

11234

30



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

EFFECTOS COLATERALES EN EL GLOBO OCULAR
DEL TAMOXIFENO EN PAÇIENTES DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

286524

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN: OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA: THAMAR GOMEZ VILLEGAS

ASESOR: DR. ANDRES GALVAN DE LA LUZ



MEXICO, D.F.

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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: José Luis Matamoros Tapia.  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica.  
Hospital General "Gaudencio González Garza".  
Centro Médico Nacional "La Raza".

---

Dra: Laura Elena Campos Campos  
Titular del Curso Universitario en Oftalmología.  
Hospital General "Gaudencio González Garza".  
Centro Médico Nacional "La Raza".

---

Dr: Andrés Galván de la Luz.  
Asesor de Tesis.  
Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología del  
Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Matrícula IMSS:749605.

---

Dra: Tamar Gómez Villegas.  
Médico Residente de 3er. Año del Servicio de Oftalmología  
Hospital General "Gaudencio González Garza".  
Centro Médico "La Raza".  
Matrícula IMSS 10984542.

---

EFFECTOS COLATERALES EN EL GLOBO OCULAR DEL  
TAMOXIFENO EN PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL  
DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI DEL IMSS.

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

DR: ANDRÉS GALVÁN DE LA LUZ.

Médico de Base Adscrito al Departamento de Oftalmología del Hospital de  
Oncología del CMN Siglo XXI.

Matrícula: 749605.

INVESTIGADOR ASOCIADO.

DRA: THAMAR GÓMEZ VILLEGAS

Médico Residente de 3er. Año de Oftalmología de HGCM La Raza.

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

*Dedico el presente trabajo a todas aquellas personas  
Que han contribuido a mi formación profesional y  
Personal, durante toda mi vida; especialmente a mis  
Padres y a mis hermanos cuyo apoyo incondicional  
Me ha permitido alcanzar todas mis metas.*

*G R A C I A S.*

# INDICE

<i>I. INDICE</i>	1
<i>II. RESUMEN</i>	2
<i>III. INTRODUCCIÓN</i>	3
<i>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</i>	7
<i>V. RESULTADOS</i>	9
<i>VI. DISCUSIÓN</i>	21
<i>VII. CONCLUSIONES</i>	23
<i>VIII. BIBLIOGRAFÍA</i>	24
<i>IX. ANEXO I</i>	27

## RESUMEN.

El tamoxifeno es un medicamento antiestrogénico utilizado como tratamiento coadyuvante en diferentes tipos de cáncer, especialmente en el Carcinoma de la mama. El tamoxifeno tiene efectos colaterales en la córnea, en la retina y en el nervio óptico ya descritos en la literatura. Nuestro objetivo fue estimar la prevalencia y describir las alteraciones oculares inducidas por el tamoxifeno, mediante un estudio transversal, observacional y descriptivo. Se estudiaron 78 pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que tomaban tamoxifeno al momento del estudio, no importando la dosis ni el tiempo de uso, realizándoseles exploración oftalmológica completa y a las pacientes en que se detectaron alteraciones retinianas se tomaron Fluorangiografía retiniana, fotografías del fondo de ojo y campos visuales. Se encontró que la dosis acumulada promedio de tamoxifeno fue de 12.23 gr, mientras que el 5% presentó cambios retinianos, sin repercusión importante de la agudeza visual, encontrándose una paciente con disminución de la agudeza visual por edema macular en un ojo. Por lo anterior se sugiere el examen oftalmológico periódico, independientemente de la dosis administrada, en todas las pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno.

# INTRODUCCIÓN.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

El tamoxifeno es un antagonista estrogénico descubierto a finales de 1956<sup>1</sup>. Deriva del mismo núcleo estilbeno que el dietilestilbestrol, pero con una conformación trans, que le confiere su carácter antiestrogénico<sup>2</sup>. En el ser humano se activa metabólicamente por hidroxilación del C4 del anillo A, produciendo metabolitos fenólicos que tienen afinidad 100 veces mayor que las correspondientes a las moléculas originales para los receptores citoplasmáticos de estrógenos; deteniendo de ésta manera la multiplicación celular en la fase G1<sup>3</sup>.

Fue aprobado para su uso en humanos en el año de 1967, para el tratamiento coadyuvante del Carcinoma de la Mama en las mujeres postmenopausicas<sup>4</sup>. Con el paso del tiempo su uso se ha extendido a otros casos, incluyendo: Cáncer de mama con ganglios positivos, Cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos en mujeres postmenopáusicas, casos avanzados de Carcinoma de mama, tratamiento del Carcinoma de mama en mujeres pre y postmenopáusicas con ganglios negativos, así como el tratamiento del Ca de mama avanzado en hombres<sup>5,6,7</sup>. Posteriormente se detectó que el tamoxifeno es efectivo contra otros tumores que expresan receptores estrogénicos, tales como el Carcinoma de Ovario, Adenocarcinoma de Páncreas y Melanoma<sup>8,9,10</sup>.

Dado que la toxicidad reportada asociada con el uso del tamoxifeno es rara y a que el medicamento es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, siendo necesaria la suspensión del mismo sólo en el 3% de los casos,<sup>11</sup> las indicaciones para su uso se han extendido cada vez más. En últimas fechas se ha sugerido el uso preventivo del tamoxifeno en mujeres jóvenes sanas, pero con fuerte historia familiar de Carcinoma de mama<sup>12,13</sup>. Por otro lado el tamoxifeno reduce el riesgo de Enfermedad Coronaria y osteoporosis, manteniendo la densidad ósea, por lo anterior se ha usado como tratamiento alternativo y en la prevención de la Osteoporosis<sup>14</sup>. Con lo anterior más mujeres podrían estar expuestas a los efectos adversos a largo plazo del tamoxifeno.



Recientemente el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group) reportó resultados de estudios con más de 300 000 pacientes en estadios tempranos de Cáncer de Mama con sobrevivencia significativamente mayor en pacientes tratadas con tamoxifeno, respecto a pacientes control<sup>15</sup>. Actualmente el tamoxifeno es la droga anticáncer de uso más común<sup>16</sup>, se calcula que en el mundo existe un millón de pacientes en tratamiento con tamoxifeno<sup>17</sup>.

