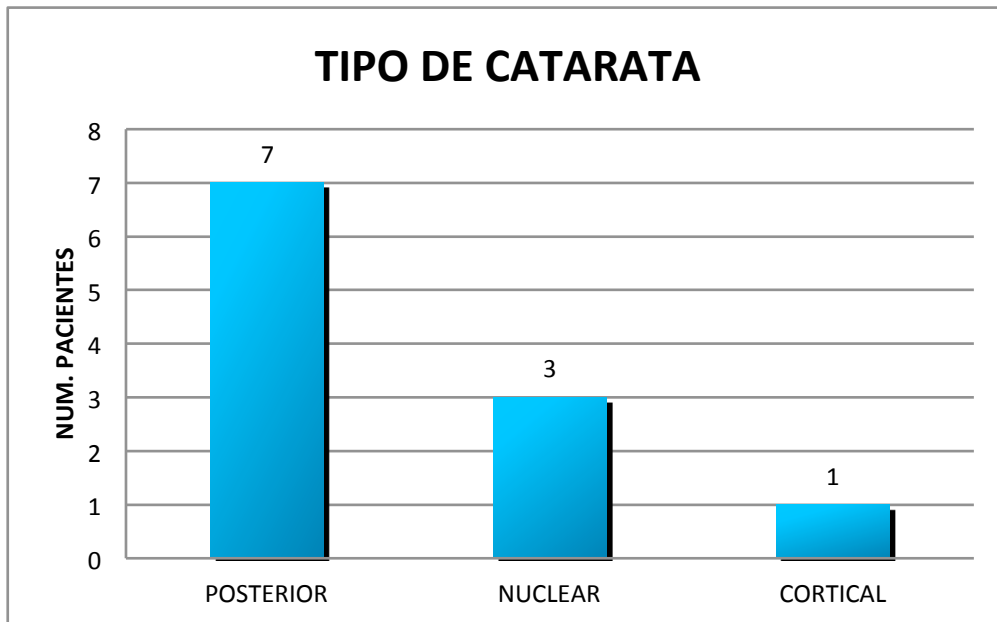
Gráfica 2. Muestra el porcentaje de pacientes que presentaron catarata

La Relación/índice (R/I) o razón de catarata posterior: nuclear fue 2.3:1, lo que significa que hay 2.3 cataratas posteriores por cada catarata nuclear. La R/I de catarata posterior con cortical fue 7:1, lo que significa que hay 7 cataratas posteriores por cada catarata cortical. La R/I de cataratas posteriores por ojos sanos fue 0.41, lo que significa que hay 0.41 cataratas posteriores por paciente sano.

La tasa de cataratas posteriores calculadas a 10 indica que hay 70 cataratas posteriores por cada paciente con catarata cortical, 23 cataratas posteriores por cada paciente con catarata nuclear y 4.1 cataratas posteriores por cada paciente sin catarata.

El error muestral obtenido para cada tipo de catarata observada fue el siguiente: Catarata cortical 3.50, catarata nuclear 5.84 y catarata posterior 8.18.

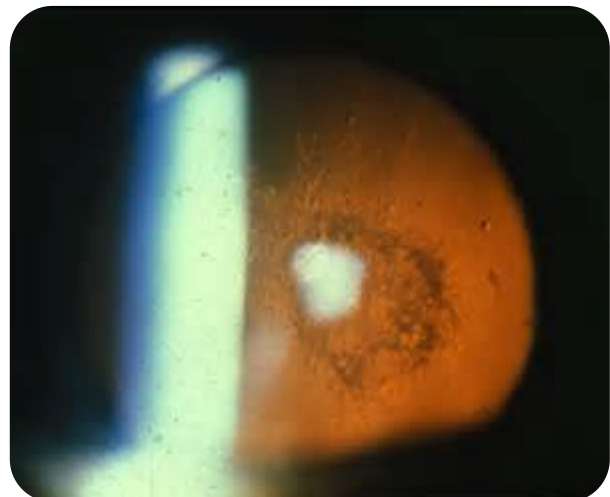
El intervalo de confianza obtenido fue: Catarata cortical IC 95% : -3.3<3.57<10.4; catarata nuclear IC 95% : -0.74<10.71<22.17; y catarata posterior IC 95% : 8.96<25<41.03.



