

# Evaluación de efectos secundarios de tamoxifeno a nivel ocular

## *Evaluation of secondary effects of tamoxifen to ocular level*

QUIJADA FUMERO E<sup>1</sup>, SERRANO GARCÍA MA<sup>1</sup>, MORALES GONZÁLEZ M<sup>2</sup>,  
GARCÍA SÁNCHEZ-COLOMER M<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Valorar las repercusiones oculares por tratamiento con Tamoxifen, en mujeres afectas de cancer de mama.

**Método:** Evaluamos 51 pacientes mujeres postmenopáusicas tratadas con Tamoxifen , afectas de cancer mama, durante un tiempo medio de 32,5 meses, una edad media de 54 años y a dosis promedio 22 mg/día.

**Resultados:** Observamos que a dosis bajas y con controles repetidos, las repercusiones oculares son poco frecuentes y con poca trascendencia clínica.

**Conclusión:** Los efectos secundarios están en relación con la dosis: Recomendamos controles seriados para evitar su aparición.

**Palabras clave:** Tamoxifen, cancer, mama, retinopatía.

### SUMMARY

**Purpose:** To value the oculars repercussions for treatment with Tamoxifen in women affected of breast cancer.

**Methods:** We evaluated 51 patients postmenopausal women, treated with Tamoxifen affected of breast cancer, during a half time of 35,2 months, half age of 54 years and half dose of 22 mg/day.

**Results:** We observed that to falls dose and with repeated controls the oculars repercussions they're little frequent and little clinic importance.

**Conclusion:** The secondary effects they're on relation with the dose; we recomendad repeated controls for to prevent their appearance.

**Key words:** Tamoxifen, cancer, breast, retinopathy.

---

<sup>1</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Médico Adjunto de Oftalmología.

<sup>2</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Médico Adjunto en Oncología Médica.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Médico Adjunto en Farmacología.

Comunicación presentada en el 73 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Granada, 1997.

## INTRODUCCION

El cáncer de mama en nuestro medio tiene una incidencia aproximada de 1 de cada 14 mujeres, siendo en Estados Unidos ésta incidencia de 9 de cada 100 mujeres, de las cuales 1 de cada 30 morirá por ello, según publica en 1992 Harris y cols. (Harris Jr, Lippman ME, Veronesi et als; *Breast Cancer. New England Journal of Medicine*; 327: 319-328, 1992).

En mujeres postmenopáusicas se preconiza el tratamiento con agentes antiestrogénicos del tipo del Tamoxifen y otros de nueva generación, observándose que a dosis bajas y con controles seriados, las repercusiones oculares pueden ser poco frecuentes y con poca trascendencia clínica.

El cáncer de mama ya era conocido por los antiguos egipcios en el año 1600 a. de C. Los avances terapéuticos se han producido en los últimos cien años. En 1896, George Batson descubre que se puede manipular hormonalmente, según reseñaron Harris y cols. en 1992.

El Tamoxifeno es un agente antiestrogénico que compite con los receptores de estrógenos del núcleo del núcleo de las células, bloqueando así la acción de los estrógenos en los tejidos diana. Está recomendado como tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con nódulos de malignidad positiva y concentraciones de receptores hormonales positivos. El tratamiento está en discusión en mujeres premenopáusicas.

Entre los primeros aspectos a tener en cuenta en éste tipo de tratamiento, está la dosis utilizada. Los estudios demuestran que hay una disminución del número de muertes y del número de recurrencias con el uso de dosis que oscilan entre 10-20 mg/día, recomendándose que se mantenga el tratamiento durante más de dos años.

Para los diferentes autores consultados, los hallazgos de referencia secundarios al uso de Tamoxifeno son los descritos por Kauser Kupfer y Lippman ME (Tamoxifen Retinopathy. *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 315-320), siendo estos a nivel ocular los que encontraron en 4 pacientes de los estudiados, a saber:

- Disminución de la agudeza visual.
- Edema Macular
- Opacidades corneales
- Opacidades refringentes intraretinianas

En dos de ellos se observó progresión de la retinopatía después de suspender el tratamiento; éstas anomalías fueron analizadas histopatológicamente después de la muerte, comprobándose que eran lesiones en las fibras del nervio óptico en forma de degeneraciones axonales irreversibles. Los efectos señalados se producían con dosis altas que oscilaban entre 120-180 mg/día.