La duración óptima del tratamiento con tamoxifeno es variable, pero se ha sugerido que entre más prolongada sea mayor será la sobrevivencia<sup>18</sup>, así por ejemplo, un estudio sugiere que 5 años de tratamiento son mejores que 2<sup>19</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso del tamoxifeno son: efectos vasomotores similares a los del climaterio femenino (bochornos, etc), náuseas y vómito que aparecen hasta en el 25% de los pacientes tratados con tamoxifeno y rara vez son tan graves como para suspender el medicamento<sup>20</sup>. Con mucho menor frecuencia se presentan irregularidades menstruales, flujo vaginal, prurito vulvar y dermatitis<sup>21</sup>. En los casos de metástasis óseas puede haber dolor local, eritema y dermatofimosis local, lo cual se considera como un signo de respuesta clínica favorable<sup>22</sup>. Otros efectos poco frecuentes son la hipercalcemia, edema, retención de orina, leucopenia, trombocitopenia leve, cefalea<sup>23</sup>, neuropatías, hipoacusia, marcha oscilante, tremor<sup>24</sup>, etc.

Los efectos oculares del tamoxifeno fueron reportados por primera vez en 1978, por Kaiser-Kupfer y Lippman quienes describieron opacidades banqueras muy refractivas en la retina y opacidades subepiteliales en la córnea de pacientes que recibieron altas dosis (320mg al día) del medicamento<sup>24</sup>. En estudios subsecuentes a éste se han descrito cataratas<sup>26</sup>, desarrolladas en los primeros 5 años de exposición al medicamento y a nivel subcapsular posterior<sup>27</sup>, lo anterior dado que el tamoxifeno bloquea la regulación del volumen de los canales de cloro, reduciendo la transparencia del cristalino. Se han reportado también casos de papiledema sin relación con afección cerebral<sup>28</sup> e incluso casos de Neuritis óptica<sup>29</sup>. Las alteraciones retinianas por el uso del tamoxifeno consisten en: depósitos de cristales blancoamarillentos, altamente refringentes en el área paramacular.

Aunque el primer estudio reveló cambios oculares con dosis altas del medicamento, Pavlidis describió toxicidad similar en pacientes que tomaban dosis bajas de tamoxifeno (20 mg al día)<sup>30</sup>, sin embargo Beck no encontró

evidencia de toxicidad ocular en pacientes tratados con tamoxifeno a dosis convencionales<sup>31</sup>.

De 1978 a la fecha se han hecho pocos estudios de incidencia y prevalencia de los efectos oculares del tamoxifeno y la mayor parte de reportes que existen al respecto son reportes de casos<sup>32,33</sup>.

La incidencia de cambios retinianos que se ha encontrado es de 0 a 6.3%<sup>30,31,34</sup>, cuando las dosis acumuladas del medicamento fueron mayores de 23.7 gr<sup>30,32,33</sup>, y en la mayor parte de los casos los cambios revirtieron al suspender la droga<sup>28,32,33,34</sup>. Sin embargo algunos cristales refractivos retinianos permanecieron después de 5 años de seguimiento<sup>36,35</sup> y en éstos casos no hubo 100% de recuperación visual. Sin embargo, hay estudios que no encontraron casos de afección ocular por tamoxifeno<sup>31</sup>, por lo tanto dudan de la existencia de la misma.

Kaiser-Kupfer investigaron histopatológicamente las lesiones retinianas de las pacientes afectadas, usando análisis con microscopía de luz y electrónica y descubrieron a través de la microscopía de luz dos tipos de lesiones, una macular de 3 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro y una paramacular de 30 a 35  $\mu\text{m}$  de diámetro confinada a la capa de fibras nerviosas y la plexiforme interna mientras que en la microscopía electrónica se encontraron lesiones pequeñas localizadas intracelularmente, ocurriendo en y alrededor de los axones, representando productos de degeneración axonal<sup>37</sup>.

Dado que la composición química del tamoxifeno es similar a la de otros agentes tóxicos oculares con propiedades catiónicas anfólicas tales como la cloroquina, amiodarona y fenotiazinas (clorpromacina), puede esperarse que se acumule como un complejo droga-lípido en los lisosomas de las células de la córnea, cristalino y la retina (muy probablemente a nivel del epitelio pigmentario de la retina). Ésta similitud química también permite especular que su toxicidad puede estar relacionada con la dosis del medicamento más que con la idiosincrasia<sup>3,39,38</sup>.

El objetivo del presente estudio fue identificar a los pacientes con cambios oculares debidos al tamoxifeno para establecer tratamiento a los mismos, y de ésta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes, haciendo del conocimiento de otros especialistas involucrados en la atención de los pacientes los resultados del presente estudio para que el examen

oftalmológico periódico sea rutinario en las pacientes sometidas a tratamiento con tamoxifeno.

Ni en México ni en latinoamérica existen reportes sobre toxicidad ocular debida al tamoxifeno, por lo que el presente estudio se hizo con el fin de identificar si existen las alteraciones oculares descritas en la literatura en nuestra población; además de describir los cambios oftalmológicos en pacientes tratadas con éste medicamento, el presente estudio también pretendió determinar si dichos cambios en nuestra población son consecuencia de la dosis o de la susceptibilidad individual al medicamento.

Por otra parte, los reportes de toxicidad ocular debida a tamoxifeno son multicéntricos, debido a la escasez de pacientes en un solo centro; pero el presente se realizó en un Hospital de Oncología, que es una Institución dedicada exclusivamente a la atención de pacientes Oncológicos. Consideramos trascendente un estudio que investiga los efectos oculares del medicamento más utilizado en el mundo en el tratamiento del Cáncer.

Nuestro objetivo general fue determinar la incidencia - prevalencia de los cambios oculares asociados al uso del tamoxifeno en pacientes bajo tratamiento con dicho medicamento en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional sigloXXI, mientras que nuestros objetivos específicos fueron:

- 1.- Determinar la dosis total de tamoxifeno a la cual aparecen cambios oculares secundarios a su uso.
- 2.- Relacionar los cambios visuales con la repercusión funcional de los mismos.