Gráfica 3. Se muestra el tipo de catarata observado del total de pacientes con catarata



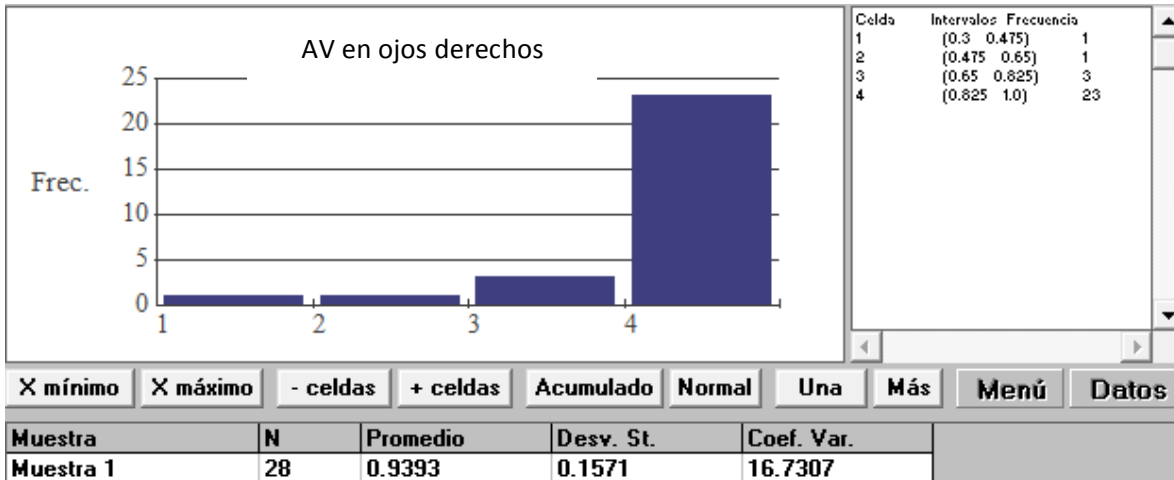
**Fotografía 1.** Fotografía clínica a color de segmento anterior sano.



**Fotografía 2.** Fotografía clínica a color de segmento anterior con catarata subcapsular posterior.

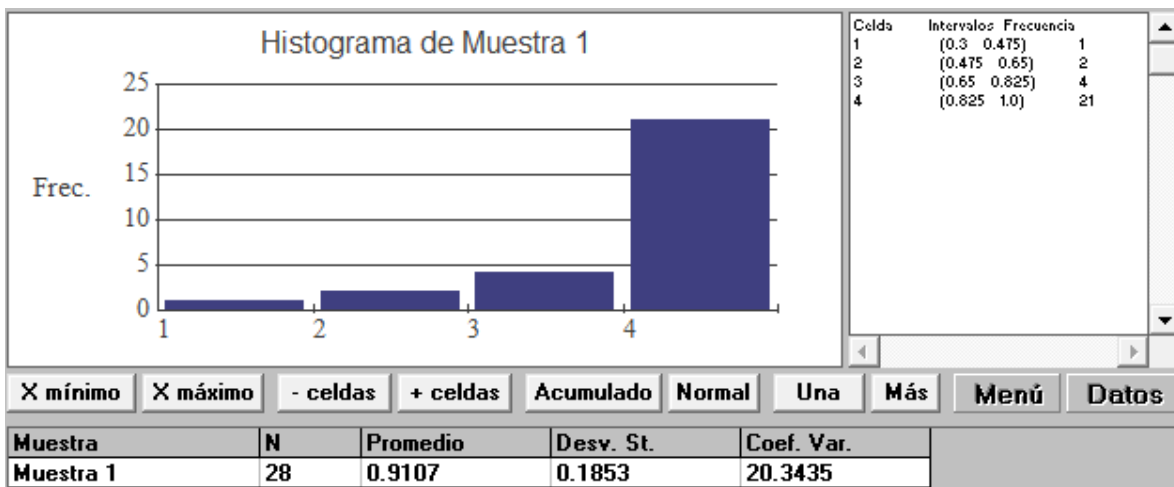
- Descripción de la Agudeza visual en pacientes con catarata en tratamiento con tamoxifeno con diagnóstico de cáncer de mama

Se observó la agudeza visual (AV) de los pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno y presencia de catarata encontrando en ojo derecho, de un total de 28 ojos, una media de 0.93 con una desviación estándar de 0.15 y un coeficiente de variación de 16.73 (Gráfica 4).