Sospechando el papel determinante de las dosis altas, Ashford MD, Irina Donev MD, Ram P. Tiwari MD, T.J. Garret ( *Reversible ocular toxicity related to Tamoxifen therapy; Cancer* 61: 33-35, 1988 ), mantienen que si bien la toxicidad a dosis altas es frecuente, no lo es tanto a dosis bajas, aunque presenta el caso de una mujer de 42 años que a las tres semanas del inicio de tratamiento con dosis bajas (10 mg/día), presentó hemorragias retinianas, alteraciones en disco óptico y pérdida de agudeza visual que remitieron a la supresión del tratamiento. Las alteraciones del disco óptico propiamente dichas consistían en edema, exudados duros peripapilares y dilatación de vasos , todo lo cual se confirmó con AGF. El estudio de CV fue normal.

Los autores establecen la duda de si el motivo de los cambios era debido a una metastasis cerebral o a un pseudotumor cerebral, aunque se muestran más proclives a pensar que se deben al tamoxifeno, pues la paciente además de éste sólo tomó codeína, que no produce esos efectos.

El primer estudio prospectivo investigando la incidencia y curso de la toxicidad ocular por bajas dosis de tamoxifeno fue publicado en 1992 por Paulidis y cols. ( *Clear evidence that long-term, low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity: a prospective study of 63 patients. Cancer*, vol. 69, iss. 12, pg. 2961-2964, 1992), en el se evaluaron 63 pacientes durante un período de 5 años. 34 de las pacientes fueron tratadas con tamoxifeno y terapia hormonal coadyuvante después de la mastectomía; la dosis fue de 20 mg/día con una duración media de 25 meses. Los pacientes fueron valorados cada 6

meses, comprobándose que 4 de los 63 pacientes, ( 6,3% de los casos ), tuvieron:

- Disminución de agudeza visual.
- EMQ bilateral
- Opacidades retinianas birefringentes.

Las dosis acumuladas fueron de 60 grs, 16,2 grs, 18,6 grs y 21 grs en 10, 27 31 y 35 meses respectivamente, desapareciendo las lesiones al suspender el tratamiento, excepto las opacidades retinianas refringentes.

El estudio más amplio publicado y que hemos seguido como referencia es el realizado por Jeffreys S. Heier et als ( Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am. Journal*, vol. 117, iss. 6, pg. 772-775 ;1994 ), en él se estudiaron 135 pacientes entre octubre de 1992 y marzo de 1993 tratados con tamoxifeno, revisando AV, test de visión central macular con rejilla de Amsler, test de visión de colores, tonometría, estudio con lámpara de hendidura y fondo de ojo.

La media de edad fue de 65 años, con un tiempo de tratamiento medio de 28,3 meses y una dosis media acumulada de 17,2 gr en dosis media de 10 mg/día. Se detectaron dos pacientes con cristales refringentes intraretinianos; ambos pacientes tenían una AV 20/20 en ambos ojos, no existiendo opacidades corneales o EMQ. La dosis total para estos pacientes fue de 10,9 y 21,9 grs respectivamente. Como ocurrió en el trabajo de Paulidis, no se encontraron cambios en la retinopatía 9 meses después de la suspensión del tratamiento.

De los trabajos citados podríamos establecer que la dosis que puede originar la retinopatía oscila en un amplio rango, entre 6,0 y 81 grs, siendo el rango para provocar neuritis óptica 1 gr menor, según pudo posteriormente constatar Pugesgaard T, Von Eiben FE, ( *Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment. Cancer*, vol. 58, iss. 2, pg. 383-386; 1986), presentando el caso de una mujer con cancer de mama en estadio 1 (T1a-No-Mo), que recibió una dosis acumulada total de 6 grs, presentando una disminución de AV, edema de papila y atrofia retiniana, estando el resto de la exploración dentro de límites normales. Se asociaron corticoides como tratamiento coadyuvante , suspendiéndose el tamoxifeno con lo que disminuyó la

neuritis óptica, creyendo que el control del cuadro debe seguirse por la discordancia entre la concentración en suero y el fluido cerebroespinal, dónde puede haber más, debido a que es lipofílico, pudiendo atravesar la barrera hematocerebral y hemoretiniana.

## MATERIAL Y METODOS

Evalúamos 51 pacientes en tratamiento con tamoxifeno tras mastectomía por cáncer de mama, con una media de edad de 54 años, tratados durante un número de meses que oscilaban entre 17 y 100 meses con un tiempo medio de 35,2 meses. La dosis media recibida fue de 22 mg/día de tamoxifeno. Los parámetros evaluados fueron AV (con corrección), estudio con lámpara de hendidura, tonometría, CV, test de colores, estudio de fondo de ojo y AGF en los casos con lesiones sugerentes de retinopatía por tamoxifen. Se eliminaron de la muestra pacientes afectos de metástasis y retinopatía diabética significativa.