A través de las siguientes hipótesis.

## **HIPÓTESIS GENERAL.**

A mayores dosis acumulativas de tamoxifeno mayor será la incidencia de afección ocular.

## **HIPÓTESIS NULA.**

La toxicidad ocular debida al tamoxifeno de presentarse es independiente de la dosis del medicamento.

## **HIPÓTESIS ALTERNA.**

La toxicidad ocular debida al tamoxifeno se presentará más frecuentemente entre mayor sea la dosis administrada del medicamento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal y descriptivo en pacientes tratadas con tamoxifeno que aceptaran el estudio y fueran canalizadas al Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para su exploración, durante los meses de Junio a Septiembre del 2000.

Se incluyeron a todas las pacientes tratadas con tamoxifeno al momento del estudio en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI, que aceptaran participar en el mismo, explicándoles la importancia de la detección oportuna de las alteraciones oculares, para su tratamiento oportuno.

Se excluyeron del estudio las pacientes con metástasis cerebrales, tratamiento, al momento del estudio, con otros quimioterápicos que causaran alteraciones oculares similares al tamoxifeno, tales como el platino, nitrosureas, procarbazona, vincristina y vinblastina, así como radioterapia reciente, enfermedades sistémicas que repercutieran importantemente en la función visual tales como la Diabetes Mellitus de más de 15 años de evolución, Hipertensión Arterial severa, uso de medicamentos como las fenotiazinas y cloroquina al momento del estudio o con alteraciones oculares previas que pudieran disminuir la función visual tales como la ambliopía, estrabismo, error de refracción importante, glaucoma, cataratas, Degeneración Macular Relacionada a la Edad o cirugía ocular previa.

Se realizó historia clínica haciendo énfasis en el Diagnóstico Oncológico, el tiempo del mismo y el tratamiento con tamoxifeno recibido, la dosis recibida y el tiempo transcurrido desde el inicio de la medicación, realizando posteriormente el cálculo de la dosis total acumulada del medicamento (multiplicando el número de días, por la dosis diaria).

La exploración oftalmológica constó de: Agudeza visual, medida con cartilla de Snellen, Cartilla de Amsler, Cartas de Ishihara, tonometría con

## **HIPÓTESIS ALTERNA.**

La toxicidad ocular debida al tamoxifeno se presentará más frecuentemente entre mayor sea la dosis administrada del medicamento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal y descriptivo en pacientes tratadas con tamoxifeno que aceptaran el estudio y fueran canalizadas al Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para su exploración, durante los meses de Junio a Septiembre del 2000.

Se incluyeron a todas las pacientes tratadas con tamoxifeno al momento del estudio en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI, que aceptaran participar en el mismo, explicándoles la importancia de la detección oportuna de las alteraciones oculares, para su tratamiento oportuno.

Se excluyeron del estudio las pacientes con metástasis cerebrales, tratamiento, al momento del estudio, con otros quimioterápicos que causaran alteraciones oculares similares al tamoxifeno, tales como el platino, nitrosureas, procarbazona, vincristina y vinblastina, así como radioterapia reciente, enfermedades sistémicas que repercutieran importantemente en la función visual tales como la Diabetes Mellitus de más de 15 años de evolución, Hipertensión Arterial severa, uso de medicamentos como las fenotiazinas y cloroquina al momento del estudio o con alteraciones oculares previas que pudieran disminuir la función visual tales como la ambliopía, estrabismo, error de refracción importante, glaucoma, cataratas, Degeneración Macular Relacionada a la Edad o cirugía ocular previa.

Se realizó historia clínica haciendo énfasis en el Diagnóstico Oncológico, el tiempo del mismo y el tratamiento con tamoxifeno recibido, la dosis recibida y el tiempo transcurrido desde el inicio de la medicación, realizando posteriormente el cálculo de la dosis total acumulada del medicamento (multiplicando el número de días, por la dosis diaria).

La exploración oftalmológica constó de: Agudeza visual, medida con cartilla de Snellen, Cartilla de Amsler, Cartas de Ishihara, tonometría con

tonómetro de Schiötz, biomicroscopía del segmento anterior y oftalmoscopia directa e indirecta realizadas bajo midriasis farmacológica. En las pacientes que se detectaron alteraciones retinianas inducidas por el tamoxifeno se realizaron fotografías de fondo de ojo y fluorangiografía de la retina con campos visuales.

Se tomaron los datos de los pacientes en la forma de registro mostrada en el anexo 1. Los datos obtenidos se analizaron mostrándolos en cuadros y gráficas para su mayor comprensión.

Se consideraron efectos colaterales inducidos por el medicamento la aparición de cristales intrarretinianos paramaculares y edema macular.

## **IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES:**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE.**

La dosis total del tamoxifeno.