Gráfica 4. Se muestran las AV observadas en ojos derechos

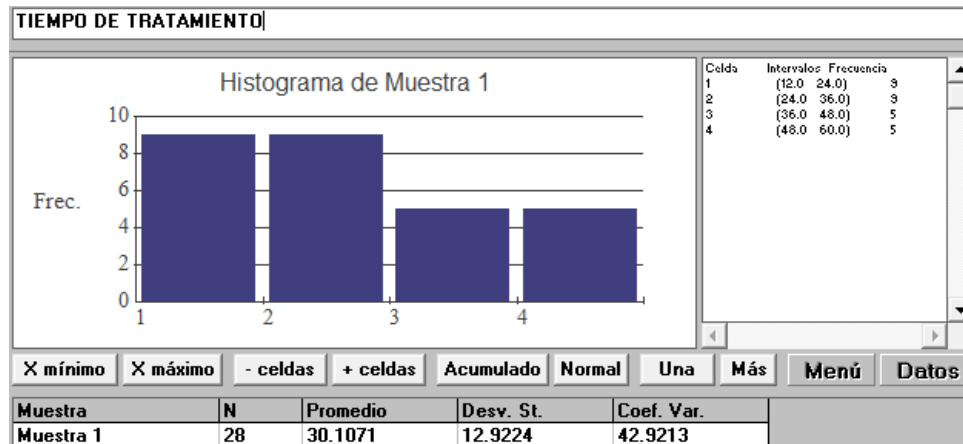
De la misma manera se analizó la AV encontrada en los ojos izquierdos (28) una media de 0.91, con una desviación estándar de 0.1853 y un coeficiente de variación de 20.34 (Gráfica 5).



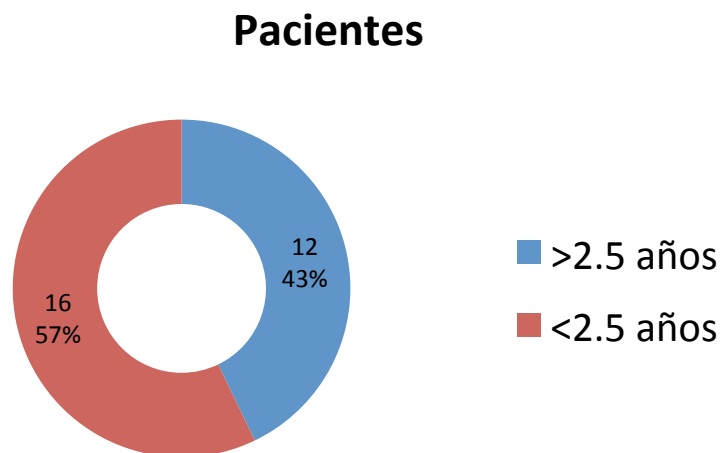
Gráfica 5. Muestra las frecuencias de AV en ojos izquierdos.

- **Tiempo de tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama**

Se observó en cuanto al tiempo de tratamiento administrado en las pacientes con cáncer de mama, una media de 30.71 meses con una desviación estándar de 12.92 y un coeficiente de variación de 42.92. Un 43%, equivalente a 12 pacientes, llevaban tratamiento por menos de 2.5 años, mientras que un 57% equivalente a 16 pacientes, tenían menos de 2.5 año en tratamiento con tamoxifeno (Gráfica 6 y 7).



Gráfica 6. Se muestran el tiempo de tratamiento con tamoxifeno administrado



Gráfica 7. Muestra el número y porcentaje de pacientes de acuerdo a tiempo de tratamiento con tamoxifeno.