En lo que se refiere a los hallazgos de referencia nos encontramos con:

- 7 casos en los que aparecían cristales refringentes en área macular.

- 4 casos entre los que presentaban maculopatía se asocian con disminución de agudeza visual, sin que hubiese lesiones corneales o alteraciones en la transparencia de medios.

- 2 de los casos con lesiones se asociaba a cataratas, por lo que la AV no es valorable.

- No se encontró ningún caso de EMQ.

- Encontramos 2 casos con depósitos corneales de pigmento.

- Un hallazgo que no está descrito en los trabajos consultados, es la disminución significativa de AV en pacientes sin otros síntomas debidos a tamoxifeno, lo que ocurrió en siete casos.

- No se detectaron alteraciones de CV, ni en los test de colores, así mismo no se detectaron alteraciones significativas en las AGF de las pacientes afectas.

Por lo que se refiere a la dosis utilizada en los pacientes afectos por tamoxifen, ésta fue de 20mg/día en cinco casos y de 40 mg/día

en otros dos, en un tiempo medio de 45,2 meses, y una dosis media acumulada de 32,7 grs.

## DISCUSIÓN

Ante estos datos podemos decir que no hemos encontrado ningún dato que sugiera que la frecuencia de telangiectasias ocasiona disminución de la agudeza visual, como mantienen Kalina y cols (A.J. Enero 1995, 112-113).

El mecanismo exacto de toxicidad ocular es desconocido; podemos decir que tiene una estructura similar a otras drogas de conocida toxicidad ocular como la imipramina, amiodarona y cloroquina. Estas drogas al poseer uniones polares y apolares con lípidos que no son metabolizados, se acumulan en los complejos intracelulares de los lisosomas.

Creemos que sería preciso hacer un estudio preliminar antes del tratamiento con tamoxifeno, para de esa manera asegurar que los cambios oculares son el resultado de la terapia con tamoxifeno y así mismo serían convenientes estudios seriados para determinar si hay que interrumpir la medicación, sobre todo en pacientes con riesgo de sufrir otra retinopatía.

A modo de conclusión, podríamos decir, que la toxicidad en dosis menores de 10 grs es baja. Cuando las lesiones consisten sólo en la presencia de cristales en la retina, no se recomienda suspender el tratamiento, pero si realizar controles cada tres meses, pues la disminución de AV es reversible si aparece, teniendo que avisar al oncólogo para dismi-

nuir dosis o suspender el tratamiento.

Se han abierto nuevas perspectivas con el Toremifeno, que también es un antiestrógeno derivado no esteroideo del trifeniletieno y también es un antagonista competitivo de los receptores estrogénicos. En dosis de 40 mg/kg/día, equivale a 1 mg/kg/día de tamoxifeno, siendo la dosis tumorestática de 60 mg/día, por lo que es más potente y menos tóxico, sobre todo menos hepatotóxico, tal y como ha sido descrito por Withe y cols (Carcinogenesis 13: 2197-2203; 1992). Ambos fármacos se fijan a las proteínas (más de 99%), lo que influye de forma decisiva en la distribución del fármaco y en la vía y velocidad de eliminación, (90% hígado y 10% renal), con un tiempo de acción de 5 días y un tiempo de eliminación de más de 30 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ashford MD, Irina MD, Ram p, Tiwari MD, TJ. Garret. Reversible ocular toxicity related to Tamoxifen therapy; Cancer 1988; 61: 33-35.
2. Harris Jr, Lippman ME, Veronesi et als.; Breast Cancer. New Engalnd Journal of Medicine 1992; 327: 319-328.
3. Jeffreys S, Heier et al. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. Am Journal 1994; vol. 117, iss. 6, pg. 772-775.
4. Paulidis et Als. Clear evidence that long-term low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity : a prospective study of 63 patients. Cancer 1992; vol. 69, iss. 12, pg. 2961- 2964.
5. Pugesgaard T, Von Eiben FE. Bilateral optics neuritis evolved during tamoxifen treatment. Cancer 1986; vol. 58, iss. 2, pag. 383-386.
6. White y Cols. Carcinogenesis 1992; 13: 2197-2203.