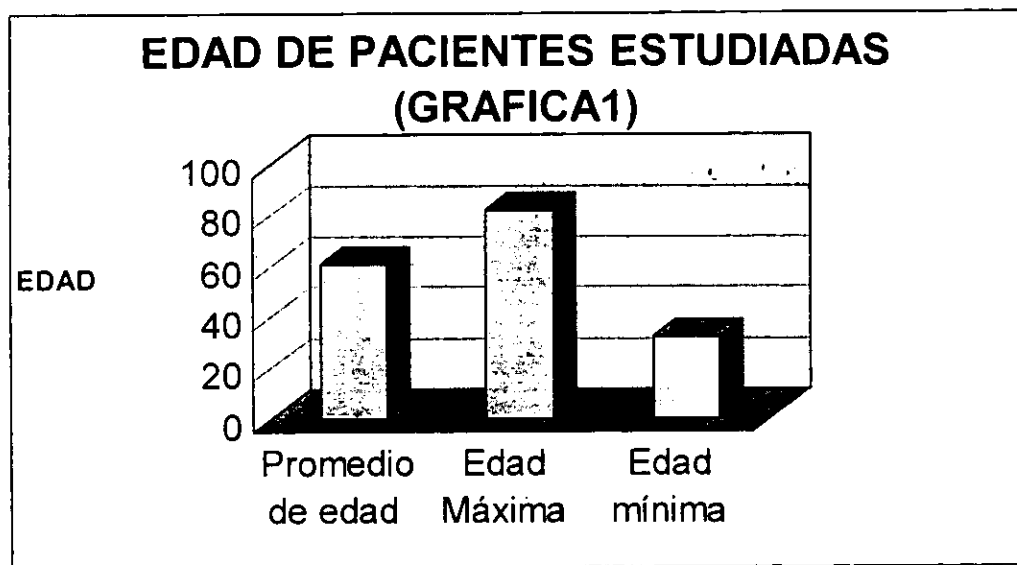
### **VARIABLE DEPENDIENTE.**

Alteraciones oculares tales como: Opacidades corneales subepiteliales de predominio en sector inferior, opacidades subcapsulaes posteriores en el cristalino, depósitos cristalinos altamente refringentes, localizados en la zona paramacular, edema macular quístico, papiledema.

## RESULTADOS.

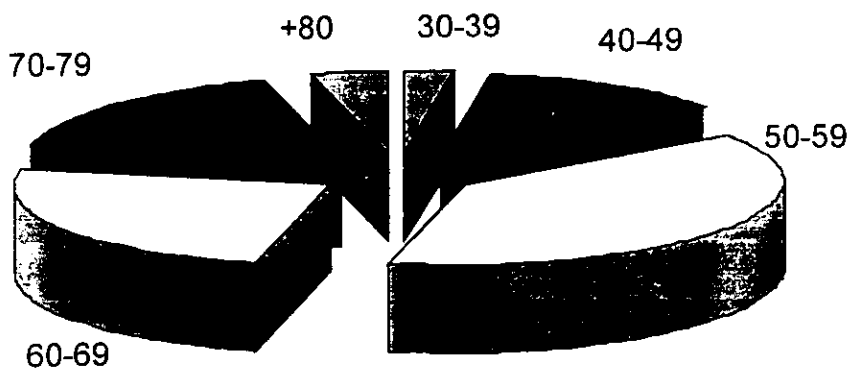
Se revisaron 90 pacientes, de las cuales sólo 78 cumplieron con los criterios de inclusión. Todas las pacientes fueron del sexo femenino, sus edades oscilaron entre 32 y 82 años, siendo el grupo de edad más frecuentemente encontrado el de 50 a 59 años. (Gráfica 1 y 2)

Promedio de edad	61.08	
Edad Máxima	82	
Edad mínima	32	
Sexo femenino	78 pacientes	100 %



Edad	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80
Casos	2	10	30	19	14	3

**EDAD DE LAS PACIENTES  
(GRAFICA 2)**

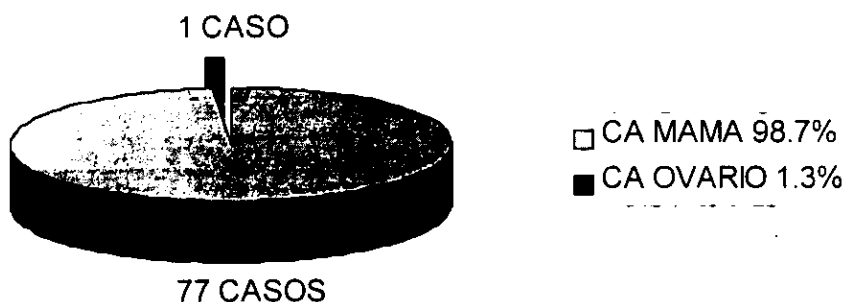




El diagnóstico Oncológico más frecuentemente encontrado fue el de Carcinoma de Mama, en 77 casos, que representan en 98.7% y de Carcinoma de ovario en 1 paciente, que represente el 1.3% de los casos. (Gráfica 3)

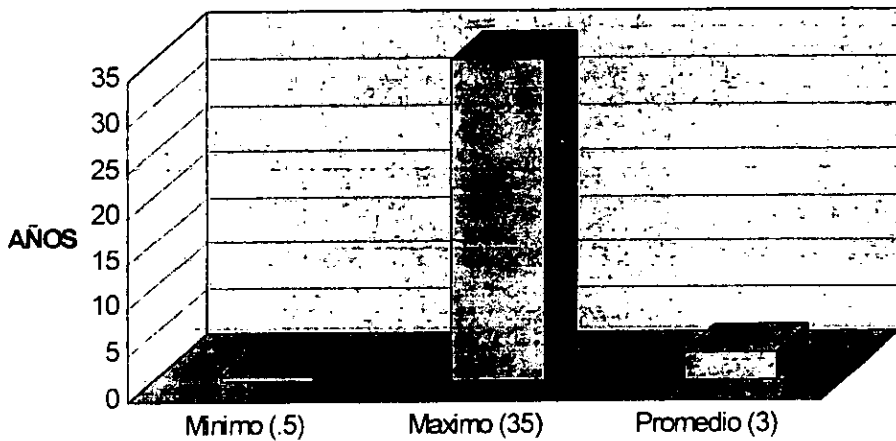
---

### DIAGNOSTICO ONCOLOGICO (GRAFICA 3)



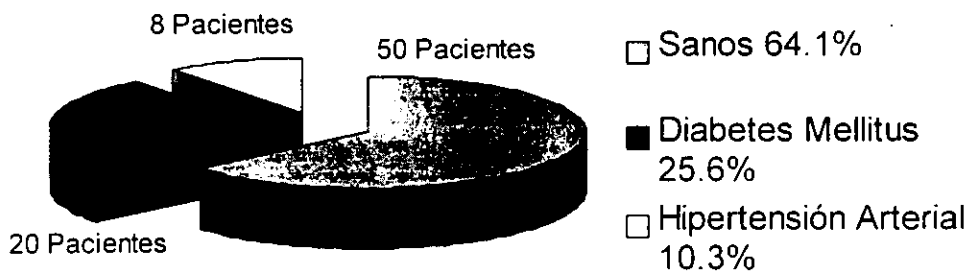
El tiempo promedio del establecimiento del Diagnóstico Oncológico fue de 144 meses. (Gráfica 4)