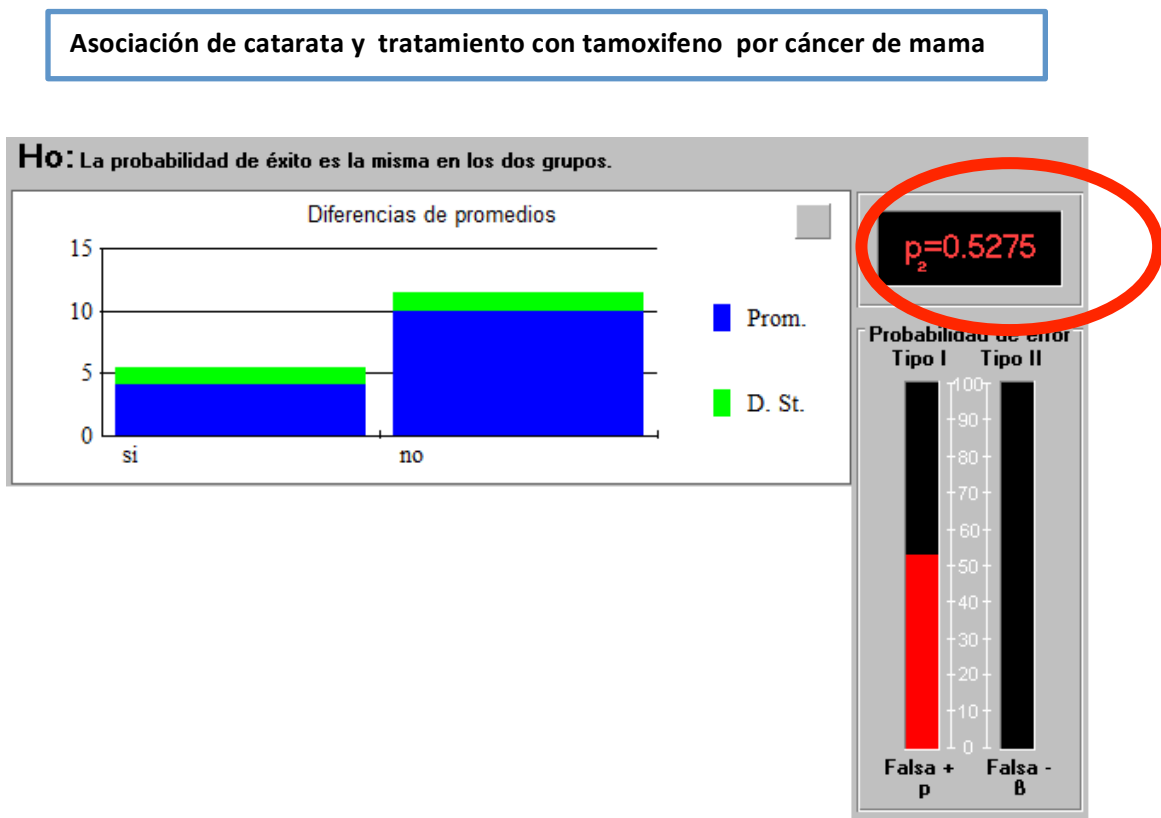
- **Asociación del tamoxifeno con desarrollo de catarata en pacientes con cáncer de mama**

De acuerdo a los resultados del estudio, hubo un total de 28 pacientes estudiadas y se encontró que 5 pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno en un periodo menor a 2.5 años desarrollaron catarata, mientras que 11 de ellas no, así como 3 pacientes en un periodo de tratamiento superior a los 2.5 años desarrollaron catarata mientras que 9 no lo hicieron (Tabla 2).

	PRESENCIA DE CATARATA	AUSENCIA DE CATARATA
<2.5 AÑOS TRATAMIENTO	5	11
>2.5 AÑOS DE TRATAMIENTO	3	9

Tabla 2. Número de pacientes que presentaron catarata y que no presentaron catarata de acuerdo a tiempo de tratamiento

Se aplicó una prueba estadística de asociación utilizando la prueba Exacta de Fisher obteniendo una p 0.5275 (Gráfica 8).