### TIEMPO DE DIAGNOSTICO ONCOLOGICO (GRAFICO 4)



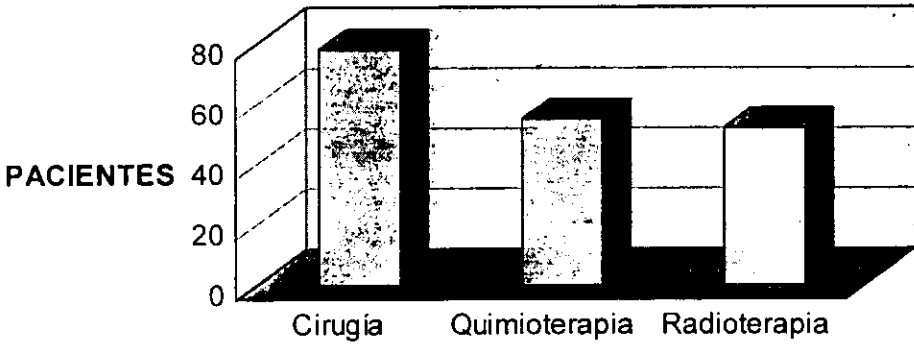
Las Enfermedades Sistémicas más frecuentemente encontradas fueron la Diabetes Mellitus en 20 pacientes y la Hipertensión Arterial Sistémica en 18 pacientes. (Gráfica 5)

### ENFERMEDADES SISTEMICAS CONCOMITANTES (GRAFICA 5)



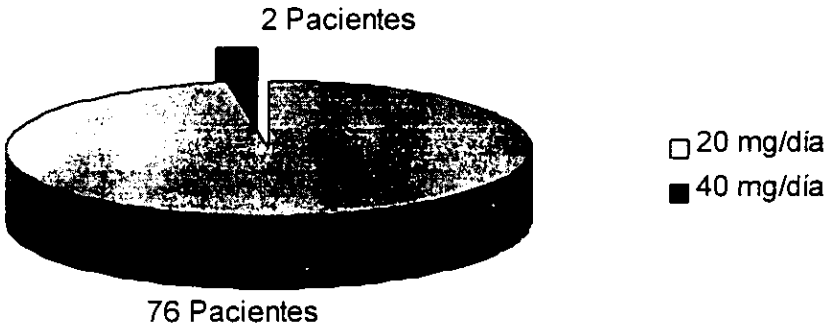
El número de pacientes que recibieron quimioterapia previa al estudio fue de 55, mientras que 52 pacientes recibieron radioterapia previamente. (Gráfica 6)

### TRATAMIENTO ONCOLOGICO PREVIO AL ESTUDIO (GRAFICA 6)



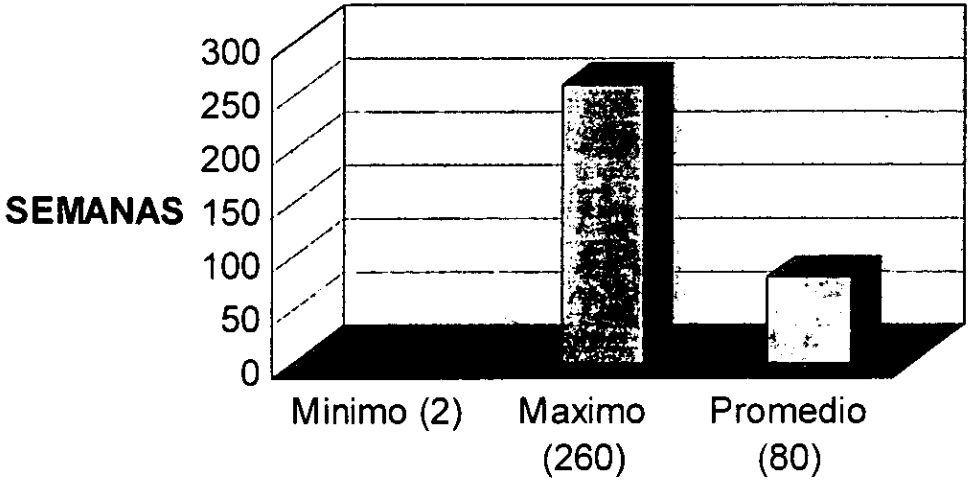
La dosis diaria más utilizada de Tamoxifeno fue de 20 mg al día.  
(Gráfica 7)

### DOSIS DIARIA DE TAMOXIFEN (GRAFICA 7)

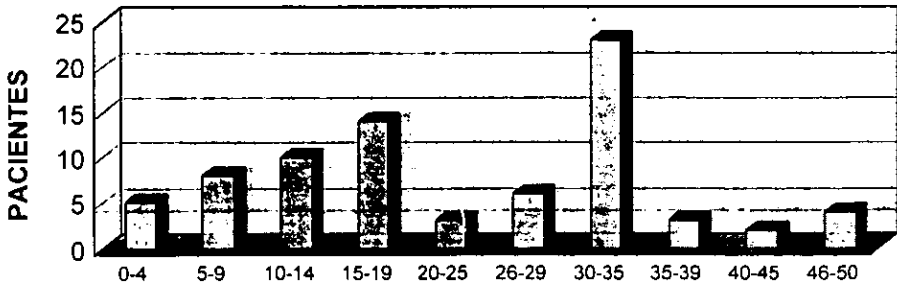


El tiempo de uso del tamoxifeno varió de 2 semanas a 5 años, teniendo un promedio de 1 año 10 meses de uso. (Gráfica 8 y 9)

### TIEMPO DE USO DEL TAMOXIFENO (GRAFICA 8)

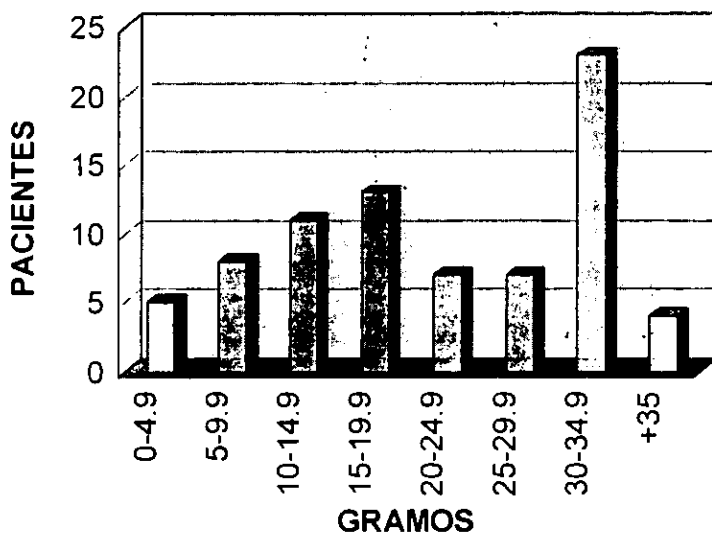


### TIEMPO DE TRATAMIENTO CON TAMOXIFEN EN MESES (GRAFICA 9)



La dosis total acumulada de tamoxifeno tuvo un rango de 300 mg a 36.5 gramos. Con una dosis promedio acumulada de 12.23 gr. (Gráfica 10)

### DOSIS ACUMULADA EN GRAMOS DE TAMOXIFEN (GRAFICA 10)



Las alteraciones oftalmológicas encontradas más frecuentemente fueron las opacidades en el cristalino, tanto aumento de la esclerosis nuclear como opacidades subcapsulares posteriores, pero también se encontró un caso de opacidades corneales subepiteliales y depósitos cristalinos intrarretinianos paramaculares, habiendo un caso de Edema Macular. (Tabla 1.)

#### Alteraciones Oculares encontradas

	No. de pacientes	%
Opacidades corneales	1	1.2
Cristalino		
Pseudoafaquia	3	3.8
Aumento de esclerosis nuclear	40	51.2
Opacidades corticales	10	12.8
Opacidades subcapsulares posteriores	15	19.2
Retina		
Cristales introrretinianos unilaterales	2	2.5
Cristales Intrarretineamos bilaterales	2	2.56
Edema macular	1	1.2
Dispersión del pigmento	28	35.8

(TABLA 1)



## ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Al analizar los casos de efectos colaterales retinianos por el tamoxifeno encontramos 4 pacientes con cambios retinianos, lo que representa el 5%, de los cuales sólo una paciente tenía afección moderada de la Agudeza visual en el ojo derecho que era el mayormente afectado. La dosis acumulada de tamoxifeno en las pacientes con alteraciones retinianas fue de 1.2 a 43.8 gramos, tendiendo a estar mayormente afectadas las pacientes con mayor dosis acumulada.

La paciente que presentó depósitos corneales tampoco tuvo repercusión en la agudeza visual. En nuestro estudio también hubo alta prevalencia de Opacidades del cristalino, encontrándose en 84.2% de los casos, que sin embargo tampoco afectaron seriamente la agudeza visual. (Tabla 2)

### PACIENTES CON AFECCIÓN RETINIANA POR TAMOXIFENO

No	Edad	Dosis/ Día	Tiempo de tratamiento	Dosis acumulada	Dx tratamiento	OD	OI
1	32	40 <sub>mg</sub> /día	3 años	43.89 <sub>g</sub>	4 años	20/20	20/20
2	51	20 <sub>mg</sub> /día	3 años	21.9 <sub>g</sub>	4 años	20/40	20/40
3	51	10 <sub>mg</sub> /día	5 años	36.5 <sub>g</sub>	24 años	20/30	20/40
4	75	20 <sub>mg</sub> /día	2 meses	1.2 <sub>g</sub>	12 años	20/80	20/30

(TABLA 2)

	Cambios retina	OD	OI
1	Cristales paramaculares	+++	+++
2	Cristales paramaculares	++	++
3	Cristales paramaculares	+++	++
4	Cristales paramaculares y edema macular	+++	++

(TABLA 2)

Los campos visuales fueron normales en 3 de los casos de pacientes con alteraciones retinianas y en otro caso mostró disminución de la sensibilidad generalizada. Las fotografías de fondo de ojo demostraron los depósitos amarillentos altamente refringentes paramaculares en los 4 casos. La fluorangiografía retiniana mostró edema macular en 1 caso, con disminución de la zona avascular de la retina en el ojo más afectado de un paciente con afección asimétrica.

## DISCUSIÓN.

Estudios previos han descrito toxicidad ocular por el uso del tamoxifeno. En nuestro estudio encontramos 4 casos de afección de la retina, todos con la presencia de cristales altamente refringentes paramaculares y uno de ellos además con edema macular, lo cual equivale a una incidencia de alteraciones retinianas de 5% de los casos, lo que es equiparable con los reportes de estudios previos<sup>26, 28,30</sup>.

Tres de los 4 casos con afección retiniana tenían dosis acumuladas de tamoxifeno mayores de 23.7 gramos, lo que equivale a 3 años de tratamiento con una dosis diaria de 20 mg; dosis a la cual pueden aparecer más frecuentemente cambios retinianos<sup>29,30,31</sup>. Sin embargo, el cuarto caso tenía dosis acumuladas de apenas 1.2 gramos y mostraba depósitos cristalinos similares a los casos con dosis acumuladas mayores, y además presentaba edema macular clínico y fluorangiográfico, con repercusión en la agudeza visual del ojo mayormente afectado (20/80). Lo anterior puede parcialmente explicarse por la edad de la paciente (75 años), pero también pone de manifiesto que las alteraciones retinianas secundarias al uso del tamoxifeno dependen de la susceptibilidad individual de cada paciente y no necesariamente de las dosis acumuladas del medicamento.

Tres de las pacientes con alteraciones retinianas no tenían afección de la agudeza visual importante, lo que confirma lo descrito en estudios previos<sup>29,32,33</sup>, desconociéndose aún el significado clínico de éstos hallazgos.