Gráfica 8. Prueba estadística que muestra la Asociación de tamoxifeno con desarrollo de catarata en pacientes con cáncer de mama de acuerdo utilizando la Exacta de Fisher

### 13. DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha realizado publicaciones múltiples sobre los efectos colaterales de los tratamientos oncológicos, debido a que estos cada vez son más eficaces para el tratamiento de cada enfermedad, prolongando la esperanza de vida de estos pacientes. La catarata es un efecto colateral de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama al cual se le ha dado poca relevancia.

En nuestro estudio, la participación del interesado fue directamente observacional, se realizó una valoración integral describiendo hallazgos clínicos. No encontramos asociación entre el uso de tamoxifeno y el desarrollo de catarata con una  $p=0.52$ , que a pesar de ser una muestra mucho más pequeña, concuerda con los reportado por la literatura. Los resultados nos demuestran que la farmacocinética del medicamento, tamoxifeno, y su interferencia con el transporte iónico del cloro y bloqueo del canal del mismo, no afecta de forma clínicamente significativa la aparición de la catarata, pese a ya estar demostrado científicamente que éste mecanismo conlleva la aparición de la misma, no en todas las pacientes se demostró la presencia de catarata. Per se, es necesario una muestra mayor para hacer valido o refutar el resultado de otros estudios. En 2004, Bradbury y colaboradores publican en Breast Cancer Research and Treatment un estudio sobre la asociación de catarata y el uso de tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama, colon y vejiga y de piel no melanocítico(14). Fue un estudio descriptivo en el que, basado en información del expediente clínico, durante un periodo de 9 años relacionaron el uso del medicamento, tiempo y dosis con la aparición de catarata. Se encontró una  $p= 0.32$  no estadísticamente significativa, con lo cual concluyen no existe un mayor riesgo de desarrollar catarata por el uso de tamoxifeno de 5 o menos años, al igual que en nuestro estudio.

En cuanto al tipo de catarata encontramos 11 pacientes de 28 en total que desarrollaron catarata, equivalente al 39%. Se encontró una proporción de 0.036 para catarata cortical siendo un 3.6%. Una proporción de 0.107 para catarata nuclear equivalente a 10.7%, y 0.25 en cuanto a catarata posterior equivalente a 25%. Se concluye que se presenta con mayor frecuencia la catarata posterior, que es congruente con la fisiopatología conocida que consiste en el bloqueo por parte del metabolito 4 - Hidroxi – N - dimetil- TAM del transporte del Cloro por la membrana basal de la cápsula posterior en dirección anteroposterior, incrementando así el paso de agua y volviendo a nuestro cristalino hiperdenso y con ello propiciando su opacificación. Este mecanismo fue descrito por primer vez por Jin Jun Zhan en 1994 basado en estudios con bovinos y sus cristalinos, donde

los sometía a distintas osmolaridades y documentaba la opacificación que sufrían los cristalinos(13). En los estudios realizados no se reporta el tipo de catarata encontrado, lo cual le da relevancia a nuestro estudio y propone una nueva línea de investigación en estos pacientes, esto con el propósito de mejorar el planteamiento de tratamiento por parte del cirujano oftalmólogo. En 2006, Katharina E. Schimdt y colaboradores realizan un metanálisis sobre la toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica (11). Así como nosotros, reportan que debido a tamoxifeno existe la aparición de catarata, sin embargo no se encuentra un mayor riesgo debido al uso prolongado del medicamento y no describen el tipo de la misma. En este estudio no se realiza la extracción de catarata de ninguna paciente pues no era el propósito del estudio, sin embargo se plantea la posibilidad para posterior enriquecimiento del mismo.

En cuanto a la edad de las pacientes, no se encontró una relación estadística con el desarrollo de la catarata. Se obtuvo un rango de edad de 38 a 69 años con una media de 56.64, mediana 58, moda 58, varianza 60.66, desviación estándar de 7.79 y coeficiente de variación de 14.07. Esto nos propone que la media de edad ha disminuido, pues actualmente el cáncer de mama se diagnostica más tempranamente y se ha descubierto se presenta en personas cada vez más jóvenes. Nosotros realizamos la selección de edad con mayor escrutinio con el propósito de no tener confusión respecto a la etiología de la catarata. En el estudio por Bradbury, el rango de edad fue mucho mayor y la media de 74.6 años, sin embargo no se hace relación de la edad de los pacientes como la aparición de la catarata (14).