Las alteraciones corneales reportadas pueden ser un hallazgo coincidental en los pacientes dada la alta incidencia de distrofia en huella dactilar observada en la población general<sup>31</sup>, por lo anterior se deberán realizar evaluaciones seriadas del mismo paciente, con el fin de identificar cambios en la córnea, a partir del uso del tamoxifeno. Se reporta que tanto los depósitos corneales y los intrarretinianos desaparecen al suspender el tamoxifeno<sup>29,32,33</sup>, sin dejar secuelas sobre la agudeza visual, sin embargo para confirmar lo mencionado por éstos autores es necesario realizar estudios de seguimiento.

Las opacidades cristalinianas, por su parte, son indistinguibles de las ocasionadas por otras causas (secundaria al uso de esteroides, metabólica, senil), pero se sabe que el tamoxifeno incrementa el riesgo de desarrollar

cataratas <sup>30</sup>. En el presente estudio encontramos alta incidencia de Opacidades del cristalino, que tienen explicación fisiopatológica dado que el tamoxifeno bloquea los canales de cloro y secundariamente puede ocasionar opacidades del cristalino. Sin embargo, las opacidades del cristalino, encontradas en las pacientes de éste estudio, no deben considerarse solamente secundarias al uso de Tamoxifeno, ya que concomitantemente pueden existir otros factores precipitantes para su formación, lo cual no se pudo determinar en éste estudio dado que sólo se realizó la exploración oftalmológica en una ocasión, y las pacientes ya usaban tamoxifeno . Por lo anterior son necesarios estudios de seguimiento, con exploración oftalmológica completa, realizando la primera exploración antes de iniciar el uso de tamoxifeno, con el fin de identificar la aparición de las alteraciones corneales, en cristalino y en retina, descritas en la literatura, y de ésta manera se podrá determinar si dichas alteraciones son o no secundarias al uso de Tamoxifeno.

Aún no existen estudios que hayan determinado las dosis a las cuales son más frecuentes las alteraciones oftalmológicas, se ha encontrado que generalmente las pacientes afectadas tienen más de tres años de uso del medicamento. Cabe destacar que una de nuestras pacientes tomaba dosis diarias de 40 mg, lo cual probablemente se relacione a que entre mayor dosis diaria administrada se encontrarán mayores alteraciones. Por lo anterior es necesario un estudio que incluya un mayor número de pacientes, para que de ahí se desprendan criterios de manejo de las pacientes afectadas por el tamoxifeno, los cuales contribuirán al mejor entendimiento de ésta patología.

Existen múltiples estudios en el mundo que han determinado que el uso de tamoxifeno es muy benéfico, ya que aumenta la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes <sup>(2,3)</sup>, ejemplo de ello es el hallazgo en nuestras pacientes de más de 20 años del diagnóstico Oncológico. Además las indicaciones médicas del tamoxifeno han aumentado, extendiéndose su uso en los últimos años, a pesar de los efectos colaterales relacionados a su administración, descritos, no solamente a nivel ocular, sino también gastrointestinales, neurológicos, genitourinarios, cardiovasculares y dermatológicos.

Dado que los beneficios obtenidos por el uso del tamoxifeno son mayores que los riesgos se utiliza ampliamente; sin embargo, dados los hallazgos de éste estudio y de otros previos se hace necesaria la exploración oftalmológica rutinaria de todas las pacientes durante su uso. Asimismo sugerimos el manejo interdisciplinario entre todos los servicios para de ésta manera contribuir al beneficio del paciente.

## CONCLUSIONES.

Existen alteraciones retinianas en las pacientes tratadas con tamoxifeno, las cuales consisten en depósitos cristalinos altamente refringentes paramaculares, que pueden afectar simétrica o asimétricamente ambos OJOS.

Los depósitos cristalinos intrarretinianos paramaculares son más frecuentes en los pacientes con más de 3 años de tratamiento con tamoxifeno a dosis de 20 mg al día, o dosis acumuladas mayores de 23.7 gramos, aunque también pueden existir cambios oculares en pacientes usuarias de menores dosis.

Dados los hallazgos de estudios previos y el presente todo paciente bajo tratamiento con tamoxifeno deberá ser evaluado oftalmológicamente desde antes de el inicio de su tratamiento y periódicamente hasta que se suspenda, dado que las alteraciones se pueden presentar desde etapas muy tempranas, con dosis acumuladas de 1.2 gramos.

Aunque existan alteraciones oftalmoscópicas paramaculares extensas, en las pacientes que usan tamoxifeno, generalmente no hay repercusión sobre la agudeza visual, la sensibilidad cromática ni los campos visuales en dichos pacientes.

Cuando existe edema macular secundario al uso del tamoxifeno si hay repercusión sobre la agudeza visual.

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Cole MP, ones CTA and Todd. A new antiestrogenic agent in late Breast Cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br. J. Cancer* ; 1971, 25: 270- 75.
- 2) Legha, S.S and Carter, S.K. Antiestrogens in the treatment of Breast Cancer. *Cancer Treat. Rev.* 3, 1976: 205- 216.
- 3) Furr, B. J. A and Jordan V. C. Pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther*; 1984, 25: 126- 206.
- 4) Viladiu, P, Bosch FX, Benito E, et. al. Antiestrogen tamoxifen in the treatment of advanced Breast Cancer: A series of 31 patients. *Cancer Treat Rep*, 1979, 61: 899- 900.
- 5) Mouridsen H, Palshof t, Patterson J, et al. Tamoxifen in advanced Breast Cancer. *Cancer Treat Rev*, 1978, 5: 131 – 141.
- 6) Pierce P. E, wood RAB, Mackie CR. Tamoxifen as initial sole treatmentof localisd Breast Cancer in elderly womwn: A pilot study. *Br Med J*, 1982, 284: 869- 879.
- 7) Nolvadex Adjuvant Trial Organization: Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early Breas Cancer. *Lancet*, 1983: 257- 261.
- 8) Schwartz PE, Keating, G, MacLusky N. Tamoxifen teraphy for advanced Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*, 1982, 59: 583- 588.
- 9) Tonnensen, K, Kamp-Jensen, M. Antiestrogen teraphy in Pancreatic Carcinoma. A preliminary report. *Eur J Surg Oncol*, 1986; 12: 69-70.
- 10) Meyskens, FL, Voakes, JB, et al. Tamoxifen in metastasic malignant melanoma. *Cancer treat Rep*, 1980; 64: 171- 173.
- 11) Robinson, Kimmick, et al. Tamoxifen in postmenopausal women a safety perspective. *J Clin Oncol*, 1996, Mar; 14 (3): 1018- 1026.
- 12) Powles TJ, Tillyer CR, Jones AL, et al. Prevention of Breast Cancer with tamoxifen: An update on the Royal Marsden Hospital pilot programe. *Eur J Cancer*, 1990; 26: 680- 684.
- 13) Bush TL. Tamoxifen for the primary prevention of Breast Cancer, a review and critique of the concept and tral, *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1993; 249: 11- 12.
- 14) Scottish Cancer trials Office. Adjuvant tamoxifen in the meanegement of operable Breast Cancer. The Scottish trial. *Lancet*. 1987; 2: 171-175.
- 15) Nolvadex Adjuvant Trial Organization. Improved Survival amongst patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early Breast Cancer. *Lancet* 1983, ii, 450.

- 16) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality of breast Cancer, an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Eng J Medicine*; 1988, 319: 1681- 1690.
- 17) Hollik, J, Adjuvant trials of toremfeners tamoxifen The European experience, *Cancer Detect Prev*, 1997, 21 (6): 522- 531.
- 18) Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 1996, 88: 1543- 1549.
- 19) Ferid, Murad, Kuret, A. Estrógenos y progestágenos. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapeutica*. Ed. Panamericana, 9ª. Edición, México, 1996, 1341-1366.
- 20) Zhang, J. J, Jacob TJC, Valverde MA, et al. Tamoxifen blocks chloride channels. *J Clin Invest* 1994, 94: 1690- 1697.
- 21) R. Jakesz, H. Hausmaninger, K. Haider, E. Kubista, H. Samonigg, et.al, Randomized Trial of Low-Dose Chemotherapy Added to Tamoxifen in Patients With Receptor-Positive and Lymph Node-Positive Breast Cancer *J Clin Oncol* 1999 17: 1701.
- 22) V. Craig Jordan, Tamoxifen: Too Much of a Good Thing?, *J Clin Oncol* 1999 17: 2629.
- 23) Recht Abram, Robert Gray, Nancy E. Davidson, et.al, Torney. Locoregional Failure 10 Years After Mastectomy and Adjuvant Chemotherapy With or Without Tamoxifen Without Irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology, Group *J Clin Oncol* 1999 17: 1689.
- 24) Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen Retinopathy. *Cancer treat Rep*; 1978, 62: 315- 320.
- 25) Gorin M, Day, R, Constantino, J, et al. Long term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol*; 1998, 125: 493- 501.
- 26) Zhag, JJ. Lens opacification by antiestrogens: tamoxifen vs ICI 282, 780. *Bull Cancer*, 1995, Jul 82 suppl 3: 186s- 206s.
- 27) Ashford, A, Donev I, et al. Reversible ocular toxicity related to tamoxifen therapy. *Cancer* 6: 38-45.
- 28) Pugesgaard, F. Bilateral Optic Neuritis during tamoxifen treatment. *Cancer*, 1988, Jan ,6 (11): 33- 35.
- 29) Pavlidis, N, Petris, C, et al. Clear evidence that long term low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity *Cancer*, 1992, 69: 2961- 2964.
- 30) Beck M, Mills, M. Ocular assesment of patients treated with tamoxifen. *Cancer* 2000; Feb1, 88(3): 584-588.

- 31) Gerner E. Ocular toxicity of tamoxifen. *Ann Ophthalmol*, 1989, 21: 420-423.
- 32) Tang, Shields, et al. Retinal Changes associated with tamoxifen treatment for Breast Cancer. *Eye*, 1997, 11, 295- 297.
- 33) Thersen R., Jansen, R. Screening for tamoxifen ocular toxicity. A prospective study. *Br J Pharmacol*; 1995, aug, 115(8): 1347- 1348.
- 34) Mc Keaun Ca, Schwartz M, Blom J, Maggiano JM. Tamoxifen Retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1981, 65: 177- 179.
- 35) Vinding T, Nilsen NV. Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dose. *Acta Ophthalmol*, 1983, 61: 45- 50.
- 36) Kaiser-upfer M, Kupfer C, Rodrigues M. Tamoxifen retinopathy: A clinicopatologic report. *Ophthalmology*, 1981, 88: 89- 93.
- 37) Hobbs HE Carlan CP. Visual disturbances with antimalarial drugs with particular reference to chloroquine Keratopathy. *AMA. Arch Dermatol*, 1959, 80: 557-563.
- 38) Henkid P, Carr RE. Early chloroquine retinopathy: Clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol*, 1964, 71: 157- 165.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

"EFECTOS COLATERALES OCULARES DEL TAMOXIFENO"  
(ANEXO 1)

Nombre del paciente:	AHF:
Fecha:	
No. De afiliación:	
Edad:	
Sexo:	

APNP:

APP:	Tiempo de evolución	Tx:	Control		
			Bueno	Regular	Malo
Diabetes Mellitus					
Hipertensión Arterial					

Oftalmológicos	Si	No
Estrabismo		
Ambliopía		
Maculopatía Senil		
Miopía >6 DP		
Astigmatismo >6 P		
Glaucoma		
Maculopatía		
Qx ocular		

Padecimiento actual:		
Dx Oncológico:		Tiempo del Dx
Tratamiento actual.	Si	No
Platino:		
Nitrosureas:		
Procarbazina:		
Vincristina:		
Vinblastina:		
Radioterapia	Localización:	Dosis:
Uso de Tamoxifeno:	Dosis	Tiempo de uso
Exploración:		
AV	OD	OI
Amsler:	OD	OI
Ishihara:	OD	OI
Tonometría:	OD	OI
Biomicroscopía:	OD	OI
Oftalmoscopía:	OD	OI

Acepto participar en el estudio llamado "Efectos colaterales a nivel ocular del Tamoxifeno", y someterme a la exploración oftalmológica para detectar dichas alteraciones.

Firma del paciente \_\_\_\_\_