En cuanto a la AV encontramos un promedio de 20/25, teniendo solo en un paciente con catarata posterior LOCS 3 una AV de 20/60. En ningún otro estudio realizado sobre este tema se ha descrito la AV como variable. Es importante ya que notamos que pese a la presencia de la catarata, la AV de las pacientes no se ve afectada de manera importante, por tanto la función visual se encuentra preservada y en algunos casos ameritan tratamiento quirúrgico a menos de que así lo desee la paciente. En este punto se debe recalcar que la calidad de vida es lo más importante y si los pacientes con catarata sienten que se ve afectada la misma, hay que proponer tratamientos acordes al caso, quirúrgico o convencional.

En cuanto al tiempo de tratamiento, la media fue de 30.71 meses, con una desviación estándar de 12.92 y un coeficiente de variación de 42.92. Un 43%, equivalente a 12 pacientes, llevaban tratamiento por menos de 2.5 años, mientras que un 57% equivalente a 16 pacientes, tenían menos de 2.5 años en tratamiento con tamoxifeno teniendo solo un paciente con el mayor tiempo

de tratamiento que fue 5 años. Encontramos que en pacientes que llevaban menos tiempo de tratamiento presentaron mayor incidencia de catarata, situación que llama la atención pues en todos los estudios no se había encontrado esta relación. Esto se puede explicar debido a que el la mayoría de nuestra población tenía un menor tiempo de tratamiento al momento de la valoración. Como reporta la literatura, el tratamiento establecido para diagnóstico y prevención de Cáncer de mama e de 5 años. En el estudio por Bradbury y revisiones realizadas por Schmidt y Eisner (9,11,14), el tiempo de tratamiento con tamoxifeno fue muy similar al de nuestro estudio, haciendo notar nuevamente el hallazgo de una mayor frecuencia de catarata en pacientes que llevaban un tratamiento menor a 30 meses (5 pacientes vs 3 pacientes), situación que no está descrita en la literatura, pues simplemente hacen referencia al total de tiempo sin hacer mayor especificación.

Proponemos continuar el estudio y ampliar la muestra para poder observar si la variable del tiempo de uso de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama se comporta de distinta manera. También sería conveniente realizar el tratamiento quirúrgico para posterior estudio de las propiedades bioquímicas del cristalino de estos pacientes y así enriquecer la información.

#### **14. CONCLUSIÓN**

El tamoxifeno como tratamiento para cáncer de mama no está asociado al desarrollo de catarata.

El tiempo de tratamiento con tamoxifeno en los pacientes con cáncer de mama parece influir en el desarrollo de catarata, pero es necesario obtener una mayor muestra de población para valorar este resultado.

La catarata posterior es la que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes tratados por tamoxifeno con cáncer de mama.

La agudeza visual no se ve afectada por la aparición de catarata en pacientes con tratamiento de tamoxifeno por cancer de mama.

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Dai E, Boulton ME. Basic science of the lens. En: Yanoff M, Duker Y S. Ophthalmology. 3<sup>a</sup> ed. China: Mosby Elsevier; 2009; p 381- 510.
2. Cibis GW, Beaver HA, Johns K, Kaushal-S, Tsai JC, Beretska JS. El ojo. En: Liesegang TJ, Skuta GL, Cantor LB. Fundamentos y principios de oftalmología: sección 2. 2007-2008 ed. España: Elsevier; 2008; p 43-92.
3. Matiz MHH, Nasser NL. Catarata: Diagnóstico y tratamiento. 1<sup>er</sup> ed. México: Intersistemas; 2007.
4. Ihsna K, Mustafa Vecdi E, Seythan T, *et al.* Radioprotective effects of melatonin on radiation-induced cataract. J Radiat. Res 2005;46:277-282.
5. Giuliano AE, Hurvitz SA. Transtornos de las mamas. En: McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 49<sup>a</sup> ed. México: Mc Graw Hill; 2010. p 649-673.
6. Cáncer de mama: Prevención y control [WHO.int.]. Estados Unidos: OMS; enero 2013 [fecha de acceso 12 de febrero 2013]. Cáncer de mama: Prevención y control [5]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html#>
7. Fernández-Santander A, Tejerina GA, Tejerina BA, Gómez-Gallego F, Santiago DC, Bandrés M F. Aspectos farmacogenéticos en el tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno. 1<sup>er</sup> ed. Madrid: Instituto Roche, ADEMÁS comunicación gráfica. Colección docencia universitaria, Serie de ciencias biomédicas; 2007.
8. Afekhide E, Ediiiana C. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. Pharmacy Practice 2006;4:55-59.
9. Eisner A, Luoh S-W. Breast Cancer Medications and vision: effects of treatments for early-stage disease. Current Eye Research 2011;36: 867-885.
10. Gianni L, Panzini I, Li S, *et al.* Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer. CANCER 2006;106:505-513.
11. Schimid K E, Konek G V, Scheithauer W, Binder S. Update of ocular complications of systemic cancer quimiotherap. Surv Ophthalmol 2006;51:19-40.
12. Bunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12<sup>a</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2010.
13. Jun Z J, Jacob T J C, Hardy S P, Higgins C F, Valverde M A. Tamoxifen blocks chloride channels. A possible mechanism for cataract formation. JCI 1994;94:1690-1697.
14. Brian D. Bradbury, Timothy L. Lash, James A. Kaye, Susan S. Jick. Tamoxifen and cataracts: a null association. Breast Cancer. 2004; 87: 189-196.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<u>ASOCIACIÓN DEL TAMOXIFENO CON EL DESARROLLO DE CATARATA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.</u>
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	<u>Puebla, Puebla. a 13 de Febrero de 2013</u>
Número de registro:	<u>R- 2014-2101-64</u>
Justificación y objetivo del estudio:	<u>Determinar la asociación del tamoxifeno y el desarrollo de catarata en pacientes con cáncer de mama</u>
Procedimientos:	<u>Exploración oftalmológica completa. Medición por biomicroscopía bajo escalas paramétricas.</u>
Posibles riesgos y molestias:	<u>Posible deslumbramiento transitorio posterior a la dilatación pupilar.</u>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<u>Detección oportuna de catarata, tratamiento oportuno en caso de presentar alguna alteración.</u>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<u>Se plasmarán en la tesis.</u>
Participación o retiro:	_____
Privacidad y confidencialidad:	<u>Se guardará bajo expediente clínico.</u>
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	_____
Beneficios al término del estudio:	_____
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<u>Dra. Mariana Velasquez Aguilar. Dra Irma Judith Gutierrez Herrera. Dra. Uendy Pérez Lozano</u>
Colaboradores:	_____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
 Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
 Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
 Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
 Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b>	
<b>SERVICIO: OFTALMOLOGIA</b>	
NOMBRE:	
EDAD:	FECHA:
HA RECIBIDO TRATAMIENTO ANTES DE CANCER:	SI___ NO___
DOSIS DE TAMOXIFENO	mg
FÁRMACOS ANTES UTILIZADOS (NOMBRE/S):	
DIAGNÓSTICO DE CANCER DE MAMA:	SI___ NO___
AV	
DESCRIPCIÓN DE CRISTALINO EN BIOMICROSCOPIA (CATARATA)	SI___ NO___
CLASIFICACIÓN LOCS PARA CATARATA	

"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **05/09/2014**

**DRA. IRMA JUDITH GUTIERREZ HERRERA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

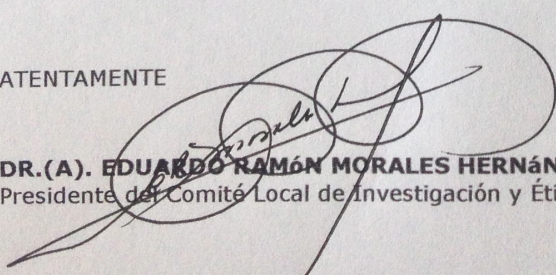
**ASOCIACIÓN DEL TAMOXIFENO (010.000.3047.00) CON EL DESARROLLO DE CATARATA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA .**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2014-2101-64
----------------

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL